



Metodología

GRADE

para la evaluación de la evidencia y
la generación de recomendaciones
de práctica clínica

Módulo 4. Casos especiales

Unidad 3. Aplicación de la metodología GRADE en *Network Meta-Analysis*



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

Tema 3. Evaluación de la certeza de la evidencia en *Network Meta-Analysis*

Paso 1. Presentar los estimadores de evidencia directa, indirecta o de red

En este paso se puede obtener una tabla como la siguiente:

Comparación	Evidencia directa		Evidencia indirecta		Evidencia NMA	
	OR (IC95 %)	Certeza	OR (IC95 %)	Certeza	OR (IC95 %)	Certeza
A versus B						
Alendronato versus raloxifeno	0.49 (IC95 %: 0,04-5,45)		0.53 (IC95 %: 0,30-0,90)		0.51 (IC95 %: 0,29-0,87)	

Se dejarán las celdas en gris para completarlas en los pasos posteriores.

Paso 2. Evaluar la certeza para la evidencia directa

Para esto se llevarán a cabo los pasos propuestos por GRADE, que consisten en evaluar los siguientes dominios, como se vio anteriormente:

- Riesgo de sesgo.
- Inconsistencia.
- Imprecisión.
- Evidencia indirecta.
- Otras limitaciones (como riesgo de sesgo).

Recuerde que GRADE sugiere evaluar la precisión al final, por lo cual sin considerar el juicio de imprecisión, como los dominios A, B, D y E no disminuyeron la certeza, la certeza sería alta.

Paso 3. Evaluar la certeza para la evidencia indirecta

Aunque pueden existir varios estudios indirectos por medio de los cuales se puede comparar alendronato con raloxifeno, se sugiere analizar los del bucle más cercano o de primer orden, dado que aportan más a la evidencia de la red. El bucle de primer orden es aquel en que se requiere solo un comparador común.

Paso 3. Evaluar la certeza para la evidencia indirecta

En este caso fueron las comparaciones aledronato versus vitamina D (estudio dos) y raloxifeno versus vitamina D (estudio tres). Para cada uno de ellos la certeza fue:

- Estudio dos: alta.
- Estudio tres: moderada debido a riesgo de sesgo.

Entre estas dos se escoge la que tenga el más bajo nivel de evidencia. Por lo tanto, la certeza en la evidencia para la comparación indirecta es moderada.

Ahora bien, si la comparación entre el estudio dos y el estudio tres indica diferencias en la población, intervención, comparación o metodología, puede disminuir aún más la certeza en la evidencia, porque al no ser similares aumenta la probabilidad de intransitividad. En este caso, fueron similares.

Paso 4. Evaluar la certeza para la evidencia de la red (NMA)

Para esto se se deben realizar los siguientes pasos:

A. Asignar la certeza en la evidencia al NMA a partir de la directa o indirecta.

Inicialmente, GRADE sugería asignar la certeza más alta entre la evidencia directa y la indirecta. Sin embargo, en una actualización y considerando que los dos tipos de evidencia hacen distintos aportes a la evidencia de la red, se siguen estas directrices:

- Si se dispone de evidencia directa, la cual es de alta certeza (sin considerar el juicio de imprecisión) y tiene una contribución igual o mayor que la evidencia indirecta a la red, se asignará alta certeza de la evidencia a la red (evidencia NMA). La contribución puede evaluarse de dos maneras:
 - Revisando la amplitud de los intervalos de confianza (o de credibilidad): la evidencia más precisa o con intervalos más estrechos contribuirá más.
 - Usando una matriz de contribuciones. Esta es calculada por el *software* que usa aproximaciones frecuentistas.

En este escenario no es necesario hacer la evaluación de certeza para la evidencia indirecta.

- Si la certeza en la evidencia directa es alta (sin considerar el juicio de imprecisión), pero su contribución es menor, se asigna a la red la certeza en la evidencia indirecta.

- Si la certeza en la evidencia directa es moderada, baja o muy baja, se asigna la certeza de la evidencia que contribuye más a la red, la directa o la indirecta.
- Si los dos tipos de evidencia contribuyen de igual manera y no son altas, se asigna a la red la más alta.

En el ejemplo que estamos siguiendo, la evidencia indirecta es la que tiene intervalos más estrechos y es la que más contribuye; luego, la certeza para el estimador basado en el NMA, hasta este paso, es moderada.

B. Evaluar la consistencia (coherencia)

Ahora bien, la certeza en la evidencia para la red puede disminuir. La certeza disminuye si no hay consistencia (o coherencia) entre el estimador obtenido en la evidencia directa y la evidencia indirecta.

Aunque hay técnicas estadísticas para hacer este análisis, una aproximación consiste en comparar los intervalos de confianza. Si el estimador está en la misma dirección (por ejemplo, en ambos casos la OR es menor a 1) y los intervalos se traslapan, se asume consistencia. Si se utiliza una prueba estadística, es clave que esta no evalúe la coherencia de manera global sino para esa comparación.

En este ejemplo, no podemos disminuir por inconsistencia dado que los estimadores están por debajo de 1 y sus intervalos se traslapan: evidencia directa (IC95 %: 0,04-5,45) y evidencia indirecta (IC95 %: 0,30-0,90). Con lo cual la certeza sería moderada.

C. Evaluar la precisión de la red

La precisión del estimador obtenido en la red (evidencia NMA) suele ser mayor, puesto que los intervalos de confianza suelen ser más estrechos al incluir más estudios; por lo tanto, es acá donde se hace el juicio sobre la imprecisión, primero para el estimador NMA. En este caso no hay imprecisión, por lo cual certeza es moderada.

Paso 5. Ajustar la evaluación de acuerdo con el dominio de precisión

Ahora se ajusta la certeza para la evidencia directa e indirecta de acuerdo con el juicio de imprecisión.

- Para el caso de la evidencia directa hay seria imprecisión, por lo cual se puede bajar dos niveles, luego la certeza en la evidencia para la evidencia directa es baja.
- Para el caso de la evidencia indirecta no hay imprecisión, luego su certeza en la evidencia es moderada.

Por lo tanto, se puede obtener la siguiente tabla con las respectivas anotaciones al pie de página. Estas anotaciones son claves porque garantizan la transparencia, que es una de las principales características de GRADE en la toma de decisiones y generación de recomendaciones.

Comparación	Evidencia directa		Evidencia indirecta		Evidencia NMA	
	OR (IC95 %)	Certeza	OR (IC95 %)	Certeza	OR (IC95 %)	Certeza
A versus B						
Alendronato versus raloxifeno	0.49 (IC95 %: 0,04-5,45)	Baja 1	0.53 (IC95 %: 0,30-0,90)	Moderada 2	0.51 (IC95 %: 0,29-0,87)	Moderada 3

¹Debido a alta imprecisión (tanto beneficio apreciable como daño considerable). ²Debido a riesgo de sesgo. ³Debido al aporte de evidencia indirecta de certeza moderada.

En la siguiente figura, se puede resumir el proceso realizado.

Evaluación de la certeza en la evidencia de un metanálisis en red (NMA)



Figura tomada y adaptada de: 1. <https://doi.org/10.5167/uzh-106669> 2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.10.005> 3. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.05.009>

Consideraciones adicionales

1. No siempre se dispone en una red de evidencia directa o indirecta, por lo que la tabla anterior no siempre estará completa, tal como se ilustra en este [ejemplo](#). Si no hay evidencia directa se asignará a la red la evaluación de la evidencia indirecta incluyendo el juicio sobre la precisión.
2. Cuando hay incoherencia o inconsistencia entre la evidencia directa y la indirecta los investigadores o usuarios del NMA pueden seguir alguno de estos cursos de acción:
 - a. Usar el estimador de la red declarando las limitaciones encontradas, entre ellas la inconsistencia.
 - b. Usar el estimador con mayor certeza en la evidencia.