

Fundamentos para la estimación de la validez y magnitud de los resultados en los estudios de seguridad sobre medicamentos

Seminario de lectura crítica del artículo científico, 3-jun-2026

Servicios de Farmacovigilancia de las CCAA

Galo A Sánchez Robles

Evalmed



Introducción: Significado de “efecto”

Efecto [hecho desde fuera]

Proviene del latín *effectus*, que significa “acción realizada, resultado”. Deriva de *efficere* (“hacer completamente”), compuesto por *ex-* (“fuera”) y *facere* (“hacer”). La etimología de **efecto** (*effectus*: “resultado, consecuencia de una acción”) está directamente relacionada con el significado de **efecto de un medicamento, en cuanto a algo “hecho (causado) desde fuera”**.

Recuérdese que hay dos haceres en latín, hacer como *agere* (la *praxis* griega: acciones humanas sin producción de objetos, como lo que hace un juez de instrucción o un médico cuando diagnostica, de donde deriva *agente*, siendo su virtud la prudencia, *phronesis*) y hacer como *facere* (la *poiesis* griega: acciones humanas con producción de objetos, como la escultura que hace un escultor o la escayola que pone un médico en una fractura, siendo su virtud la técnica y el arte técnico, *techné* y *ars*).

En la lengua española ambos significados operatorios están involucrados en “hacer”, y por tanto en “hecho”, habida cuenta de que no hay un *agere* sin *facere* ni un *facere* sin *agere*.

En los ensayos clínicos debemos entender por **efecto** tanto los “**beneficios**” como los “**maleficios** o daños añadidos” en el grupo de intervención frente al grupo de control. Los “hechos causados desde fuera” están en el sufijo “-fecto” y en su evolución a “-ficio”. Y es que los medicamentos ejercen, causan todos sus efectos (físicoquímicos) estimulando o deprimiendo las funciones naturales del organismo [*], sin conciencia de si los humanos los perciben como *beneficio* o *maleficio* (daño).

Todos los efectos de un medicamento son inseparables existencialmente, y **se imponen a los humanos** con independencia de que los humanos los disocien esencialmente (como ejercicio mental analítico, especulativo o administrativo) en buenos y malos, en eficacia y seguridad, en indicaciones y reacciones adversas, en comité de autorización y comité de seguridad. La totalidad se impondrá porque sus partes son inseparables existencialmente.

[*] Los medicamentos sólo “actúan” estimulando o deprimiendo las funciones naturales de los organismos, y no pueden crear nuevas funciones.

El modelo de variables **X** que explican los resultados en salud **Y**

Un efecto (Y) depende, es función (f) de una causa (X)

Una variable dependiente (Y) depende = es función (f) de una variable independiente (X)

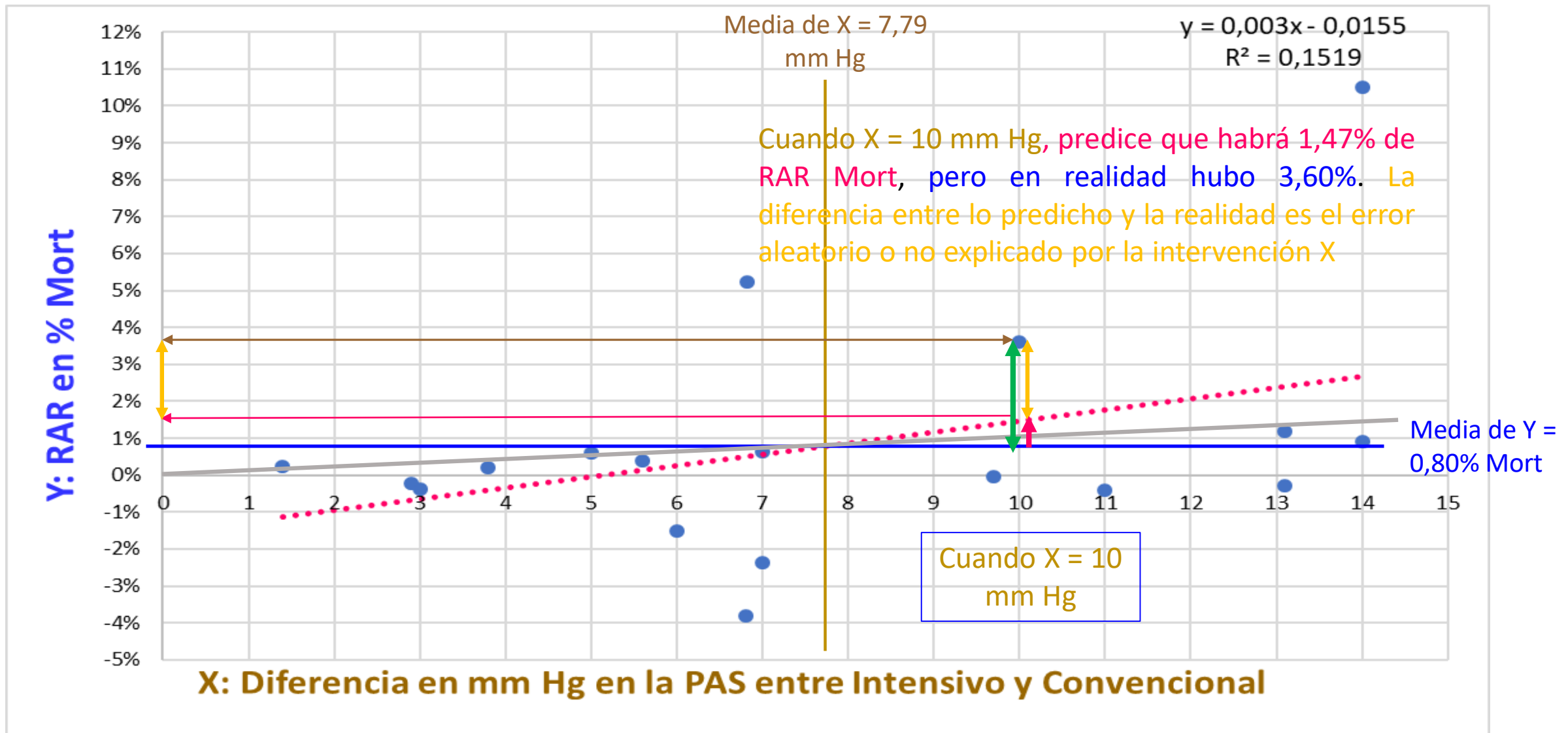
Un Resultado (Y) depende, es función (f) de una intervención (X)

Veamos cómo influye una intervención sanitaria (o variable independiente X) sobre un resultado en salud (o variable dependiente Y) que se pretende mejorar.

Tomemos como ejemplo la influencia de la intervención de Tratamiento de la Presión Arterial Sistólica Intensivo frente al Convencional (la X = “Diferencia en la PAS”) sobre la Reducción Absoluta del Riesgo de Mortalidad por todas las causas (la Y= RAR en Mort), que hemos obtenido de un metaanálisis de 18 ensayos clínicos.

$$Y_i = Y_i' + \varepsilon_i \Rightarrow Y_i = (a + bX_i) + \varepsilon_i \Rightarrow \text{RAR en Mort} = -0,0155 + 0,0030 * (\text{Dif PAS Int vs Conv}) + \text{Error aleatorio}$$

Responde al modelo	$Y_i = Y_i' + \varepsilon_i$				
$b = SP_{xy} / SC_x =$	0,0030				
$b = r_{xy} * s_y / s_x =$	0,0030				
$a =$	-0,0155				
$r_{xy} =$	0,390				
$R_{xy}^2 =$	0,1519				
Mortalidad por todas las causas	Y'	Error	ECA	X = Dif PAS [Int vs Conv]	Y = RAR en Mort
19950930-ECA Toto 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	0,56%	2,94%	1	7,00	-2,38%
19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	-0,68%	-0,45%	2	2,90	-0,23%
19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	1,47%	-2,13%	3	10,00	3,60%
20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	0,51%	-4,73%	4	6,82	5,24%
20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	0,56%	-0,08%	5	7,00	0,64%
20050301-ECA MDRD 6,2y, 51,7y BP140 FG33 (14)	0,50%	4,31%	6	6,80	-3,81%
20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	-0,04%	-0,63%	7	5,00	0,59%
20061231-ECA ABCD-2V 1,9y, DM 43,5y BP126 CV9 (16)	0,26%	1,78%	8	6,00	-1,52%
20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	1,38%	1,42%	9	9,70	-0,04%
20090815-ECA Cardio-sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	-0,40%	-0,59%	10	3,80	0,19%
20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	2,41%	2,69%	11	13,10	-0,28%
20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	0,14%	-0,26%	12	5,60	0,40%
20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	2,68%	1,77%	13	14,00	0,91%
20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	-1,13%	-1,36%	14	1,40	0,23%
20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	2,68%	-7,82%	15	14,00	10,50%
20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	1,77%	2,18%	16	11,00	-0,41%
20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	2,41%	1,24%	17	13,10	1,17%
20160224-ECA PAST 1y, TIAóACV 72y BP143 CV100 (26)	-0,65%	-0,28%	18	3,00	-0,37%
	0,80%			7,79	0,80%



A más descenso diferencial de **X= Dif PAS entre [Int vs Conv]**, la estimación puntual muestra una débilmente mayor **Y= RAR en Mort**. Sin embargo, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el coeficiente de correlación "r" ni en el coeficiente de regresión "b" (cálculos no mostrados aquí). Además de la no significación, la **X= Dif PAS** explica sólo el 15% de la variabilidad de la **Y= RAR en Mort**, y dejaría de explicar el 85% del comportamiento de la **Y= RAR en Mort**.

La influencia, explicación o predicción del resultado Y' (o variable dependiente teórica) que proporciona la intervención X (o variable independiente) se puede expresar en lógica formal así: $X \Rightarrow Y'$, lo cual significa que el resultado teórico Y' es función de la intervención X .

$$Y' = f(X) \Rightarrow \text{RAR Mort}' = f(\text{Dif PAS}) \Rightarrow \text{RAR Mort}' = a + b * (\text{Dif PAS})$$

Pero entre el resultado teórico (Y' matemática o formal) que explica (o predice) la intervención, y el resultado real (Y real, tocable con el dedo) hay una diferencia, que se denomina error aleatorio (ε), que es la porción de realidad tocable con el dedo no explicada (o no predicha) por la intervención.

$$Y - Y' = \varepsilon \Rightarrow Y = Y' + \varepsilon \Rightarrow \text{RAR Mort} = \text{RAR Mort}' + \varepsilon \Rightarrow \text{RAR Mort} = a + b * (\text{Dif PAS}) + \varepsilon$$

Los resultados en salud suelen estar influidos, o explicados, no sólo por una variable (causa o factor). Es más realista concebir los resultados en salud como multivariantes (multicausales o multifactoriales). Cada una de estas variables contribuye al resultado en salud independientemente de las demás y/o interactuando con una o varias de las demás.

Además de ello, dada la complejidad de los co-determinantes sobre los resultados en salud, las variables que encontremos fenoménicamente como científicos, no serán todas (sino sólo las que como científicos humanos alcancemos a percibir) ni podrán explicar la totalidad, pues siempre quedará una parte no explicada de la totalidad del resultado en salud que denominamos error aleatorio.

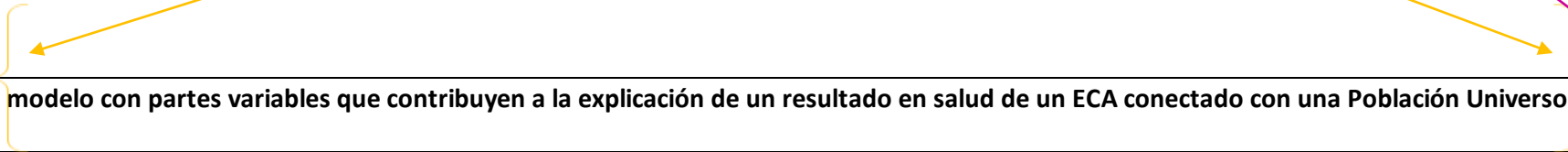
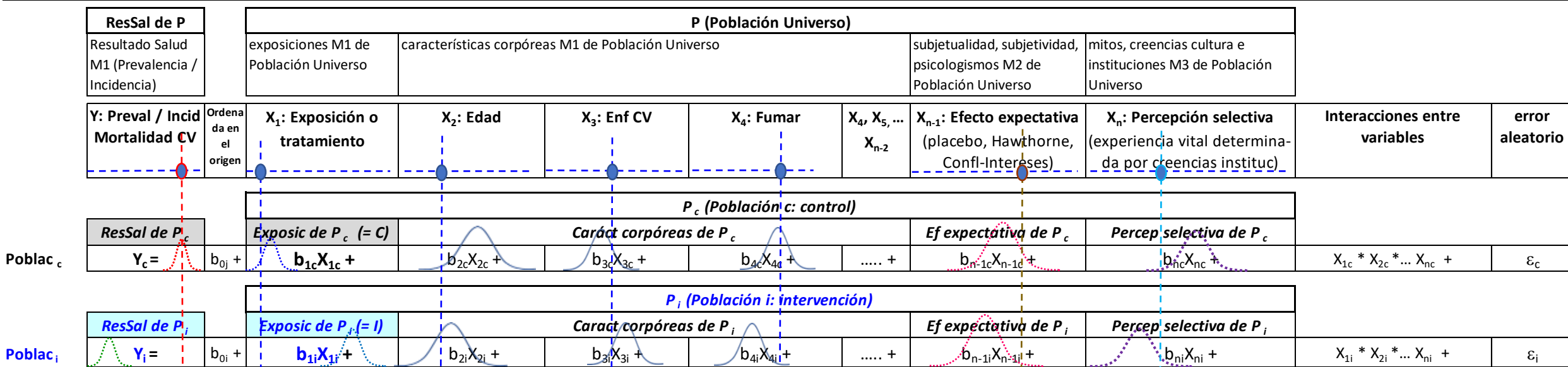


Gráfico 1: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.

ResSal de P	P (Población Universo)									
Resultado Salud M1 (Prevalencia / Incidencia)	exposiciones M1 de Población Universo	características corpóreas M1 de Población Universo				subjetualidad, subjetividad, psicologismos M2 de Población Universo	mitos, creencias cultura e instituciones M3 de Población Universo			
Y: Preval / Incid Mortalidad CV	Ordenada en el origen	X₁: Exposición o tratamiento	X₂: Edad	X₃: Enf CV	X₄: Fumar	X ₄ , X ₅ , ... X _{n-2}	X_{n-1}: Efecto expectativa (placebo, Hawthorne, Confl-Intereses)	X_n: Percepción selectiva (experiencia vital determinada por creencias instituc)	Interacciones entre variables	error aleatorio
ResSal de P_c	P_c (Población c: control)									
Y_c =	Exposic de P_c (= C)	Carát corpóreas de P_c				Ef expectativa de P_c		Percep selectiva de P_c		
$b_{0j} +$	$b_{1c}X_{1c} +$	$b_{2c}X_{2c} +$	$b_{3c}X_{3c} +$	$b_{4c}X_{4c} +$ +	$b_{n-1c}X_{n-1c} +$	$b_{nc}X_{nc} +$	$X_{1c} * X_{2c} * ... X_{nc} +$		ϵ_c

Veamos cómo se explica la comparación entre dos grupos, lo cual nos permite entender las diferencias entre un estudio observacional y un estudio experimental controlado y aleatorizado (ECA)

Gráfico 2: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.



El efecto, o diferencia entre ambos resultados en salud, se puede representar así:

Est Observ	Y _c - Y _i =	b _{0c-0i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) +	(b _{2j} X _{2j} - b _{2i} X _{2i}) +	(b _{3j} X _{3j} - b _{3i} X _{3i}) +	(b _{4j} X _{4j} - b _{4i} X _{4i}) + +	(b _{n-1j} X _{n-1j} - b _{n-1i} X _{n-1i}) +	(b _{nj} X _{nj} - b _{ni} X _{ni}) +	(X _{1c} * ... X _{nc}) - (X _{1i} * ... X _{ni}) +	ε _{ci}
------------	-----------------------------------	----------------------	--	--	--	--	---------	--	--	---	-----------------

En el ECA canónico teórico: 1º están "todas" las variables explicativas; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, y así la diferencia entre los resultados se explica "sólo" por la diferencia entre los tratamientos, más un error aleatorio.

ECA canónico teórico	Y _c - Y _i =	b _{0c-0i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) +	0 +	0 +	0 + +	0 +	0 +	0 +	ε _{ci}
----------------------	-----------------------------------	----------------------	--	-----	-----	-----	---------	-----	-----	-----	-----------------

Decimos que hay correspondencia entre el representante (que es este ECA particular) y el ideal representado (que es el ECA canónico teórico), cuando en este ECA particular: 1º están "todas" las variables explicativas del ECA canónico teórico; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, como en el ECA canónico teórico.

este ECA particular	Y _c - Y _i =	b _{0j-0i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) tiempo insuficiente	(b _{2c} X _{2c} > ó < b _{2i} X _{2i}) +	no se ha incluido esta variable +	0 + +	no se midió/ estimó en Confl-Int +	0 +	no se pueden reconstruir por las faltas (o meta-ignorancia) +	ε _{ci}
---------------------	-----------------------------------	----------------------	--	--	-----------------------------------	-----	---------	------------------------------------	-----	---	-----------------

Qué es el ECA canónico teórico

En el **Ensayo Clínico (ECA) canónico teórico**,

1º están presentes “todas” las variables explicativas del resultado en salud lo cual se estima que sucede cuando el error aleatorio residual [*] es infinitesimal); y

2º la muestra ha sido aleatoriamente tomada de la **POBLACIÓN UNIVERSO** y asignada aleatoriamente a dos grupos, de modo que cada una de todas las variables explicativas de un grupo permanece proporcionalmente igual que sus respectivas homónimas del otro grupo (distribuciones estadísticas de la probabilidad similares), salvo la variable tratamiento (intervención vs control), y así la diferencia entre los resultados de ambos grupos se explica “sólo” por la diferencia entre tratarse con la intervención frente a tratarse con el control, más un error aleatorio.

[*] El error aleatorio está constituido por: a) aquello que, estando a escala humana, aún ignoramos (*ignoramus*); y b) aquello que, no estando a escala humana, ignoraremos siempre (*ignorabimus*).

Para justificar los adjetivos “teórico” y “canónico” hagamos antes el siguiente excursio resumido:

“Teórico”

El adjetivo “teórico” se justifica por dos teorías de la probabilidad, con las cuales tiene que cumplir:

1) Es necesario un gran número de muestra porque, según la Ley de los Grandes Números, el resultado va tendiendo progresivamente a la media (regresión a la media). Esta media es la expectativa matemática cuando la investigación se hace con objetos, porque los objetos al no tener conducta, son invariables (como los medicamentos).

2) Pero en un ensayo clínico los términos de investigación no son solo objetos sino también sujetos con conductas variables. ¿Supone esto alguna falla en la aplicación de los resultados de objetos a los resultados de sujetos? Pues sí, pero se asume que cuando el número de sujetos es alto, sus conductas variables tienden a neutralizarse, comportándose el agregado en su media como la media del agregado de objetos invariables. [Se asume esta conjetura pero en la práctica no se puede probar por cuanto cada ensayo clínico es un suceso único]

“Canónico”

Desde la Gnoseología del Sistema del Materialismo Filosófico, los modos (verdades, resultados) de las ciencias son: a) definiciones (partiendo de términos para llegar a términos); b) modelos (de términos a relaciones); c) clasificaciones (de relaciones a términos); y d) demostraciones (de relaciones a relaciones).

Los modelos son “configuraciones” o “armaduras” que establecen relaciones definidas con términos del campo gnoseológico. Un contexto determinante puede considerarse como un modelo cuando sea fértil para determinar identidades sintéticas entre términos (como en el triángulo rectángulo, los términos que están a la derecha e izquierda de la igualdad o identidad: $Hipotenusa^2 = CatetoA^2 + CatetoB^2$).

Dentro de los modelos hay metros, paradigmas, prototipos y cánones. El “ensayo clínico canónico teórico” es un modelo del tipo canon y también prototipo. Es modelo porque va de términos (variables explicativas) a relaciones (número de eventos en función de las variables), y se comporta como una configuración o armadura (contexto determinante) porque es dentro de ese contexto donde se establece esa relación (verdad, resultado). Y es canon (modelo con términos heterológicos y relaciones distributivas), aunque también es prototipo (modelo con términos heterológicos y relaciones atributivas), porque hay relaciones distributivas y atributivas (conexiones).

La plantilla GRADE para la evaluación de un ECA particular

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
(Graduación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones)

13 Preguntas GRADE para la lectura crítica de un ECA particular: 1 para “PICO”, 7 para la VALIDEZ, 2 para la MAGNITUD y PRECISIÓN, y 3 para la APLICABILIDAD

Reconstruido por Evalmed desde Guyatt GH, Rennie D, O. Meade M, Cook DJ (Eds). Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice (2nd edition). McGraw-Hill Professional, 2008.

a) PICO: definición clara y distinta de **Población P** (línea basal, co-variables $X_2, X_3 \dots X_n$ que son explicativas, que influyen en el resultado); **Intervención I** (variable independiente X_{1i}); **Comparador C** (variable independiente X_{1c}); y **Resultado outcome O** (variable dependiente Y).

b) Validez (alta, moderada, baja o muy baja): cuán verosímil es la correspondencia del resultado (evidencia o verdad) obtenido en este ECA particular con el resultado que se esperaría obtener en el **Ensayo Clínico canónico teórico** (porque ese resultado es el representante ideal del Resultado de la Población Universo conocida o conociéndose). La validez responde a si: 1) ¿Están todas las variables que explican exhaustivamente el resultado?; 2) ¿Están equilibradas esas variables explicativas del resultado entre ambos grupos salvo la intervención o control?

c) Magnitud: cuán grande es la diferencia entre los resultados $Y_c - Y_i$. Nos da cuenta de la relevancia clínica (significación práctica), junto a la **Precisión**, que significa cuán estrecho o ancho es el intervalo de confianza, porque dentro del mismo teóricamente se encuentra el verdadero resultado, evidencia o verdad de la Población Universo (el verdadero valor del parámetro).

d) Aplicabilidad: con esa validez, magnitud y precisión, ¿se parece la población de mis pacientes a la Población P del estudio? Si se parece, entonces es aplicable a mis pacientes. Si no, entonces la aplicabilidad está en cuestión.

PICO

1.1 ¿Se definen clara y distintamente la Población [P] (pacientes = covariables de la línea basal), la Intervención [I], la Comparación [C] y los Outcomes [O] (Resultados)?

Población o pacientes en riesgo: Línea basal con los factores o co-variables que influyen en el resultado “O”

Intervención (o exposición):

Comparación (control):

Outcomes = Resultados que se persiguen, y motivan el diseño y desarrollo del Estudio de Investigación

1.2 Las co-variables de la línea basal [P] más la variable de Intervención [I]/ Comparación [C], ¿son exhaustivamente explicativas de los resultados [O, outcomes], es decir, suponiéndose un error aleatorio que tiende a cero?

Suplemento 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline), ECA SELECT.			
Las variables dicotómicas se informan en Número y Porcentaje, Nº (%). Las variables continuas en Media y Desviación Estándar, media (DE), salvo que se informen en Mediana y Rango Intercuatílico, mediana [IQR].	Semaglutida (2,4 mg/sem, SC); n = 8.803	Placebo (2,4 mg/sem, SC); n = 8.801	valor de p para la diferencia
Edad, años	61,6 (DE 8,9)	61,6 (DE 8,8)	1,000
Mujeres	6355 (72,2%)	6377 (72,5%)	0,693
Peso, Kg	96,5 (DE 17,5)	96,8 (DE 17,8)	0,260
Índice de Masa Corporal, Kg/m ²	33,3 (DE 5)	33,4 (DE 5)	0,185
Circunferencia de la cintura, cm	111,3 (DE 13,1)	111,4 (DE 13,1)	0,613
Presión arterial sistólica, en mm Hg	131 (DE 15,6)	130,9 (DE 15,3)	0,668
Presión arterial diastólica, en mm Hg	79,4 (DE 10)	79,2 (DE 9,9)	0,182
Pulsaciones/ minuto	68,9 (DE 10,6)	68,6 (DE 10,7)	0,062
Puntuación Cuestionario EQ-5D-5L (*)	0,88 (DE 0,15)	0,88 (DE 0,15)	1,000
Puntuación Cuestionario EQ-5D-VAS (*)	77,15 (DE 15,63)	77,15 (DE 15,73)	1,000
Lípidos en sangre			
Colesterol total, mg/dl, mediana (IQR)	153 [IQR, 131-182]	153 [IQR, 131-183]	
Colesterol HDL, mg/dl, mediana (IQR)	44 [IQR, 37-52]	44 [IQR, 37-52]	
Colesterol LDL, mg/dl, mediana (IQR)	78 [IQR, 61-102]	78 [IQR, 61-102]	
Triglicéridos, en mg/dl, mediana [IQR]	134 [IQR, 99-188]	135 [IQR, 100-190]	
Proteína C reactiva alta sensibilidad, mg/L, mediana [IQR]	1,87 [IQR; 0,89-4,18]	1,80 [IQR; 0,86-4,06]	
Categoría de la enfermedad cardiovascular			
Infarto de miocardio solamente	5962 (67,7%)	5944 (67,5%)	0,789
Ictus solamente	1578 (17,9%)	1556 (17,7%)	0,670
Enfermedad arterial periférica solamente	376 (4,3%)	401 (4,6%)	0,357
Dos o más de las tres anteriores	718 (8,2%)	719 (8,2%)	0,974
Otras enfermedades cardiovasculares	169 (1,9%)	181 (2,1%)	0,516
Función renal			
FGe, en ml/min/1,73 m ²	82,4 (DE 17,5)	82,5 (DE 17,3)	0,703
Estatus glucémico			
Nivel de Hemoglobina glicosilada, en %	5,78 (DE 0,34)	5,78 (DE 0,33)	1,000
subgrupo con Hemoglobina glicosilada < 5,7%, n ^º (%)	2925 (33,2%)	2980 (33,9%)	0,374
subgrupo con Hemoglobina glicosilada ≥ 5,7%, n ^º (%)	5877 (66,8%)	5819 (66,1%)	0,366
Raza o grupo étnico			
Blancos	7387 (83,9%)	7404 (84,1%)	0,701
Asiáticos	720 (8,2%)	727 (8,3%)	0,844
Negros	348 (4%)	323 (3,7%)	0,327
Hispanicos o latinos	914 (10,4%)	908 (10,3%)	0,886
Abreviaturas: DE: desviación estándar o típica; FGe: tasa de filtración glomerular estimada, en ml/min/ 1,73 m²; IQR: rango intercuartílico entre el percentil 25 y el percentil 75.			

Suplemento 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline), Estudio observacional de Cohortes Retrospectivo NIRSE-GAL			
Las variables dicotómicas se informan en Número y Porcentaje, Nº (%). Las variables continuas en Media y Desviación Estándar, media (DE), salvo que se informen en Mediana y Rango Intercuatílico, mediana [IQR].	Nirsevimab; n= 9.048 (salvo que se indique otro "n" en la línea)	Ninguna intervención; n= 851 (*) (salvo que se indique otro "n" en la línea)	valor de p para la diferencia
Edad			
Edad del bebé en meses, media (DE)	4,14 (DE 2,44)	5,05 (DE 2,29)	0,000
≤ 3 meses	4064/9408 (43,2%)	215/851 (25,3%)	0,000
3 a ≤ 6 meses	3311/9408 (35,2%)	366/851 (43%)	0,000
≥ 6 meses	2033/9408 (21,6%)	270/851 (31,7%)	0,000
Edad gestacional			
Edad gestacional en semanas, media (DE) [n = 9.181 vs 755]	39 (DE 1,75)	39,1 (DE 1,68)	0,117
< 37 semanas	626/9408 (6,7%)	40/851 (4,7%)	0,027
≥ 37 semanas	8565/9408 (91%)	715/851 (84%)	0,000
Datos perdidos	227/9408 (2,4%)	96/851 (11,3%)	0,000
Sexo			
Femenino	4657/9408 (49,5%)	403/851 (47,4%)	0,231
Masculino	4751/9408 (50,5%)	448/851 (52,6%)	0,231
Peso al nacer			
Peso al nacer en gramos, media (DE) [n = 9.152 vs 755]	3220 (DE 519)	3270 (DE 530)	0,011
Datos perdidos	216/9408 (2,3%)	93/851 (10,9%)	0,000
Nacidos antes o durante la estación de Virus Respiratorio Sincitial			
Nacidos antes de la estación de VRS del total (considerados por los autores desde el 1-abr-2023 al 24-sep-2023)	6220/9408 (66,1%)	699/851 (82,1%)	0,000
Nacidos durante la estación de VRS del total (considerada en Galicia desde el 25-sep-2023 al 15-dic-2023)	3188/9408 (33,9%)	152/851 (17,9%)	0,000
Número de visitas al pediatra del Centro de Salud por el "Programa del niño sano", como proxy de la utilización de recursos del Sistema Sanitario Público			
Ninguna	598/9408 (6,4%)	134/851 (15,7%)	0,000
≥ 1	8810/9408 (93,6%)	717/851 (84,3%)	0,000

VALIDEZ

¿COMENZARON EL ESTUDIO LOS GRUPOS DE INTERVENCIÓN Y CONTROL CON EL MISMO PRONÓSTICO?

2. ¿Se aleatorizó a los pacientes?
3. ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?
4. ¿Fueron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?

¿SE MANTUVO EL BALANCE PRONÓSTICO EN EL TRANCURSO DEL ESTUDIO?

5. ¿Fue cegado el estudio en el inicio? ¿Se mantuvo cegado durante el desarrollo?

¿SIGUIERON LOS GRUPOS BALANCEADOS A LA CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO?

6. ¿Fue completo el seguimiento?
7. ¿Se llevó a cabo el análisis de los pacientes en los grupos a los que fueron asignados al azar inicialmente?
8. ¿Se detuvo antes de lo previsto?

MAGNITUD Y PRECISIÓN DE LOS RESULTADOS

9. ¿Cuál fue la magnitud del efecto del tratamiento (relevancia clínica, significación práctica)?
10. Cuál fue la precisión de la estimación del efecto del tratamiento (intervalo de confianza estadístico)

APLICABILIDAD

11. ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?

12.- ¿Se consideraron los resultados importantes para los pacientes?

13. ¿Los beneficios que se esperan del tratamiento justifican los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?

Grado de gravedad como grado de aversión al
riesgo

Para no perdernos, consideramos 3 grados de riesgos:

- a) **Graves**, que son los relacionados con la muerte, incapacidad o amenaza de la vida, y son críticos para la toma de decisiones clínicas. La metodología GRADE les asigna una puntuación ordinal de aversión al riesgo de 9, 8 ó 7, es decir de “importancia para el paciente”, término relacionado inversamente con la “utilidad”.

- b) **Moderados**, son los relacionados con un deterioro importante de la calidad de vida, o son susceptibles de convertirse en graves, y son importantes pero no críticos para la toma de decisiones clínicas. GRADE les asigna una puntuación ordinal de aversión al riesgo de 6, 5 ó 4.

- c) **Leves**, son los relacionados con un deterioro no importante en la calidad de vida, y no son susceptibles de convertirse en graves. No son importantes para la toma de decisiones clínicas y GRADE les asigna una puntuación ordinal de 3, 2 ó 1.

	Riesgos basales evitados	Riesgos añadidos a los basales	Puntuación ordinal GRADE (de aversión al riesgo)
	Eficacia o Efectividad = Beneficios	Seguridad = Riesgos (daños) añadidos	
Riesgos graves: relacionados con la muerte, incapacidad o amenaza de la vida	Muerte por cualquier causa, Muerte CV, Ictus, IAM, Amputación, Pancreatitis aguda, Enfermedad renal aguda, Rabdiomiólisis, Trombosis pulmonar, Ceguera, Hipoglucemia grave...		9, 8, 7
Riesgos moderados: relacionados con un deterioro importante de la calidad de vida, o son susceptibles de convertirse en graves	Angina de pecho autoinformada (no confirmada), Retinopatía proliferativa, Claudicación intermitente, Náuseas que motivan el abandono de tratamiento, Ganancia de peso en pacientes con sobrepeso (IMC 30-35 Kg/m ²); Hioglucemia moderada...		6, 5, 4
Riesgos leves: relacionados con un deterioro no importante en la calidad de vida, y no son susceptibles de convertirse en graves	Cefalefa leve, Diarrea leve, Ganancia de peso en individuos con normopeso (IMC 25-30 Kg/m ²); Hipoglucemia leve...		3, 2, 1

Estructura narrativa de un Resumen de
Evaluación GRADE de un **ECA particular**

Resumen GRADE de un ECA particular : Título en formato “PICO”:

Referencia bibliográfica completa:

Nosotros adaptamos las preguntas dentro de una estructura narrativa (problema, trama, crisis, resolución)

Como regla del dedo, la estructura narrativa puede recordarse con el acrónimo *IDEAL*: Identificación del problema; Definición del problema; Estrategias (de juntar y separar términos sobre el papel) para reducir el problema; Actuaciones llevadas a cabo; Logros o resultados obtenidos.

I y D *I. INTRODUCCIÓN*

E *II. LO PROYECTADO*

A y L *III. LO CONSEGUIDO*

IV. COMENTARIOS, DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR

V. CONFLICTOS DE INTERESES y VEROSIMILITUD (“validez”) DE LOS RESULTADOS

VI. CONCLUSIONES

VII. RECOMENDACIONES (si prudencialmente es mejor ofrecerlas que no ofrecerlas)

Para ver paso a paso las preguntas y las respuestas resolvemos en la práctica el Resumen de una Evaluación GRADE del Ensayo Clínico PROactive **en el siguiente apartado:**

<http://evalmed.es/2020/04/20/modulo-1-3-practica-para-elaborar-una-evaluacion-grade/>

Tipos de estudios de investigación de resultados en salud

Para el diseño de una investigación propia y su implementación por los Servicios de Farmacovigilancia son perfectamente factibles los tipos de estudios que se destacan sobre fondo azul.

Todos los tipos son factibles para que los Servicios de Farmacovigilancia evalúen las investigaciones que han llevado a cabo terceros, destacándose sobre fondo amarillo los tipos de estudios de investigación de los denominados Planes de Gestión de Riesgos de la Industria.

TIPOS DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Se pueden clasificar según varios criterios duales:

- 1) Finalidad del estudio: a) descriptiva: describe los fenómenos; o b) analítica: además de lo anterior, analiza la hipotética conexión entre causa (factor) y efecto (desenlace).
- 2) Secuencia temporal: a) transversal; o b) longitudinal.
- 3) El investigador interviene o no sobre el factor de estudio: a) sí interviene (experimental); y b) no interviene (observacional).
- 4) Cronología de los hechos respecto al momento de inicio del estudio: a) prospectivo; o b) retrospectivo.

Éstos pueden articularse para una clasificación completa mediante la ramificación del primer criterio dual con el segundo, éste con el tercero, y así sucesivamente hasta agotarlos todos.

I. OBSERVACIONALES (DESCRIPTIVOS Y ANALÍTICOS)

A) OBSERVACIONALES DESCRIPTIVOS: 1 solo grupo sobre el que el investigador no interviene (no determina las conductas de las personas incluidas), y lo observa para describir cualitativa y cuantitativamente las características (M1, M2 y M3) y resultados en salud de ese grupo. Puede que, mediante ese grupo, pretenda inferir las características (M1, M2 y M3) y resultados en salud de la Población universo de la que procede ese grupo.

1º Transversales: en un corte instantáneo o en período temporal fijo en su conjunto.

- Estudios de prevalencia.

- Series de casos transversales.

- Evaluación de pruebas diagnósticas (sensibilidad-especificidad frente a un “patrón de oro”).

- Estudios de concordancia inter-observadores o intra-observadores.

- Estudios de correlación entre dos variables.

2º Longitudinales: en función del tiempo.

- Estudios de incidencia.

- Descripción de los efectos de una intervención no deliberada.

- Descripción de la “historia natural” de una enfermedad.

B) OBSERVACIONALES ANALÍTICOS: 2 grupos sobre los que el investigador no interviene (no determina la conducta de las personas incluidas), y los observa para analizar la hipotética conexión entre causa y efecto.

1º Desde la causa al efecto: Un grupo de expuestos al factor de estudio (causa) y otro grupo de no expuestos, y tras un tiempo se comparan los eventos (efecto) que suceden en el primer grupo frente al segundo.

- Estudios de cohortes (prospectivos, retrospectivos o ambispectivos)

2º Desde el efecto a la causa: Un grupo de casos que ha padecido los eventos (efecto) y un grupo de controles que no los ha padecido (ausencia de efecto), y tras un tiempo en retrospectiva se comparan cuántos han estado expuestos al factor de estudio (causa hipotética) en el grupo de casos frente al grupo de controles.

- Estudios de casos y controles.

- Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

II. INTERVENCIONISTAS (EXPERIMENTALES y CUASI-EXPERIMENTALES)

Todos son analíticos, con 2 grupos para analizar la hipotética conexión entre causa y efecto, en los que el investigador interviene al menos en el grupo de intervención (exposición), determinando la conducta de las personas incluidas.

A) EXPERIMENTALES: El investigador determina la conducta de intervención y de control, y las asigna aleatoriamente.

1º El investigador aleatoriza de intervención y control a dos grupos distintos:

- Estudios aleatorizados controlados en paralelo (ensayos clínicos). [En su límite de excelencia, éste es el que se toma como referencial, que llamamos ECA canónico teórico]

2º El investigador aleatoriza de intervención y control a un único grupo:

- Estudios aleatorizados controlados cruzados (ensayos clínicos cruzados). [Al ser cada sujeto de investigación su propio control, éste tipo es de más validez interna]

B) CUASI-EXPERIMENTALES: El investigador no hace aleatorización.

1º El investigador determina la conducta de intervención y control:

- Estudios cuasi-experimentales en los que se determina la conducta de intervención y control sin asignación aleatoria.

2º El investigador determina la conducta de intervención y no de control:

- Estudios cuasi-experimentales en los que se construye un control.

- Estudios cuasi-experimentales en los que se utiliza un control externo.

- Estudios cuasi-experimentales en los que se toma como control el mismo grupo antes de la intervención.

Estimación del grado de verosimilitud o validez

Los 4 escalones de la validez de las evidencias (**estimación** de la posibilidad de que el valor de los resultados "calculados" difieran de los resultados "más probablemente verdaderos en las condiciones teóricamente ideales") [Reconstrucción desde las originales del *GRADE Working Group grades of evidence*]:

VALIDEZ ALTA: Este estudio particular tiene un parecido alto en las características sustanciales del ECA canónico teórico, por lo que estimamos que nuestro cálculo de este resultado puede tener un parecido alto con el del verdadero resultado (el del ECA canónico teórico).

VALIDEZ MODERADA: Este estudio particular tiene un parecido moderado en las características sustanciales del ECA canónico teórico, por lo que estimamos que nuestro cálculo de este resultado puede tener un parecido moderado con el del verdadero resultado (el del ECA canónico teórico).

VALIDEZ BAJA: Este estudio particular tiene un parecido bajo en las características sustanciales del ECA canónico teórico, por lo que estimamos que nuestro cálculo de este resultado puede tener un parecido bajo con el del verdadero resultado (el del ECA canónico teórico).

VALIDEZ MUY BAJA: Este estudio particular tiene un parecido muy bajo en las características sustanciales del ECA canónico teórico, por lo que estimamos que nuestro cálculo de este resultado puede tener un parecido muy bajo con el del verdadero resultado (el del ECA canónico teórico).

CON QUÉ VALIDEZ PARTE UN ESTUDIO UN INSTANTE ANTES DE COMENZAR UNA EVALUACIÓN

Por su diseño, los ensayos clínicos parten con validez ALTA al comenzar la evaluación.

Cuanto más se aleje **este estudio** del **ECA canónico teórico**, más se reducirá la validez.

Por su diseño, los estudios observacionales parten con validez BAJA al comenzar la evaluación.

Cuanto más se acerque **este estudio** al **ECA canónico teórico**, más se elevará la validez, y cuanto más se aleje más se reducirá la validez.

Si recordamos sucesivamente los esquemas de:

Un ECA particular

Un Estudio de Cohortes

Un Estudio Longitudinal

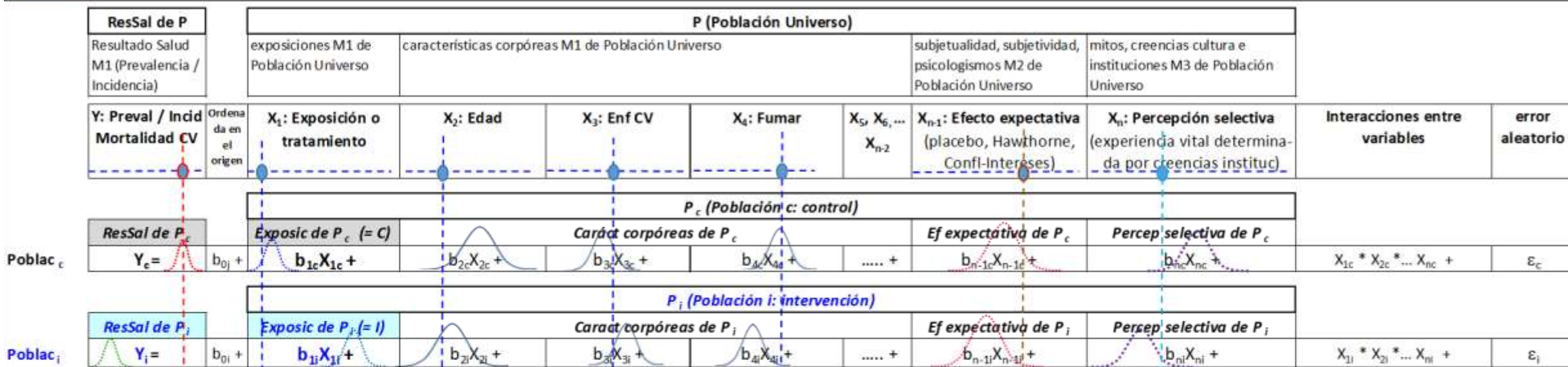
Un Estudio Transversal

... podremos observar aéreamente el grado de verosimilitud o validez de sus respectivos contextos determinantes.

Y como 1000 pasos empiezan por 1 paso, todos merecen la excelencia en: a) el diseño e implementación del investigador; y b) en el evaluación del evaluador.

El esquema de un ECA particular (nivel estimado de dificultad: 8 investigador, 2 evaluador)

Gráfico 2: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.



En el ECA canónico teórico: 1º están "todas" las variables explicativas; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, y así la diferencia entre los resultados se explica "sólo" por la diferencia entre los tratamientos, más un error aleatorio.

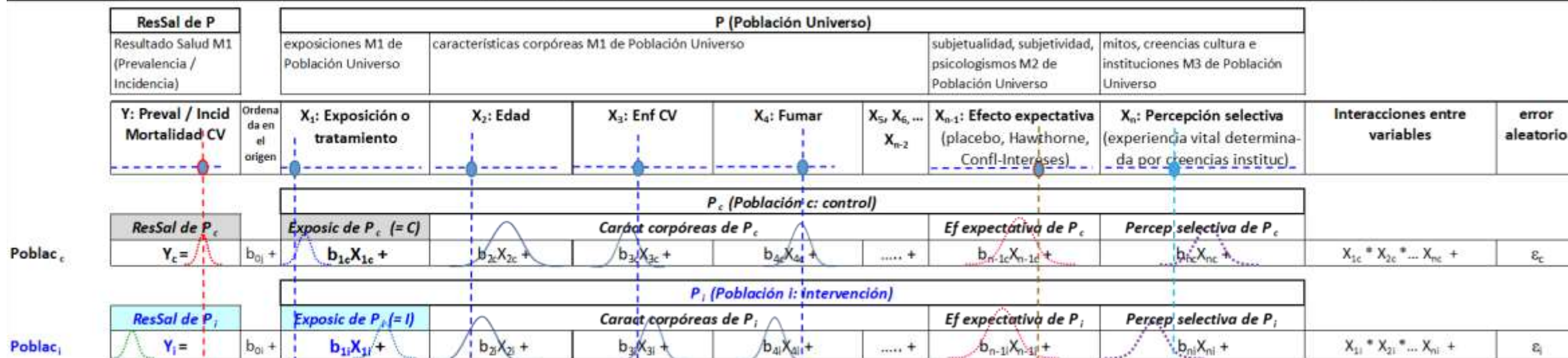
ECA canónico teórico	Y _c - Y _i =	b _{0c-i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) +	0 +	0 +	0 + +	0 +	0 +	ε _{ci}
-----------------------------	-----------------------------------	---------------------	--	-----	-----	-----	---------	-----	-----	-----------------

Decimos que hay correspondencia entre el representante (que es este ECA particular) y el ideal representado (que es el ECA canónico teórico), cuando en este ECA particular: 1º están "todas" las variables explicativas del ECA canónico teórico; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, como en el ECA canónico teórico.

este ECA particular	Y _c - Y _i =	b _{0c-i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) tiempo insuficiente	(b _{2c} X _{2c} > ó < b _{2i} X _{2i}) +	no se ha incluido esta variable +	0 + +	no se midió/ estimó en Confl-Int +	0 +	no se pueden reconstruir por las faltas (o meta-ignorancia) +	ε _{ci}
----------------------------	-----------------------------------	---------------------	--	--	-----------------------------------	-----	---------	------------------------------------	-----	---	-----------------

El esquema de un Estudio de Cohortes (nivel estimado de dificultad: 6 investigador, 4 evaluador)

Gráfico 2: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.



En el ECA canónico teórico: 1º están "todas" las variables explicativas; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, y así la diferencia entre los resultados se explica "sólo" por la diferencia entre los tratamientos, más un error aleatorio.

ECA canónico teórico	Y_c - Y_i =	b _{0c-0i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) +	0 +	0 +	0 + +	0 +	0 +	0 +	ε _{ci}
-----------------------------	--	----------------------	--	-----	-----	-----	---------	-----	-----	-----	-----------------

Decimos que hay correspondencia entre el representante (que es este ECA particular) y el ideal representado (que es el ECA canónico teórico), cuando en este ECA particular: 1º están "todas" las variables explicativas del ECA canónico teórico; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, como en el ECA canónico teórico.

Estudio de Cohortes (prospectivo o retrospectivo)	tiempos de observación igualados por ajuste matemático	tiempos de exposición distintos +	0 (tras ajuste matemático) +	0 (tras ajuste matemático) +	no se ha incluido esta variable +	no hay más variables +	no se midió/ estimó en Confl-Int +	no se midió/ estimó +	no se estimó +		
Y_c - Y_i =	b _{0c-0i} +	(b _{1c} X _{1c} - b _{1i} X _{1i}) +	(b _{2i} X _{2i} - b _{2i} X _{2i}) +	(b _{3i} X _{3i} - b _{3i} X _{3i}) +	(b _{4i} X _{4i} - b _{4i} X _{4i}) + +	(b _{n-1i} X _{n-1i} - b _{n-1i} X _{n-1i}) +	(b _{ni} X _{ni} - b _{ni} X _{ni}) +	(X _{1c} * ... X _{nc}) - (X _{1i} * ... X _{ni}) +	ε _{ci}	

El esquema de un Estudio Longitudinal (nivel estimado de dificultad: 5 investigador, 5 evaluador)

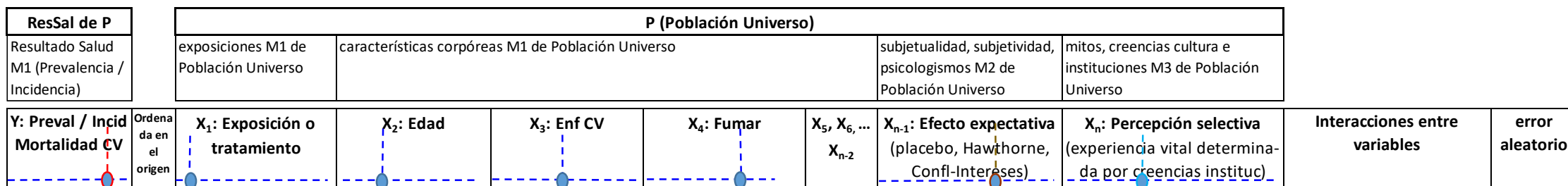
Gráfico 2: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.

ResSal de P		P (Población Universo)								
Resultado Salud M1 (Prevalencia / Incidencia)		exposiciones M1 de Población Universo	características corpóreas M1 de Población Universo			subjetualidad, subjetividad, psicologismos M2 de Población Universo	mitos, creencias cultura e instituciones M3 de Población Universo			
Y: Preval / Incid Mortalidad CV	Ordenada en el origen	X₁: Exposición o tratamiento	X₂: Edad	X₃: Enf CV	X₄: Fumar	X₅, X₆, ... X_{n-2}	X_{n-1}: Efecto expectativa (placebo, Hawthorne, Confl-Intereses)	X_n: Percepción selectiva (experiencia vital determinada por creencias instituc)	Interacciones entre variables	error aleatorio

		P_i (Población i: intervención)								
ResSal de P_i		Exposic de P_i (= I)	Caract corpóreas de P_i				Ef expectativa de P_i	Percep selectiva de P_i		
Y_i =	b _{0i} +	b_{1i}X_{1i} +	b _{2i} X _{2i} +	b _{3i} X _{3i} +	b _{4i} X _{4i} + +	b _{n-1i} X _{n-1i} +	b _{ni} X _{ni} +	X _{1i} * X _{2i} * ... X _{ni} +	ε _i
Estudio Longitudinal 1 cohorte (prospectivo o retrospectivo)	Registros directos de eventos totales o función de supervivencia al evento entre t0 y t1. Tamaño de muestra alto	Registros indirectos de exposición entre t0 y t1, con datos perdidos.	Registros directos de edad en t0 y t1, completos.	Registros indirectos de EnfCV en t0, con datos perdidos.	No hay registros	no hay más variables +				

El esquema de un Estudio Transversal (nivel relativo de dificultad: 5 investigador, 5 evaluador)

Gráfico 2: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.



		P_i (Población i: intervención)								
ResSal de P_i		Exposic de P_i (= I)	Caract corpóreas de P_i				Ef expectativa de P_i	Percep selectiva de P_i		
Y_i =	b _{0i} +	b_{1i}X_{1i} +	b _{2i} X _{2i} +	b _{3i} X _{3i} +	b _{4i} X _{4i} + +	b _{n-1i} X _{n-1i} +	b _{ni} X _{ni} +	X _{1i} * X _{2i} * ... X _{ni} +	ε _i
Estudio Transversal	Registros directos de eventos totales en t0 o entre t0 y t1. Tamaño de muestra alto	Registros indirectos de exposición en t0 o entre t0 y t1, con datos perdidos.	Registros directos de edad en t0 o entre t0 y t1, completos.	Registros indirectos de EnfCV en t0 o entre t0 y t1, con datos perdidos.	No hay registros	no hay más variables +				

Algunas evaluaciones de estudios observacionales en los que ha participado Evalmed de posible interés para diseños similares por los Servicios de Farmacovigilancia

Mariano Gutiérrez Dandridge, Galo A Sánchez Robles. ***Validez de la evidencia GRADE y magnitud del efecto de la asociación entre hidroclorotiazida y cáncer de piel en la que se ha basado la nota informativa de la AEMyPS (actualizada a 1-feb-2019).*** Web evalmed, 1-mar-2019. Disponible en: <https://evalmed.es/2019/03/01/validez-de-la-evidencia-grade-de-la-nota-informativa-aemyps-hctz-y-cancer-piel/>

Mariano Gutiérrez Dandridge, Galo A Sánchez Robles. ***Evaluación GRADE del Estudio Retrospectivo: Riesgo de cáncer asociado al uso de valsartán contaminado de Nitrosodimetilamina.*** Web evalmed, 13-ene-2019. Disponible en: <https://evalmed.es/2019/01/13/eval-grade-estret-valsartan-contaminado-de-nitroso-dimetilamina/>

Algunos estudios de investigación en los que ha participado Evalmed de posible interés para los Servicios de Farmacovigilancia

Iván Domínguez Fidalgo, Mónica Rejas Bueno, Rocío Montero Bardají, et al. ***ESTUDIO TRANSVERSAL: Necesidad teórica vs prescripción real de IBP en dos cupos médicos de pacientes anonimizados.*** Web evalmed, 16-dic-2019. Disponible en: <https://evalmed.es/2019/12/16/esttra-necesidad-teorica-vs-prescripcion-real-de-ibp-en-dos-cupos/>

Galo A Sánchez Robles. ***ESTUDIO RETROSPECTIVO: Estudio retrospectivo sobre bases de datos poblacionales para comparar las hospitalizaciones y defunciones por varicela y herpes zóster: 1) en el período 2005-2013 entre las Comunidades Autónomas que vacunan de varicela a los 15-18 meses y las que vacunan a los 12 años; y 2) en estas Comunidades Autónomas entre los períodos 1999-2004 y 2005-2013.*** Web evalmed, 26-jun-2015. Disponible en: <https://evalmed.es/2015/06/26/estret-hospitalizaciones-y-defunciones-por-varicela-entre-ccaa-en-1999-2004-vs-2005-2013/>

Curso de acceso libre “Práctica Clínica Basada en los Resultados (verdades o evidencias)”, de Evalmed

Programa de los Módulos 1, 2, 3, 4, y 5 del Curso “Práctica Clínica Basada en los Resultados (verdades o evidencias)”, de Evalmed

<https://evalmed.es/category/docencia/>

The screenshot shows a web browser window displaying the Evalmed website. The browser's address bar shows the URL evalmed.es/category/docencia/. The website's logo, featuring two green bell curves above the text "EVALMED", is centered at the top. Below the logo is a horizontal navigation menu with the following items: [ÍNDICE](#), [ENTRADA MÁS RECIENTE](#), [VIÑETAS](#), [REVISIONES](#), [EVALUACIONES GRADE](#), [CALCULAR](#), [DOCENCIA](#) (highlighted in green), [MEDICINA REFLEXIVA](#), [SESGOS](#), [VARIOS](#), and [COLABORADORES](#).

The main content area features a search bar on the right with the placeholder text "Buscar...". Below the search bar is a section titled "ENTRADAS RECIENTES" (Recent Entries) with a list of articles. The first article is dated Feb 27, 2025 and titled "PV-Calidad de prescripción si determinada por calidad de". The second article is dated Feb 07, 2025 and titled "PV-Una definición operatoria de paciente". The third article is dated Dic 11, 2024 and titled "VIÑ-ECA PARAQISE-MI". The fourth article is dated Dic 09, 2024 and is partially visible.

The main heading of the page is "o-Programa Módulos del Curso PCBR(ve), de Evalmed", with the date "20 abril 2020" below it. The sub-heading is "o-Programa de los Módulos del Curso “Práctica Clínica Basada en los Resultados (verdades o evidencias)”, de Evalmed". Below this, there is a section titled "Programa de los Módulos 1, 2, 3, 4 y 5 (con los vínculos) [actualizado a 7-may-2023]:" followed by the URL "20230507-Progr_Mod 1, 2, 3, 4 y 5 Curso PCBR(ve) de Evalmed".

At the bottom of the page, there is a section titled "Puede hacerse el curso comenzando por el Módulo 1:" followed by the URL "20240807-Presentando Mód 1 del Curso PCBR de Evalmed".

The browser's taskbar at the bottom shows the Windows logo, several application icons (File Explorer, Firefox, Word, PowerPoint), and system tray icons including the time "20:20" and date "14/05/2026".

Referencias consultadas

Sánchez Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias [Internet]. evalmed; 2023 Feb 19. Disponible en: <https://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

Sánchez Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia” [Internet]. evalmed; 2022 Aug 3. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8.

Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2013 Jun;49(6):261-7.

Bueno G. ¿Qué es la ciencia?: la respuesta de la teoría del cierre categorial. Oviedo: Pentalfa; 1995. Disponible en: <https://www.filosofia.org/aut/gbm/1995qc.htm>

Bueno G. Televisión: apariencia y verdad. Barcelona: Gedisa; 2018. (Obra original publicada en 2000).