

ANEXO 6.5. Elaboración de perfiles de evidencia GRADE

1. SELECCIÓN DE LOS DESENLACES PARA PRESENTAR EN LA TABLA

Se ha de elaborar una tabla de evidencia para cada una de las comparaciones o estrategias alternativas de interés para la pregunta clínica. Deben presentarse un máximo de siete desenlaces de interés, priorizando aquellos que se hayan considerado clave o importantes para la toma de decisiones.

Es posible que no se encuentre evidencia para algún desenlace importante. En estos casos se recomienda incluir estos desenlaces en una fila de la tabla de evidencia y dejar el resto de celdas en blanco o bien clasificarla como calidad de la evidencia muy baja¹⁵.

Generalmente, es preferible no utilizar desenlaces intermedios, aunque a veces pueden utilizarse cuando no existen medidas directas de los desenlaces importantes para los pacientes o bien no presentan eventos. Como se ha comentado anteriormente, siempre que se utilice un desenlace intermedio debe indicarse en una nota a pie de tabla y bajar la calidad de la evidencia por ausencia de evidencia directa. En términos generales, se propone reflejar en la tabla la información disponible para todos los desenlaces que el grupo de trabajo ha considerado clave o importantes. La tabla debe reflejar todo el proceso de evaluación de la calidad de la evidencia y presentar los motivos que han llevado a modificarla anotados en forma de nota a pie de página, de manera que la valoración sobre la calidad global de la evidencia sea más explícita

2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS QUE RESPONDAN A LA PREGUNTA CLÍNICA

GRADE aconseja la utilización de revisiones sistemáticas como base para la elaboración de recomendaciones, señalando que para ello se debería buscar evidencia tanto en relación a todos los desenlaces de interés para el paciente como a la importancia que los pacientes asignan a estos desenlaces².

Un grupo de trabajo puede utilizar revisiones sistemáticas ya existentes, si son de alta calidad, o llevar a cabo su propia revisión sistemática, según sean las circunstancias, el tiempo y los recursos disponibles. Ante la posibilidad de encontrarse con más de una revisión sistemática que responda a una misma pregunta clínica, el grupo de trabajo puede utilizar distintas aproximaciones, según los recursos y el tiempo del que disponga:

- Seleccionar la revisión sistemática de mayor calidad metodológica, aquella que sea más actual, o que incluya datos sobre los desenlaces de interés y que haya hecho una evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos.
- Analizar los estudios individuales que incluyen cada una de las revisiones sistemáticas identificadas y seleccionar aquellos artículos que mejor se adecúen a la pregunta. Es decir, utilizar las revisiones sistemáticas como fuente de estudios primarios.

En caso de que los desenlaces de interés no sean abordados por una única revisión, se pueden tener en cuenta los resultados de otras revisiones sistemáticas que los incluyan. Dependiendo de la fecha de búsqueda de la revisión a valorar, puede ser necesario realizar una actualización para identificar estudios individuales publicados de forma posterior. En caso de aparecer nuevos estudios, se debería valorar la inclusión de sus resultados. Cuando no se identifique una revisión sistemática de calidad para apoyar las recomendaciones de la pregunta clínica, los autores deberán elaborar su propia síntesis de la evidencia.

En caso de que sea necesario realizar una síntesis de la evidencia a partir de estudios primarios o en caso de haber localizado nuevos estudios que actualicen una revisión sistemática existente, es deseable valorar la posibilidad de combinar sus resultados en un metanálisis. Si esto no fuera posible (por ejemplo, por ausencia de datos, gran heterogeneidad entre los estudios o por no disponer de los recursos necesarios), se pueden seguir otras estrategias de síntesis, como presentar un rango de los estimadores del efecto de los estudios, o bien resumir los resultados y señalar si van o no en la misma dirección.

3. DISEÑO DE ESTUDIO A CONSIDERAR EN EL CUERPO DE LA EVIDENCIA

Es probable que todos los estudios relevantes para una pregunta clínica no ofrezcan evidencia sobre todos los desenlaces de interés, por lo que puede que no haya solapamiento entre los estudios que ofrecen datos para un desenlace y los que ofrecen datos para otro. Por ejemplo, los ensayos clínicos pueden ofrecer evidencia relevante para los beneficios de una intervención y los estudios observacionales, evidencia sobre efectos adversos raros. De la misma forma, es posible que una revisión sistemática evalúe más de una comparación y por lo tanto requiera más de una tabla de evidencia (como se ha comentado, una tabla para cada comparación).

En general, los ensayos clínicos ofrecen mejor calidad de la evidencia que los estudios observacionales y por este motivo suele ser mejor incluir solamente los datos de estos estudios en los perfiles de evidencia; sin embargo, hay ocasiones en las que los ensayos clínicos disponibles presentan limitaciones y los estudios observacionales presentan fortalezas que hacen que la confianza en sus resultados sea similar o incluso superior. En estos casos, el perfil de evidencia debería presentar solamente los datos provenientes de los estudios observacionales. Cuando ambos grupos de estudio ofrecen evidencia importante con la misma confianza en sus resultados, es conveniente resumir y presentar ambos tipos de estudios en las tablas de evidencia en filas diferentes consecutivas.

Por ejemplo, si se considera el uso del octreótido para prevenir hipoglicemias recurrentes en pacientes con sobredosis de sulfonilureas, no existen estudios observacionales ni ensayos que hayan evaluado mortalidad o desenlaces a largo plazo. Las decisiones se deberán basar en la frecuencia de episodios de hipoglicemia cuando se administra glucosa intravenosa. Solo hay un ensayo que evalúe este desenlace administrando una sola dosis de octreótido (este fármaco se acostumbra a administrar en forma de infusión continua). De los pacientes aleatorizados a octreótido, un 45% (10/22) sufrieron episodios de hipoglicemia recurrente comparado con el 33% (6/18) de los pacientes del grupo control (RR 1,36; IC95% 0,61 a 3,00). En este caso, la calidad de la evidencia bajaría por imprecisión y ausencia de evidencia directa, quedando una calificación global de la calidad de la evidencia baja. Por otro lado, al menos 27 series de casos han documentado un descenso importante de los episodios de hipoglicemia después de administrar octreótido. Al no haber grupo control, clasificaríamos estos resultados como calidad de evidencia muy baja. Sin embargo, el efecto mostrado es muy rápido e importante, por lo que se podría subir la calidad de la evidencia a baja. Dado que la calidad de la evidencia proveniente del ECA y de las series de casos es similar, sería inapropiado confiar solo en el ECA o en las series de casos a la hora de elaborar el perfil de evidencia (Guyatt 2013b).

4. CÓMO PRESENTAR DIFERENTES ENFOQUES ANALÍTICOS CON RESULTADOS DISTINTOS

En las revisiones sistemáticas es frecuente que se realicen análisis alternativos para explorar la heterogeneidad (análisis de sensibilidad) que obtengan resultados diferentes. En estos casos, el grupo de trabajo dispone de varias opciones para presentar la información en los perfiles de evidencia. Puede presentar los dos análisis en dos filas y dejar en manos de los usuarios la decisión sobre cuál de los dos análisis es más creíble o apropiado. Sin embargo, es preferible que el grupo de trabajo presente únicamente el análisis que considere más creíble e indique mediante una nota a pie de tabla los resultados del análisis alternativo.

5. CONTENIDO DE LAS TABLAS DEL PERFIL DE EVIDENCIA GRADE

Se ha optado por presentar de forma detallada el formato propuesto por la ACCP por ser el modelo de tabla más explícito y completo. Es posible que haya grupos de trabajo que quieran presentar sus resultados en otro formato que consideren más adecuado. El programa GRADEPro permite elaborar otros tipos de tabla con facilidad seleccionando la opción de tabla deseada.

Los perfiles de evidencia deben tener un título, que generalmente corresponde a la pregunta clínica. En un encabezado se debe aportar información referente a la intervención, la comparación y el marco o contexto en

el que se formula la recomendación. También puede ser útil incluir la referencia bibliográfica de los estudios que se han incluido en el análisis para facilitar el uso de estas tablas por parte de los miembros de los grupos de trabajo. Las tablas de perfiles de evidencia se estructuran en filas y columnas.

Cada una de las filas corresponde a un desenlace clave o importante, en el que se debería indicar el momento temporal en el que se ha medido cada desenlace. El contenido de las diferentes columnas es el siguiente:

- Información sobre los estudios que aportan información para el desenlace de interés: número de estudios y su diseño (ensayos clínicos u observacionales) y el número de participantes.
- Juicios sobre cada uno de los factores que se consideran al evaluar la calidad de la evidencia: limitaciones en el diseño del estudio, inconsistencia, ausencia de evidencia directa, imprecisión y otras consideraciones (incluidos el sesgo de publicación y los factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia). Si el grupo de trabajo considera que hay problemas en alguno de estos factores, se explicarán mediante una nota al pie los motivos que han llevado a ese juicio.
- Estimadores del efecto tanto en términos relativos como absolutos. El programa GRADEPro permite importar estos datos estadísticos directamente desde un archivo RevMan, facilitando la cumplimentación de la tabla y minimizando posibles errores. El menú de ayuda del software aporta información detallada sobre cómo completar estos datos. La forma de expresar estos resultados es distinta según se trate de un desenlace dicotómico o continuo, tal y como se muestra en la siguiente tabla^{15,16}.

TABLA A.6.5. ESTIMADORES DEL EFECTO TANTO EN TÉRMINOS RELATIVOS COMO ABSOLUTOS DE DESENLACES DICOTÓMICOS O CONTINUOS

TABLA. ESTIMADORES DEL EFECTO TANTO EN TÉRMINOS RELATIVOS COMO ABSOLUTOS DE DESENLACES DICOTÓMICOS O CONTINUOS

Desenlaces dicotómicos	Proporción de pacientes que muestran el evento de interés en el grupo control y en el grupo intervención. Generalmente se expresa en forma de fracción, en la que el numerador es el número de pacientes que han mostrado el evento y el denominador el número de pacientes del grupo control o intervención. También se puede expresar en forma de porcentaje.
Desenlaces continuos	Número de pacientes en el grupo control e intervención.
Estimadores del efecto en términos relativos	<p>Para los desenlaces dicotómicos se utiliza el riesgo relativo (RR), la <i>odds ratio</i> (OR) o el <i>hazard ratio</i> (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Cuando no se dispone de un metanálisis, se puede reflejar un rango de los efectos relativos de los estudios incluidos.</p> <p>Se propone el uso del RR como una medida fácilmente interpretable y convertible a medidas absolutas. En ocasiones en las que se disponga solamente de medidas alternativas, como el OR, GRADEPro ofrece la opción de convertirlas en un RR.</p>
Estimadores del efecto en términos absolutos	<p>Riesgo basal, o riesgo asumido para el grupo control</p> <p>Refleja la carga típica en relación al desenlace de interés en los pacientes que no reciben la intervención. Existen diferentes formas de obtenerlo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idealmente, debería obtenerse de estudios observacionales bien diseñados que muestren el riesgo del desenlace de interés en una población representativa para la pregunta clínica. El programa GRADEPro permite presentar hasta tres riesgos basales distintos (riesgo bajo, medio y alto). • Cuando no es posible obtener esta información a partir de estudios observacionales, se puede utilizar la mediana del riesgo en el grupo control de los estudios incluidos en la revisión de la literatura, siempre y cuando haya poca variación en los riesgos basales de los estudios incluidos. Si hubiese una variación importante en los riesgos de los grupos control de los estudios incluidos, debería considerarse presentar un rango de riesgos basales. • También se puede presentar el riesgo del grupo control de un ensayo clínico con un gran número de participantes. • El programa GRADEPro calcula por defecto la media (no la mediana) del riesgo en el grupo control de los estudios incluidos a partir de la división entre el número de pacientes con el evento entre el número total de pacientes en los grupos control. Esta opción es adecuada cuando solo se dispone de un estudio. <p>Es imprescindible indicar mediante una nota a pie de tabla cómo se ha obtenido un riesgo basal concreto.</p>

<p>Estimadores del efecto en términos absolutos</p>	<p>Riesgo correspondiente para el grupo intervención</p> <p>A partir del riesgo asumido para el grupo control, se puede calcular el riesgo que le corresponde al grupo intervención. Este estimador refleja el riesgo de mostrar un determinado desenlace para las personas tratadas o expuestas en base a la magnitud del efecto relativo de la intervención y asumiendo un determinado riesgo basal. El programa GRADEPro realiza este cálculo de forma automática aplicando el riesgo relativo al riesgo del grupo control (1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desenlaces dicotómicos (Guyatt 2013b): se muestra la diferencia absoluta de riesgos (RD) y su IC del 95%, esto es, la diferencia entre el riesgo del grupo control y el riesgo tras aplicar la intervención (riesgo del grupo intervención). Si se han identificado grupos de pacientes con riesgos basales diferentes, se debería presentar un estimador del riesgo absoluto para cada uno de estos grupos. Si no se desea que GRADEPro realice este cálculo, se puede deselegionar la opción de cálculo del efecto absoluto e introducir la estimación propia del efecto absoluto. En la tabla, la diferencia de riesgos se expresa como el número de eventos de más o de menos que ocurren el grupo tratado o expuesto en comparación con el grupo control. Este resultado se expresa en frecuencias naturales (por ejemplo, número de eventos por 100, 1000, o 10.000 pacientes, depende de lo frecuentes que sean los desenlaces de interés). Si el IC alrededor del riesgo relativo es muy amplio, e incluye tanto beneficios como daños, expresar el estimador de riesgo absoluto con su IC puede resultar confuso. En estos casos se puede indicar solamente que los resultados no mostraron diferencias, en lugar de mostrar los resultados numéricos. • Desenlaces continuos (Guyatt 2013c): se expresa el estimador del efecto y su IC al 95%, en forma de diferencia de medias (MD), diferencia de medias estandarizada (SMD), media, o mediana. Si los estudios valorados utilizan el mismo instrumento de medida y la misma medida del efecto, se suele utilizar esta misma medida (por ejemplo, MD, media, mediana). Se debe indicar el rango de valores que puede adoptar la variable continua así como el sentido de la variable, indicando si son los valores más bajos o los más altos los que expresan un beneficio. Para variables continuas difíciles de interpretar, puede ser útil proporcionar la diferencia mínima clínicamente importante, que refleja el cambio mínimo en la variable continua que es relevante para los pacientes (McGlothlin 2014). Esto es especialmente útil para desenlaces de calidad de vida. Por otra parte, es posible que diferentes estudios primarios utilicen diferentes instrumentos para medir el mismo constructo. Por ejemplo, para medir depresión se pueden utilizar diferentes instrumentos, como el Beck Depression Inventory-II o el Hamilton Rating Scale for Depression. Si se quiere presentar un estimador común para un desenlace medido con diferentes instrumentos, se pueden utilizar diferentes estrategias; la más común de ellas es el uso de la diferencia estandarizada de medias (SMD). La SMD se obtiene dividiendo la diferencia de medias de cada estudio entre la desviación estándar del grupo control. Sin embargo, la interpretación de la SMD puede resultar complicada y puede ser útil facilitar una referencia para su interpretación: una SMD de 0,2 representa un efecto pequeño; de 0,5, un efecto moderado; de 0,8, un efecto importante (Guyatt 2013c). Se han propuesto otras estrategias para presentar resultados cuando los estudios utilizan diferentes instrumentos (Thorlund 2011): 1) usar unidades naturales del instrumento de medida más utilizado; 2) convertir en dicotómica la variable y expresar los resultados en forma de OR o RR; 3) calcular la razón de medias; 4) expresar los resultados en forma de unidades MID.
<p>Clasificación de la calidad de la evidencia y de la importancia de cada desenlace</p>	<p>Resultado de la clasificación de la calidad de la evidencia a partir de los factores comentados para cada desenlace de interés. También se muestra la clasificación de la importancia de cada desenlace para la toma de decisiones (por ejemplo, clave o importante).</p>

NOTAS

(1) Cálculo del riesgo en términos absolutos del grupo intervención.

A partir de un RR para un desenlace obtenido de un análisis combinado de 9 ECA: 0,10 (IC95% 0,04 a 0,26).

El riesgo en el grupo control (RC) obtenido a partir de estudios observacionales es de 5 por 10.000.

El riesgo correspondiente para el grupo intervención (RI) se calcula multiplicando el riesgo del grupo control x riesgo relativo.

$$RI = RC \times RR = 5 \times 0,10 = 0,5 \text{ por } 10.000$$

Cálculo de la diferencia de riesgos

El cálculo del efecto absoluto se basa en la magnitud del efecto relativo y el riesgo basal.

$$RD = RC - RI = 5 - 0,5 = 4,5 \text{ por } 10.000$$