

Interpretación de los resultados de los ensayos clínicos (a veces, muchas veces, no es lo que parece)

Un análisis para intentar reducir la ubérrima SOBREestimación de los beneficios e INFRAestimación de los daños

Charla para el Seminario Telemático SIAP, 11-sep-2024

Hay varios fenómenos asociados con la SOBREestimación de los beneficios e INFRAestimación de los daños de intervenciones sobre la salud. De esos varios, en Evalmed hemos tratado algunos, que hemos agrupado en **sesgos de la ilusión de la verdad** (del campo de la psicología del pensamiento) y sus manifestaciones en forma de **ilusión terapéutica, ilusión del control, ilusión de la validez e ilusión teleológica**.

Entre las entradas en Evalmed que mostramos en el siguiente cuadro, pueden consultarse algunas de las investigaciones en las que hemos participado como apoyo metodológico, que destacamos sobre fondo amarillo, como son: **a)** una encuesta estructurada a médicos y enfermeros (que muestra empíricamente SOBREestimación de los beneficios terapéuticos y de control); **b)** un estudio transversal de prescripción médica real de IBP en un centro de salud de Extremadura (que muestra empíricamente SOBREestimación terapéutica e INFRAestimación de los daños); y **c)** una encuesta estructurada a médicos y población general sobre la percepción del uso del cannabis recreativo (que muestra empíricamente INFRAestimación de los daños).

PV-«Efectividad en un 50%», ¿pero sobre qué riesgo basal?

<https://evalmed.es/2021/11/03/pv-efectividad-en-un-50-pero-sobre-que-riesgo-basal/>

Por qué sobreestimamos los eventos raros cuando nos atemorizan

<https://evalmed.es/2014/12/26/por-que-sobreestimamos-los-eventos-raros-cuando-nos-atemorizan-2/>

La ilusión terapéutica

<https://evalmed.es/2018/02/28/la-ilusion-terapeutica/>

La ilusión de la validez

<https://evalmed.es/?s=ilusi%C3%B3n+de+la+validez>

La ilusión teleológica

<https://evalmed.es/2019/09/10/la-ilusion-teleologica/>

TRAD-Expectativas no realistas en la atención a la salud

Muchos estadounidenses subestiman la probabilidad de daños y están dispuestos a recibir los resultados falsos positivos y las biopsias innecesarias por la oportunidad de detectar cáncer (6,7).

<https://evalmed.es/2012/12/09/expectativas-no-realistas-en-la-atencion-a-la-salud/>

El sesgo de superioridad ilusoria: Kruger-Dunning

<https://evalmed.es/2012/06/21/el-sesgo-de-superioridad-ilusoria-kruger-dunning/>

Encuesta a médicos, enfermeras de AP y otros sobre su estimación del beneficio en 8 intervenciones

<https://evalmed.es/2020/10/20/encuesta-a-medicos-y-otros-profesionales-de-ap-sobre-su-estimacion-del-beneficio-en-8-intervenciones-de-prevencion-primaria/>

EstTra, Necesidad teórica vs Prescripción real de IBP en dos cupos

<https://evalmed.es/2019/12/16/esttra-necesidad-teorica-vs-prescripcion-real-de-ibp-en-dos-cupos/>

Encuesta a sanitarios, docentes y población sobre expectativas de un programa de Educación para la Salud, que es desconocido

<https://evalmed.es/2019/09/29/encuesta-sobre-expectativas-de-resultado-que-es-desconocido/>

Encuesta a sanitarios sobre su expectativa de un resultado, tras leer un abstract cuyo resultado es desconocido

<https://evalmed.es/2018/11/17/encuesta-a-sanitarios-sobre-su-expectativa-de-un-resultado-en-salud-tras-leer-un-abstract-cuyo-resultado-es-desconocido/>

Encuesta «percepciones sobre daños del uso recreativo del cannabis»; médicos y población

<https://evalmed.es/2023/07/28/encuesta-sobre-percepciones-riesgos-del-cannabis-recreativo-medicos-y-poblacion-general/>

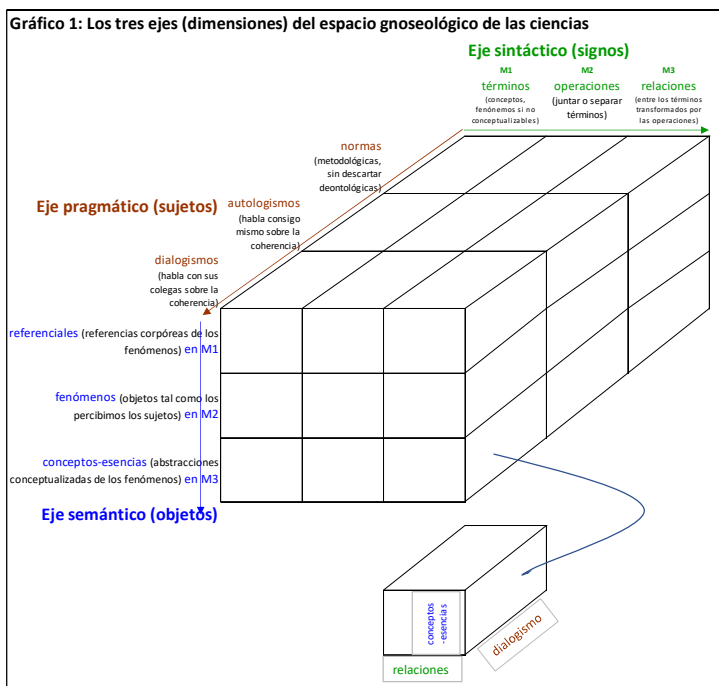
Proyecto de Ensayo Clínico: Estudio sobre la influencia de los formatos de información o no información del beneficio cardiovascular sobre la conducta de adquirir o no el medicamento prescrito de pacientes en prevención primaria.

<https://evalmed.es/2024/08/27/proy-eca-influencia-formatos-informacion-sobre-conductas-en-la-vida-real/>

Pero también hay otros fenómenos asociados a un conocimiento subóptimo de las medidas del efecto mínimamente necesarias para comprender la relevancia clínica realmente existente (ej. Reducción Absoluta del Riesgo, Número Necesario a Tratar para evitar un evento, Prolongación de la Vida, Diferencia de Medias, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo).

Y todavía hay un último peldaño al que no ascienden algunos de quienes sí conocen las medidas del efecto necesarias para la comprensión de la relevancia clínica, y este peldaño es el que resulta de operar desde las coordenadas de una filosofía de las ciencias, preferiblemente que sea una parte de un Sistema Filosófico, que permita al sujeto distinguir las varias categorías científicas, alejándose de la metafísica creencia de “la ciencia”, porque entre las ciencias no hay ni puede haber unidad ni armonía, pues entre ellas hay conexiones y desconexiones, conmensurabilidades e inconmensurabilidades. Sin embargo, a pesar de esta multiplicidad, las distintas ciencias y técnicas se valen para su estudio del espacio “gnoseológico” genérico, que nos permite comprender posteriormente las diferencias entre sus respectivas estructuras (1).

Y para explicarlo tomemos el “ClNa, cloruro sódico, cuerpo con apariencia sólido blanco cristalino, peso molecular 88,5 daltons” como un ejemplo de relación (verdad, resultado, evidencia en el campo de la química) construida mediante las operaciones de juntar los términos del campo de la química “Cl, cloro, cuerpo con apariencia gas verdoso, Peso atómico 35,5 daltons” y “Na, sodio, cuerpo con apariencia sólido blando grisáceo untuoso, Peso atómico 23 daltons”.



1) El eje sintáctico o de los signos, que contiene la relación que tienen los signos (de cada ciencia) entre sí.

2) El eje semántico o de los objetos, que contiene la relación que tienen los signos (de cada ciencia) con los objetos que representan.

3) El eje pragmático o de los sujetos, que contiene la relación de los signos con los sujetos operatorios o científicos que saben utilizar esos signos.

Referentes o referenciales:

Un fenómeno es aquello que se muestra a varios sujetos desde un punto de vista diferenciable de otros puntos de vista que tienen otros sujetos o el mismo sujeto. Eso que se muestra, en cuanto se muestra, eso es un fenómeno. El fenómeno implica más de un sujeto necesariamente o por lo menos varios puntos de vista. Por ejemplo, un fenómeno es observar la luna desde nuestra casa. Pero lo misma luna que es vista por un amigo desde otra ciudad es un fenómeno distinto, aunque el referente sea el mismo, la luna. Hay una diferencia de perspectiva, de paralaje diríamos en términos astronómicos.

Desde este espacio gnoseológico podemos elaborar una clasificación genérica de las categorías científicas, que nos permite observar, a través de los referenciales, la diferencia entre las ciencias “formales” y las ciencias “naturales” (además de las ciencias humanas y etológicas y ciencias históricas). En las ciencias naturales (como la física, química, geología, biología, farmacodinamia) los términos del eje sintáctico (significantes, las palabras) tienen como referenciales inseparables los objetos mismos del campo semántico (significados, las cosas que designan las palabras). Sin embargo, en todas las ciencias formales (geometría, aritmética, cálculo, topología, estadística...) los referenciales de los términos de eje sintáctico son los propios términos (los ideogramas) del eje sintáctico, de modo que todas las ciencias formales son auto-referenciales [$a^n/a^n = a^{n-n} = a^0$; $a^n/a^n = 1$; $\Rightarrow a^0 = 1$; a^0 es un ideograma auto-referente].

La química, al igual que las demás ciencias naturales, se vale de las ciencias formales como auxiliares para sus operaciones dentro del campo de la química. Por ejemplo, en química el término “1 gramo de ClNa” toma el “1” de la aritmética para operar, pero ese “1” tiene como referencial a una masa de materia conformada de ClNa realmente existente, de modo que si mediante operaciones su duplica, se obtiene el doble de masa de materia conformada de ClNa, que auxiliariamente nombramos como “2 gramos de ClNa”, que es el objeto con materia y forma realmente existente en el eje semántico (el eje de los objetos, tocables con la mano).

Dentro de la ciencia aritmética o de la ciencia estadística, el término “1” no tiene referencial en el eje semántico de los objetos. El trazo con la tiza del término “uno”, cuyo signo es “1”, tiene como referencial el propio 1. Los términos de la aritmética, la estadística y todas las ciencias matemáticas formales son auto-referenciales. Esta observación nos ilustra sobre el error de confundir la epidemiología clínica y la farmacodinamia con la estadística matemática, la cual se utiliza como ciencia auxiliar para las operaciones de la epidemiología y de la farmacodinamia en el papel, pues las operaciones con las manos no se pueden hacer con los referenciales que están fuera del papel, sino con los datos y curvas que trasladamos al papel mediados por técnicas e instrumentos matemáticos. Se va advirtiendo que el error proviene de que los términos de la estadística matemática dentro de su campo científico son auto-referenciales, que alcanzan verdades dentro de las ciencias matemáticas, como es verdad (verdad coherencia) el espacio de seis dimensiones en el campo de las ciencias matemáticas. Pero un espacio de seis dimensiones no existe ni puede existir en el espacio de tres dimensiones de las ciencias naturales que habitan los hombres. Cuando en estadística decimos *90% de supervivencia* (como apócope de *90% de una función de supervivencia*), es una verdad dentro de la ciencia estadística, porque el 90% es su propio referencial. Sin embargo en epidemiología al decir 90% de supervivientes, los cien iniciales de la esa totalidad y los noventa que finalizan son sujetos corpóreos realmente existentes, cuyas espaldas podemos tocar con nuestras manos. Cuando decimos *90% de (una función) supervivencia* no es epidemiología de lo que hablamos sino de estadística; es una probabilidad matemática en un papel (verdad coherencia). Y cuando decimos 90% de supervivientes, es epidemiología corpórea de lo que hablamos; es un número cuyo referencial son las unidades de sujetos corpóreos en el mundo realmente existente (verdad alfa) (2).

Aquí abajo mostramos una primera tabla con la clasificación de las ciencias organizada en función de los referenciales de los términos. Y una segunda tabla con la clasificación de las verdades (relaciones, resultados o evidencias) que pueden alcanzar las ciencias, las técnicas y otros saberes prudenciales, en función de si puede llegarse a las verdades través de distintos cursos operatorios, lo cual las convertiría en verdades esenciales, universales e impersonales, pues se mantienen inmanentemente segregando al primero, al segundo, al tercero... sujetos operatorios que la construyeron. Si puede segregarse totalmente al sujeto operatorio, es una verdad alfa-1 (impersonal, universal, esencial) en la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias del Sistema del Materialismo Filosófico. Si el sujeto operatorio no puede segregarse del resultado, es una verdad beta, es decir verdad personal (no separable de la persona), no universal ni esencial.

Cuadro 1: Clasificación gnoseológica-materialista de las ciencias, adaptada desde la Escuela de Filosofía del Oviedo y David Alvargonzález (*).		
CIENCIAS: Cuando en su límite de excelencia pueden construir verdades: a) alfa-1 y alfa-2, se las llama alfa operativas; b) beta-1 y beta-2, se las llama beta operativas.		
Tipos de verdades o resultados ("evidencias") que pueden alcanzar las ciencias	Clasificación gnoseológico-materialista de las ciencias. Se clasifican según los referenciales conectados con los términos que utiliza el científico para sus operaciones: a) autorreferenciales, b) objetos; c) sujetos operatorios temáticos	Ejemplos de ciencias dentro de cada clase
En el límite de la excelencia: a) alfa-1 , si la verdad o resultado se da por conexión mecánica entre la Y y la X mediante las operaciones de juntar o separar los términos, cuyos referenciales son los objetos, por una o muchas vías (ej. Ley Gravitación Universal), o de los términos-autorreferenciales (ej. Teorema de Pitágoras). Éstas son las únicas verdades universales, esenciales. b) alfa-2 , si el científico predice la verdad o resultado construido por correlaciones estadísticas entre los términos-objetos (aunque haya también alguna conexión mecánica), que se cumplirá o no. El sujeto operatorio permanece presente hasta que se cumpla la predicción, sin ser todavía verdad alfa-2; y sólo a partir de que se cumpla será una verdad alfa-2. Ejemplo, estudios prospectivos estadísticos Y= cáncer pulmón, X1= fumar, que comenzaron sólo por correlaciones alfa-2. Experimentos en laboratorio con células y aislamientos, luego encontraron algunas conexiones mecánicas alfa-1 entre la Y y la X1 (como el 3-4 benzopireno), llamados por eso mecanismos plausibles explicativos.	"Formales" : el sujeto operatorio (ej. científico) opera con términos cuyos referenciales son los propios términos, que han sido contruidos por los científicos (con lápiz y papel). Por ello son autorreferenciales; y los signos al referirse a sí mismos son autotéticos. Las letras y los números, las variables, los ángulos, lados, se refieren a ellos mismos, no a cosas de fuera. Por ejemplo, el signo "1" se refiere a sí mismo y no a 1 manzana o 1 edificio, aunque en su inicio los signos de la aritmética surgieron de los objetos. Luego se desconectan de los objetos, aunque puedan mantener algunas conexiones con los objetos. "Naturales" : el sujeto operatorio (ej. científico) opera con los términos cuyos referenciales son objetos. Por ello son hetero-referenciales, y los signos de tales términos son alotéticos porque hacen referencia a otros objetos que están fuera del signo. El objeto de fuera tiene que estar "conectado" con el signo o significación del término. Por ejemplo, los signos "Cl" y "Na" se utilizan para designar los términos "cloro" y "sodio", que están conectados con los objetos "gas cloro verdoso" y "sodio sólido".	Operaciones autoformantes: Ej. n° natural + n° natural = n° natural. Aquí está la lógica. Operaciones heteroformantes (Ej. $A - A = 0$). Aquí están todas las ciencias matemáticas (geometría, aritmética, topología, análisis, cálculo, álgebra, estadística...). Cada una de estas ciencias tienen coherencia dentro de sus respectivos espacios gnoseológicos (verdad por coherencia), pero no necesariamente unas con otras, como por ejemplo la geometría y la topología. La estadística funciona con términos autorreferenciales, aunque suele comenzar también conectada a objetos. Sin embargo, puede perder esta conexión, funcionando sólo como autorreferencial, después de operaciones de probabilidad (y otras más), dando resultados que son coherentes "formalmente, como fórmula matemática", pero desconectados MATERIALMENTE de los objetos del mundo fenoménico.
	En el límite de la excelencia, alfa-1 y alfa-2 únicamente cuando los términos-sujetos temáticos son previos (genéticos, reflejos) a las operaciones de los sujetos temáticos, y beta en el resto, así: a) beta-1 , si el investigador (historiador) reconstruye las operaciones del sujeto temático interpretadas desde relatos y reliquias (ej. batallas de Napoleón), teniendo que realizar las operaciones similares que el sujeto temático, permaneciendo el investigador en la misma escala que el sujeto temático. b) beta-2 , si las operaciones del sujeto temático las interpreta el investigador (pre-historiador) por las reliquias (sin relatos), y reconstruye la lanza o la flecha de un hombre de Neanderthal a partir de la punta de sílex que encuentra como reliquia.	"Humanas y etológicas" : el sujeto operatorio (ej. científico) opera con términos cuyos referenciales son sujetos operatorios temáticos QUE ESTÁN MATERIALMENTE EN EL CAMPO. Por ello son hetero-referenciales, y los signos de tales términos son alotéticos. El sujeto temático de fuera tiene que estar "conectado" con el signo o significación del término. "Históricas" : el sujeto operatorio (ej. científico) opera con términos cuyos referenciales son las operaciones de sujetos operatorios temáticos, pero deducidas desde los objetos (reliquias con o sin relatos). El sujeto temático NO ESTÁ MATERIALMENTE EN EL CAMPO. Son hetero-referenciales, y sus signos son alotéticos. Las reliquias y/o relatos desde los que se deducen las operaciones de los sujetos temáticos tienen que estar "conectados" con los signos o significación de los términos.

Tabla 1: Clasificación de las verdades alcanzadas por las ciencias, técnicas y saberes prudenciales en sus respectivos límites de excelencia, adaptada desde la teoría del cierre categorial de las ciencias de Gustavo Bueno, y Salvador Centeno					
Verdades, evidencias o resultados	Referenciales de los términos que el Sujeto gnoseológico (sujeto operatorio, ej. científico) junta o separa mediante las operaciones para construir (obtener) las verdades o resultados (conexiones o relaciones)	Las operaciones del Sujeto gnoseológico (sujeto operatorio, ej. científico) que construye la verdad, (son segregables de la verdad que ha construido?)	Las operaciones de juntar o separar los términos logran entre X e Y: a) una conexión mecánica; o b) una co-relación	Fórmula (forma) de representación de la verdad construida	Tipos de modulación de las verdades
alfa-1	a) alfa-1 objetuales: objetos (corpóreos, materiales); o b) alfa-1 autorreferenciales: el referencial del signo del término es el propio signo del término	Segregables totalmente. La verdad se puede reconstruir de muchas otras formas a las que utilizó el científico que construyó esa verdad. Ej. Teorema de Pitágoras (ciencias autorreferenciales, geometría y las demás matemáticas); Ley de la Gravitación Universal, Curvas dosis-respuesta de la Farmacodinamia (ciencias naturales)	conexión material o conexión mecánica (mecanismo)	$Y = f_c(X)$: La verdad Y está conectada materialmente con X en función de los valores X. Esta es la condición para la causalidad	Verdades impersonales alfa-1: universales, esenciales, nomotéticas
alfa-2	alfa-2 objetuales: objetos (corpóreos, materiales), o sujetos que se comportan como objetos (si prorrumpe un violento incendio en un salón de baile con una única salida, los sujetos se comportan similarmente a las moléculas de un gas)	Segregables pero no totalmente. Ej. Farmaco-epidemiología, Meteorología, "Ciencias del cambio climático con simulaciones y ordenadores, sin experimentos"	co-relación estadística	$Y = f_{(probabilística)}(X)$: La verdad Y está relacionada y no conectada materialmente (pero se supone posible su conexión, hoy desconocida) con X en función de los valores X. Sin conexión no hay causalidad sino asociación estadística	Verdades impersonales alfa-2: son verdades de predicción, si bien sólo desde el momento en que se cumple la predicción, pues hasta entonces son personales
beta-1	beta-1.1: sujetos operatorios temáticos presentes en el campo (con lenguaje: psicología, sociología, o sin lenguaje: etología), cuyas operaciones pueden manipular el científico en el presente para observar en ese mismo presente cómo afecta sobre la conducta subjetual y/o subjetiva de los sujetos temáticos.	No segregables. La verdad de las conductas de los sujetos temáticos presentes en el campo (sociología, psicología) sólo se puede reconstruir con las mismas operaciones del científico que construyó esa verdad (y mediante una inmersión a la misma escala en la que operan u operaron los sujetos temáticos del presente)	co-relación estadística (sociología), o relación vectorial no estadística (la sociología es historia)	$Y = f_{(impulsiva)}(X)$: Y relacionado y no conectado materialmente (porque es imposible su conexión material) con X en función de los valores X. Sin conexión no hay causalidad sino asociación estadística	Verdades personales beta-1.1: del tipo ciencia sociología
	beta-1.2: sujetos operatorios temáticos no presentes en el campo (historia), cuyas operaciones se construyen desde el presente mediante las reliquias y relatos	No segregables. La verdad de las conductas de los sujetos temáticos no presentes en el campo (historia) sólo se pueden reconstruir con las mismas operaciones del historiador que construyó esa verdad (y mediante una simulación de inmersión a la misma escala en la que operaron los sujetos temáticos del pasado)	co-relación estadística (la historia es sociología), o relación vectorial no estadística (historia)	$Y < X$ $[Y < \text{No}(X)]$: La verdad Y está relacionada con X a condición de que Y no esté relacionada con NoX	Verdades personales beta-1.2: del tipo ciencia histórica
	beta 1.3: sujetos operatorios temáticos no presentes en el campo, cuyas operaciones sólo se pueden construir a través de las reliquias	No segregables. La verdad de los sujetos temáticos no presentes en el campo, sin relatos y sólo con reliquias (arqueología), sólo se puede reconstruir con las mismas operaciones que hizo el arqueólogo con las reliquias, con las que construyó esa verdad. Desde una punta de flecha (reliquia, sin relato), el arqueólogo construye la flecha completa y desde ese objeto completo construye las operaciones que el sujeto temático pudo hacer, y desde ahí construye los contextos sociales...	relación vectorial no estadística (arqueología)	$Y < X$ $[Y < \text{No}(X)]$: La verdad Y está relacionada con X a condición de que Y no esté relacionada con NoX	Verdades personales beta-1.3: del tipo ciencia prehistórica
beta-2 (técnicas, saberes prudenciales: ej. economía,	beta-2: sujetos cuyas operaciones fenoménicas no pueden abstraerse, conceptualizarse, esencializarse. Desde el mundo fenoménico no pueden hacer el regressus al mundo de las formas, esencias, fórmulas	No segregable. Los resultados o verdades beta, en sus 5 modulaciones de verdades personales, necesitan reconstruirse con las mismas operaciones particulares de las personas particulares que la construyeron.	relación vectorial no estadística	$Y < X$ [pueda ser sugerida, inducida o impuesta por X]: La verdad Y está relacionada con X a condición de que pueda ser sugerida, inducida o impuesta por X	Verdades personales beta-2: a) por consenso; b) por acuerdo; c) por revelación o mostrativas; d) normativas

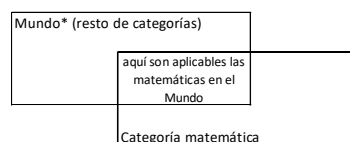
Desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorial, el siguiente texto previene contra la confusión entre las matemáticas y la física cuando las operaciones se hacen con términos que han perdido los referenciales fiscalistas (para abarcar no sólo a los objetos corpóreos sino a los también a las radiaciones):

¿Qué son las capas básicas de las ciencias? Son aquellas que están compuestas por los fenómenos (eje semántico) ya estructurados, concatenados o tejidos mediante las operaciones (eje sintáctico) de acuerdo a un curso cerrado a través de identidades sintéticas (eje sintáctico y eje semántico). En las capas básicas lo que tenemos son grupos de fenómenos concatenados operatoriamente a través de identidades sintéticas. Antes hablábamos de la física relativista y de la física newtoniana. Pues bien, respecto a la Física este entretejimiento vendría proporcionado por la mediación operatoria de las matemáticas. Pero no porque las Matemáticas

“se arrojasen” sobre los fenómenos físicos y gracias a eso la Física es una ciencia, sino que las Matemáticas, que es una ciencia distinta, estaría desempeñando el papel de medio operatorio con el que los fenómenos físicos están siendo estructurados.

La Física es tal porque es capaz de construir fenómenos físicos a través de las Matemáticas, y las verdades de la Física son verdades físicas, por más que se empleen operatoriamente recursos matemáticos. En cuanto perdemos el horizonte de los fenómenos físicos ya nos hemos salido de la Física para regresar a las Matemáticas. Este es el fundamento de una de las críticas más fuertes que se hacen a las teorías empleadas en Cosmología, como la teoría de cuerdas, la cual trata de explicar de manera unificada todas las partículas y todas las fuerzas fundamentales, lo que generaría un espacio tiempo de diez dimensiones espaciales y una temporal. Y es que teorías como la mencionada son teorías matemáticas que matemáticamente funcionan, es decir, son coherentes (verdad coherencia). Pero que después, para progresar a los fenómenos físicos, dejan ver sus deficiencias al no poder concatenar adecuadamente los fenómenos físicos. A lo sumo esas teorías serían teorías con una coherencia matemática, que, al menos por ahora, no ha servido en modo alguno para concatenar fenómenos físicos y cerrar el campo (3).

Esta posible confusión entre las matemáticas y la física, mejor dicho, esta imposibilidad de progresar desde las matemáticas a la física cuando las matemáticas se han desvinculado de los referenciales fiscalistas, hace que se confundan unos resultados, verdades o evidencias, fruto de operaciones de juntar o separar términos matemáticos, cuyos referenciales son los propios términos. En la física, los términos tienen referenciales fiscalistas. Esto mismo puede suceder con la estadística matemática cuando se utiliza como auxiliar para las operaciones de la epidemiología clínica y también de la farmacodinamia.



Esta afirmación la mostraremos al final con uno de los ejemplos que hemos practicado en varias de nuestras evaluaciones, pero para ello necesitaremos introducirnos antes en el *Análisis de la Supervivencia*, porque se ve muy bien en algunos ensayos clínicos de la oncología médica, aunque está presente en muchos estudios de todo tipo de intervenciones técnicas y tecnológicas sanitarias.

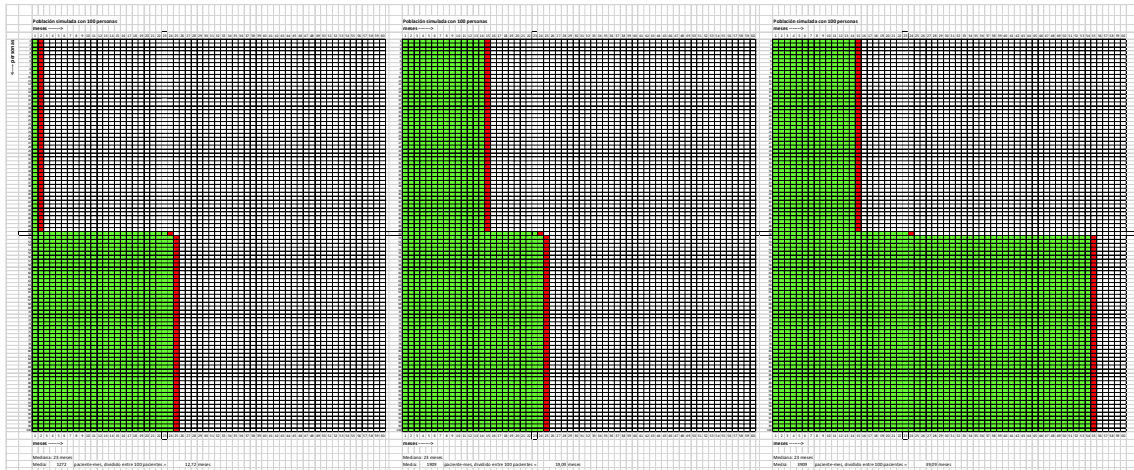
VEAMOS QUÉ DICE EL COMPETENTE VINAY PRASAD, Y VALIENTE POR SUS DENUNCIAS CONTRA LA SOBREUTILIZACIÓN.

En un artículo editorial que Prasad publicó en 2017 titulado: ¿Los fármacos para el cáncer mejoran la supervivencia o la calidad de vida? (4), dice:

¿En qué momento del ciclo de vida de un fármaco contra el cáncer se debe demostrar una mejora en la supervivencia o la calidad de vida?
 (../..)
 Entre las 36 aprobaciones de este tipo, solo cinco (14%) usos demostraron posteriormente que mejoraban la supervivencia en comparación con los tratamientos existentes o el placebo después de 4,4 años en el mercado.
 (../..) solo seis (15%) fármacos habían demostrado mejorar la supervivencia o la calidad de vida.
 (../..) que la mejora en la mediana de supervivencia entre los pacientes tratados con 71 medicamentos para tumores sólidos fue de sólo 2,1 meses.
 (../..) Los programas de evaluación de tecnologías sanitarias deben rechazar las mediciones de modelos matemáticos de supervivencia, que pueden incentivar involuntariamente a la industria a no realizar ensayos que evalúen la supervivencia directamente y, en cambio, confiar en

En este artículo Prasad está tomando la especie “la mediana de la supervivencia” como sustantivación del género “la supervivencia”. ¿Los 2,1 meses de mejora de la mediana de supervivencia representan la esencia de los beneficios de esos fármacos? ¿Los 2,1 meses saturan la relevancia clínica de esos fármacos?

Mostramos aquí abajo tres gráficos deliberadamente exagerados con el mismo valor de 23 meses de mediana de supervivencia, que es la que corresponde al paciente 50 de los 100 iniciales, con distinta cantidad de supervivencia del 1 al 49 y del 51 al 100.

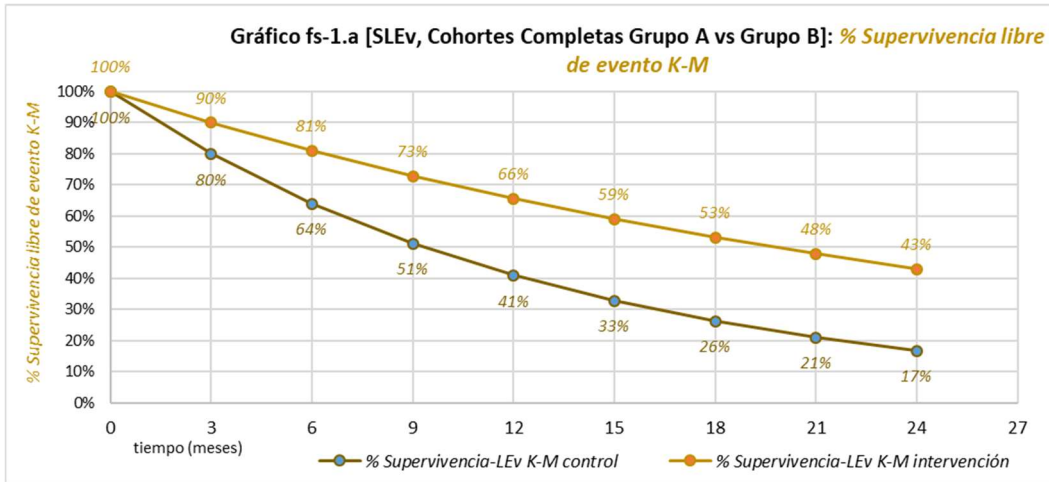


¿EL COCIENTE DE RIESGOS “HR” REPRESENTA LA ESENCIA DE UN TRATAMIENTO FRENTE A UN CONTROL?

Hay muchos otros autores que sustantivan “la supervivencia” expresando el HR (Hazard Ratio o Cociente de Riesgos) obtenido mediante el modelo matemático construido por el estadístico británico David Cox (1924-2022), cuya validez matemática depende del supuesto de riesgos proporcionales, lo cual significa que el Cociente de Riesgos HR entre 2 grupos es constante durante todo el período de estudio. Sin embargo esta suposición rara vez es válida en la práctica, y sin ella la estimación del HR no es interpretable como Cociente de Riesgos en todos los cortes temporales del estudio, como por ejemplo un HR = 0,47 a los 3 meses, a los 6 meses, a los 9 meses, etc. Y así, en una entrevista, el profesor David Cox afirmó: *“Por supuesto, otra cuestión es la base física o sustantiva [con referencial fiscalista] del modelo [matemático, auto-referencial] de riesgos proporcionales. Creo que esa es una de sus debilidades...”*

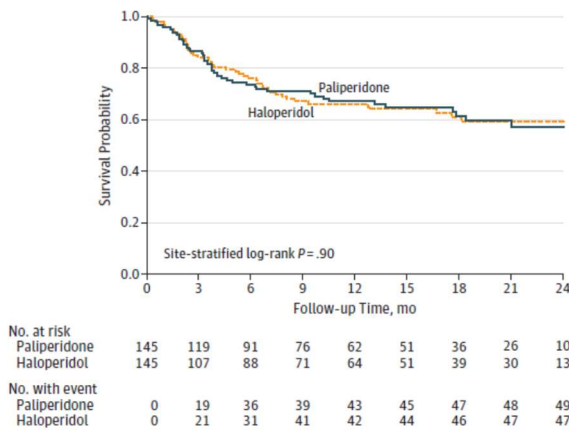
Aquí abajo mostramos un ejemplo simulado que hemos construido para ilustrar cuándo el Cociente de Riesgos HR está reteniendo la proporcionalidad entre los riesgos, pues el HR instantáneo es 0,47 en todos los cortes temporales. Es decir “aproximadamente” que a medida va sucediendo un 1% de eventos entre los supervivientes del grupo de control suceden un 0,47% de eventos entre los supervivientes del grupo de intervención.



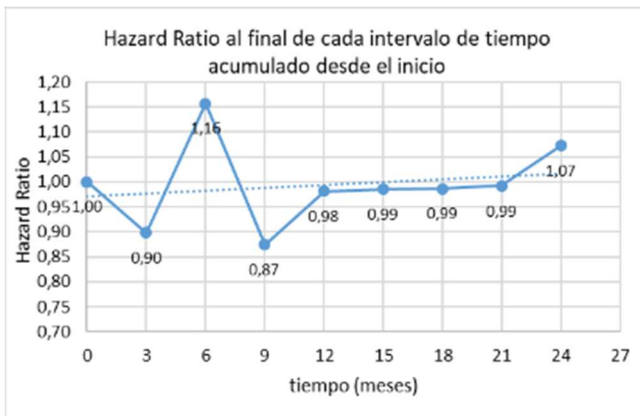


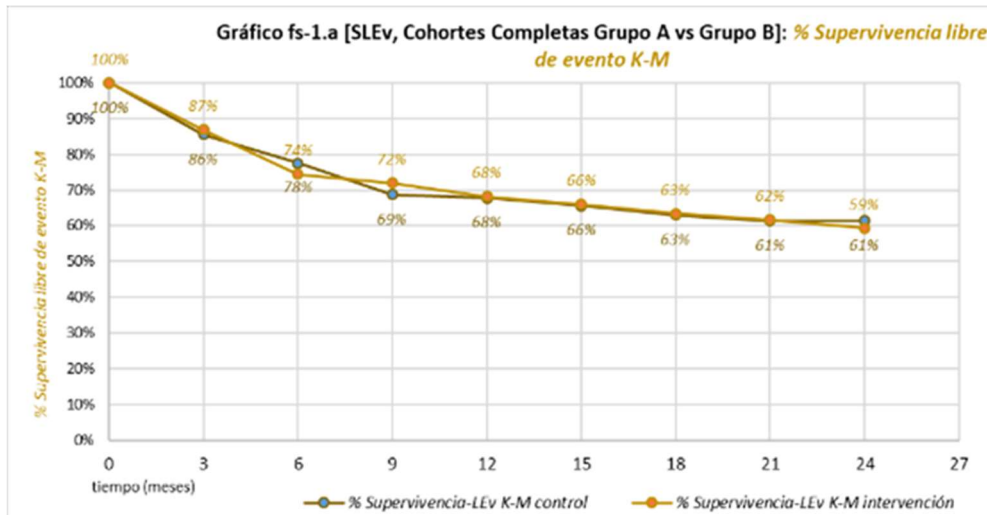
Sin embargo este no sería el caso del ensayo clínico que llevaron a cabo en 2014 McEvoy y colaboradores, que comparaba el fracaso de la eficacia (recaídas que motivan hospitalización) entre Paliperidona palmitato frente a Haloperidol decanoato en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (5). A lo largo de la trayectoria los riesgos no son proporcionales, tal como nosotros hemos podido obtener con facilidad haciendo los cálculos directos (6), gracias a que extraordinariamente la revista JAMA ha publicado en este artículo los eventos en cada corte temporal. En el gráfico que hemos elaborado del HR puede observarse que cambia en cada corte temporal y no es interpretable como un valor único.

Figure 2. Time to Efficacy Failure



Adjusted hazard ratio for paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate, **0.98 (95% CI, 0.65-1.47)**. Efficacy failure, determined by an outcome adjudication committee, reflected inadequate control of psychopathology.

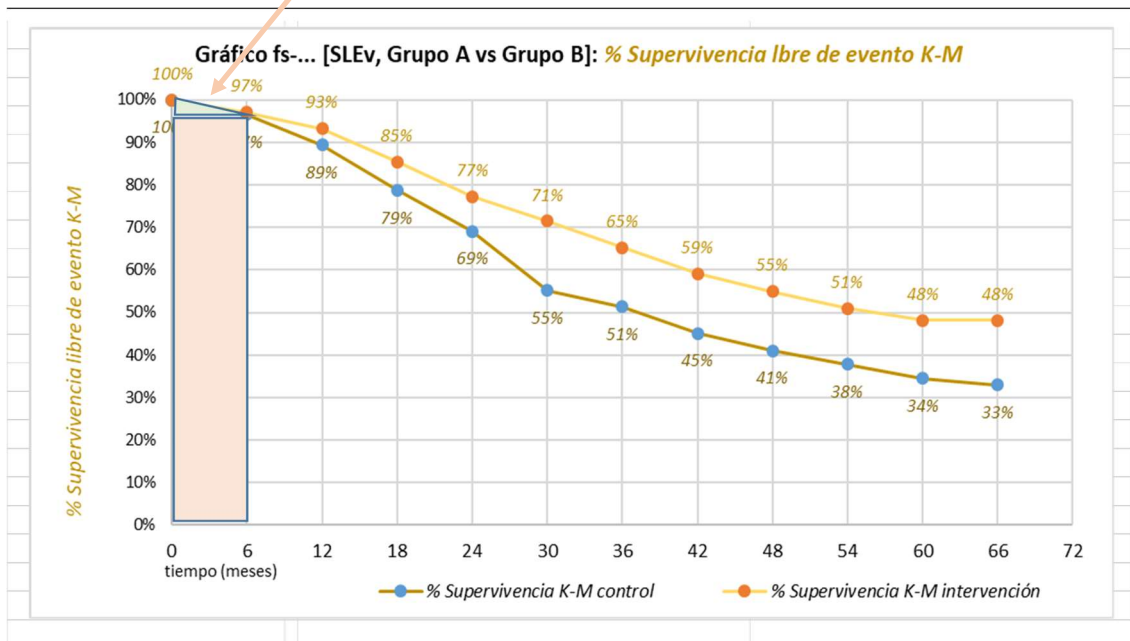




Y por eso se entiende por qué Stensrud y Hernán, al explicar una vez más cómo se interpreta el HR, insisten en que hay que pedir a los investigadores que “prueben” si los riesgos son proporcionales si expresan el efecto de un ensayo mediante un Cociente de Riesgos HR (7).

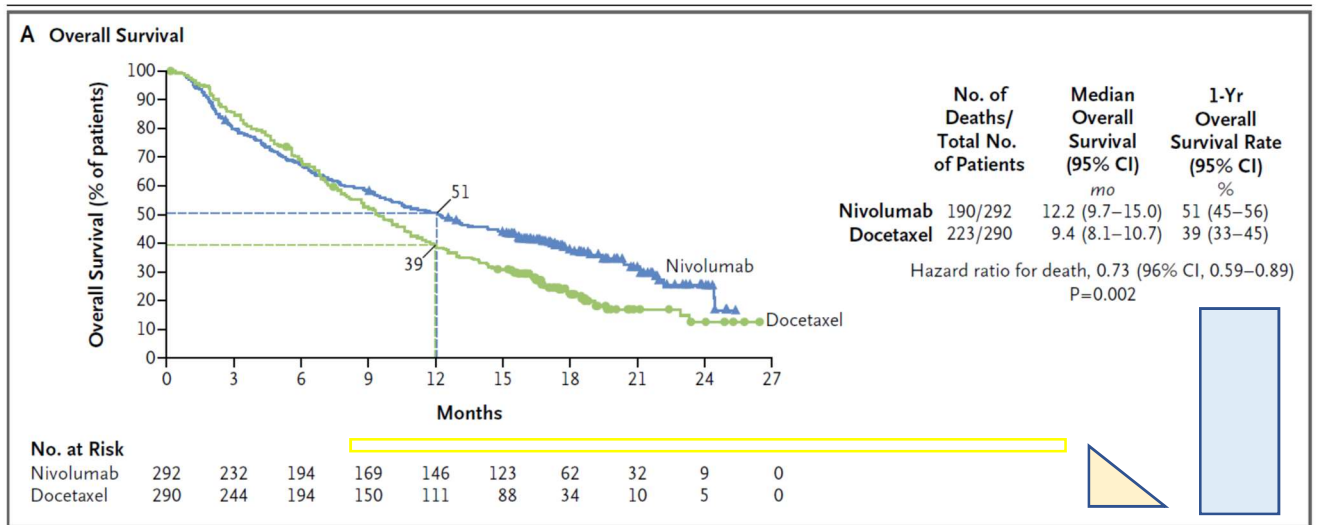
EL TIEMPO MEDIO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Como alternativa al HR, Pak y colaboradores proponían en un artículo el Tiempo de Supervivencia Medio Restringido, Restricted Mean Survival Time), que nosotros denominamos el **tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)** (del evento que se está midiendo: muerte, progresión o muerte, metástasis o muerte, infarto...), refiriéndose al área bajo la curva que mostramos en el siguiente gráfico (8).

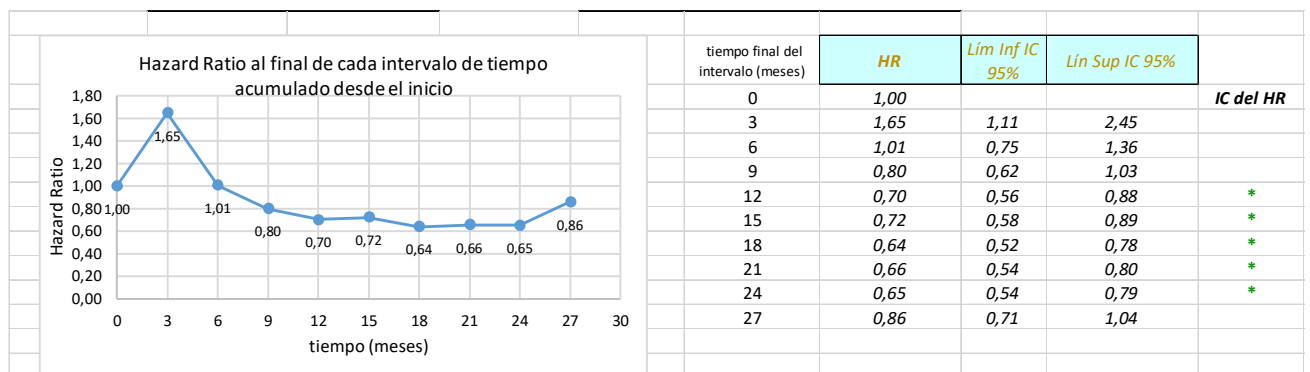


Para demostrar la conveniencia de esta medida del efecto, Pak y col utilizaron como ejemplo el ensayo clínico CheckMate 057, que habían publicado Borghaei y col en 2015 (9), en el que trataron a pacientes de Cáncer de Pulmón No Microcítico avanzado con Nivolumab frente a Docetaxel, sin haber comprobado estos últimos si el cruce de las curvas de ambos tratamientos

permitía “esencializar” el efecto en el HR = 0,73, es decir el cociente o diferencia de la supervivencia global entre ambos grupos.



Como la revista NEJM deliberadamente nunca informa las censuras, los clínicos no pueden estimar los beneficios realmente existentes (sin conocer las censuras en cada corte temporal, los beneficios se SOBREestiman). Nosotros hemos desarrollado una técnica semimanual para la reconstrucción inversa de las censuras mediante un escalímetro (10). Así hemos reconstruido inversamente esta curva de supervivencia, cuyos resultados (con el mínimo error que permite el grosor de las líneas del gráfico) entre otros son éstos:



	Nivolumab	Docetaxel
total	292	290
eventos	190 65%	223 77%
censuras	102 35%	67 23%
supervivientes	0 0%	0 0%

EL VERDADERO RESULTADO CLÍNICO PROMEDIO ESTÁ ENTRE LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA Y LOS SUPERVIVIENTES

Pero una vez comprendidos y superados los problemas para hacer una interpretación formal (función de supervivencia, que se acorta en la jerga como “supervivencia”), nos queda por comprender y superar los problemas para hacer una interpretación material (los supervivientes dentro de la curva, que decimos en la jerga “supervivientes”). Y es que la función

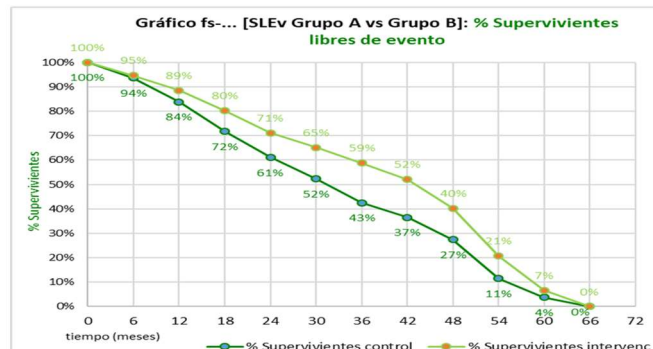
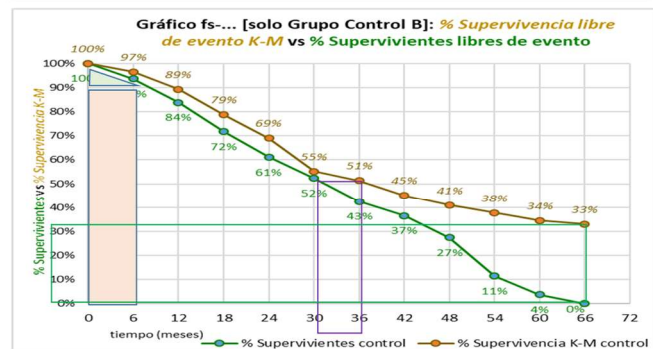
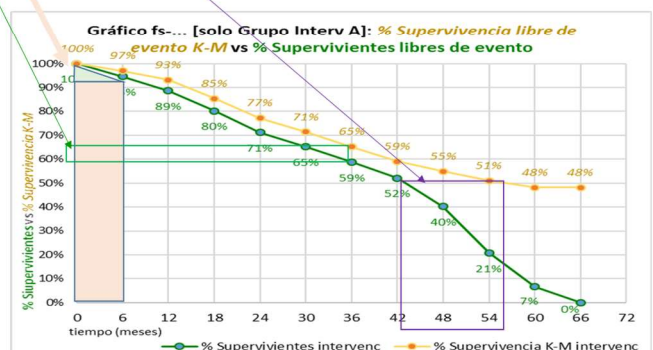
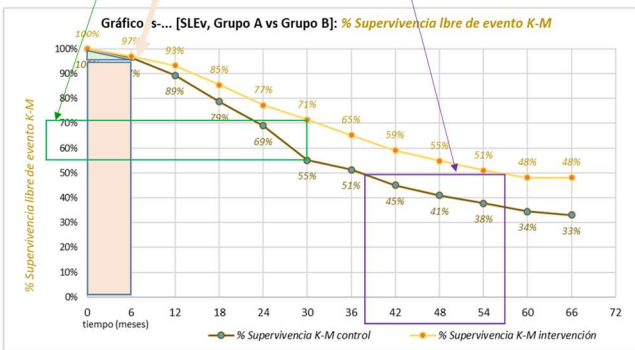
de supervivencia y los supervivientes coinciden cuando no hay ninguna censura, pero se alejan progresivamente más cuantas más censuras hay.

Y como, tanto para la supervivencia como para los supervivientes, las medidas del efecto para estimar la relevancia clínica son tres **a)** % de pacientes libres de evento; **b)** tiempo medio libres de evento; y **c)** mediana de tiempo libres de evento], nos encontramos con la siguiente tabla 2 x 3 = 6 casillas, en la cual a la derecha relacionamos las diferencias entre los resultados de la intervención frente al control de cada una de estas 6 casillas, para poder estimar la más verdadera relevancia clínica posible del beneficio de un ensayo clínico (11).

El verdadero resultado clínico promedio está entre la Supervivencia y los Supervivientes

Medidas de resultado	Supervivencia-LÉv K-M	Supervivientes-LÉv	¿Cuándo coinciden y cuándo divergen la Supervivencia-LÉv K-M y los Supervivientes-LÉv?	Medidas del efecto cuando se compara un grupo de intervención frente a un grupo de control
% de pacientes LEV	% de pacientes libres del evento "....." en la Supervivencia-LÉv K-M	% de los pacientes libres del evento "....." en los Supervivientes LEV	Los % de pacientes LEV en la Supervivencia-LÉv K-M y en los Supervivientes-LÉv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.	1) Diferencia entre los % de pacientes LEV de Supervivencia/Supervivientes = Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), cuyo inverso es el NN.T. 2) Cocientes entre esos mismos porcentajes, expresados en Hazard Ratio (HR), o en Riesgo Relativo (RR).
tiempo medio LEV	tiempo medio libre del evento "....." en la Supervivencia-LÉv K-M	tiempo medio libre del evento "....." en los Supervivientes-LÉv	Los tiempos medios LEV en la Supervivencia-LÉv K-M y en los Supervivientes-LÉv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.	Diferencia entre los tiempos medios LEV de Supervivencia/Supervivientes Libres del Evento (PISLEV).
mediana de tiempo LEV	mediana de tiempo libre del evento "....." en la Supervivencia-LÉv K-M	mediana de tiempo libre del evento "....." en los Supervivientes-LÉv	Las medianas de tiempo LEV en la Supervivencia-LÉv K-M y en los Supervivientes-LÉv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.	Diferencia entre las medianas de tiempo LEV de Supervivencia/Supervivientes = Prolongación de la mediana de Supervivencia/Supervivientes Libres del Evento.
<p>Este 3 medidas de resultado en la Supervivencia-LÉv K-M tienden a ser verdaderas cuando después de la censura, por definición de K-M y operatoriamente, todos los pacientes censurados permanecen libres del evento durante el resto del tiempo de observación. [Puede observarse la mejor aproximación en el límite de esta condición en la pestaña fs-2]</p>		<p>Estas 3 medidas de resultado en los Supervivientes-LÉv tienden a ser verdaderas cuando después de la censura, por definición de K-M y operatoriamente, todos los pacientes censurados tienen el evento justo en el instante posterior a la censura. [Puede observarse la mejor aproximación en el límite de esta condición en la pestaña fs-1]</p>		

Abreviaturas: K-M: según la función Kaplan y Meier, condicionada a las censuras; LEV: libre/s del evento que se está midiendo (por ejemplo del evento "muerte", o del evento "progresión o muerte").



Referencias citadas

1. Bueno, G. ¿Qué es la ciencia?: La respuesta de la teoría del cierre categorial. Ciencia y Filosofía. Editorial Pentalfa; 2019. <https://www.filosofia.org/aut/gbm/1995qc.htm>
2. Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de "Medicina Basada en la Evidencia"*. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>
3. Curso MMCIF de Fundamentos de Filosofía, FUNIBER (2022). Temario de la Asignatura 3 – Gnoseología (teoría de la ciencia).
4. Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ*. 2017 Oct 4;359:j4528.
5. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1978-87.
6. Apartado 13.4: *Calculadora para la construcción directa de la Supervivencia-LEv K-M y los Supervivientes-LEv cuando se dispone de las censuras en cada corte temporal*, del Capítulo 13 de la categoría CALCULAR. Web Evalmed. Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/16/13-curvas-de-supervivencia-kaplan-meier/>
7. Stensrud MJ, Hernán MA. Why Test for Proportional Hazards? *JAMA*. 2020 Mar 13.
8. Pak K, Uno H, Kim DH, Tian L, et al. Interpretability of Cancer Clinical Trial Results Using Restricted Mean Survival Time as an Alternative to the Hazard Ratio. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1692-1696.
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, on behalf of the CheckMate 057 investigators. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
10. Apartado 13.6: *Calculadora para la construcción inversa de la Supervivencia-LEv K-M y los Supervivientes-LEv cuando no se dispone de las censuras en cada corte temporal*, del Capítulo 13 de la categoría CALCULAR. Web Evalmed. Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/16/13-curvas-de-supervivencia-kaplan-meier/>
11. Apartado 13.5: *El verdadero resultado clínico promedio está entre la Supervivencia-LEv K-M y los Supervivientes-LEv*, del Capítulo 13 de la categoría CALCULAR. Web Evalmed. Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/16/13-curvas-de-supervivencia-kaplan-meier/>