



## CARTA AL EDITOR

### Uso inclusivo de la conversión del tamaño de efecto y del factor Bayes en la investigación de medicina intensiva



### Inclusive use of effect size conversion and Bayes factor in intensive care medicine research

Sr. Editor:

El 26 de setiembre del 2020 la presente revista publicó un importante artículo que reportó la existencia de una serie de asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre diferentes polimorfismos genéticos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y la mortalidad por COVID-19 en 72 pacientes<sup>1</sup>, una de las cuales incluyó el gen HLA-A\*11 mediante la medida de *odds ratio* (OR = 7,693),

Se recomienda la replicación de las investigaciones clínicas basadas en las pruebas de significación. Esto es posible mediante la inferencia bayesiana, pues permite reanalizar el hallazgo significativo reportado por Lorente et al.<sup>1</sup>, donde el método del factor de Bayes (FB) es referido como la probabilidad de los datos bajo una hipótesis en relación con la otra (hipótesis nula vs. hipótesis alterna)<sup>2,3</sup>. Es decir, que el FB estima la cuantificación de fuerza probatoria en que los datos apoyan a ambas hipótesis para su contraste más allá de la interpretación dicotómica del rechazo o aceptación de la hipótesis nula<sup>2,3</sup>. La replicación estadística de hallazgos significativos mediante el FB, permite reforzar la credibilidad práctica de artículos del área de medicina intensiva (investigaciones experimentales, ensayos clínicos, intervenciones y tratamientos), esto se precisa cuando la inferencia bayesiana reporta una evidencia concluyente o superior ( $FB_{10} > 10$ ), a partir de la interpretación de clasificación de valores de Jefeys<sup>4</sup> para el FB: débil, moderado, fuerte muy fuerte y extrema (tabla 1).

Se tuvo como finalidad de la presente carta reportar un ejemplo de reanálisis bayesiano para precisar el grado de evidencia de las hipótesis estadísticas. Por lo tanto, se consideró el tamaño muestral y la conversión del OR a tamaño de efecto de correlación ( $r$ ) mediante una calculadora *online*<sup>5</sup>, cuyo valor de conversión fue  $r = 0,49$ . Este método considera 2 interpretaciones:  $FB_{10}$  (a favor de la hipótesis alternativa) y  $FB_{01}$  (a favor de la hipótesis nula), con un intervalo de credibilidad del 95%. Los resultados obtenidos del FB son:  $FB_{10} = 1.690$  y  $FB_{01} = 0,0006$  e IC 95%: 0,284-0,64], lo cual respaldó el hallazgo significativo reportado por Lorente et al.<sup>1</sup> con una evidencia extrema a favor de

Tabla 1 Valores de interpretación cuantificable del factor Bayes

>100	Extrema	Hipótesis alternativa
30+100	Muy fuerte	Hipótesis alternativa
10+30	Fuerte	Hipótesis alternativa
3,1-10	Moderado	Hipótesis alternativa
1,1-3	Débil	Hipótesis alternativa
1	0	No evidencia
0,3-0,99	Débil	Hipótesis nula
0,29-0,1	Moderado	Hipótesis nula
0,09-0,03	Fuerte	Hipótesis nula
0,03-0,01	Muy fuerte	Hipótesis nula
<0,01	Extrema	Hipótesis nula

Nota: Creación propia según la escala de clasificación de Jeffreys<sup>4</sup>.

la hipótesis estadística alterna (correlación), esto permite inferir que las demás asociaciones significativas de mayor magnitud entre los genes de HLA y la mortalidad también refieren una evidencia extrema que brinda mayor credibilidad a las conclusiones clínicas reportadas del estudio respectivo.

En conclusión, el uso inclusivo de la conversión del tamaño de efecto y del FB es un gran aporte metodológico que presenta una implicancia práctica en la toma de decisiones médicas a partir de la confirmación de resultados que sean eficazmente concluyentes, y de mayor importancia en el contexto de COVID-19.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro

## Bibliografía

- Lorente L, Martín MM, Franco A, Barrios Y, Cáceres JJ, Solé-Violán J, et al., Members of the BIOMEPOC group. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva*. 2021;45:96–103.
- Ly A, Raj A, Etz A, Gronau QF, Wagenmakers E-J. Bayesian reanalyses from summary statistics: A guide for academic consumers. *Adv Meth Pract Psychol Sci*. 2018;1:367–74, <http://dx.doi.org/10.1177/2515245918779348>.
- Marsmann M, Wagenmakers EJ. Bayesian benefits with JASP. *Eur J Dev Psychol*. 2017;14:545–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.11.003>.

4. Jeffreys H. *Theory of probability*. Oxford: Oxford University Press; 1961.
5. Lenhard W, Lenhard A. Calculation of Effect Sizes. Detelbach: 2016 [consultado 25 Ene 2021]. Disponible en: [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html)

C. Ramos-Vera

Área de investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Cesar Vallejo, Lima, Perú  
Correo electrónico: [cristony\\_777@hotmail.com](mailto:cristony_777@hotmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.medint.2021.02.006>  
0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## Validación de las investigaciones médicas



### Validation of medical researchs

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés la carta «Uso inclusivo de la conversión del tamaño de efecto y del factor Bayes en la investigación de medicina intensiva»<sup>1</sup> referente a nuestro artículo publicado recientemente en *Medicina intensiva* titulado «HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19»<sup>2</sup>.

En nuestro estudio se incluyeron 72 pacientes COVID-19 (10 fallecidos y 62 supervivientes a 30 días) y reportábamos la asociación estadísticamente significativa entre diferentes polimorfismos genéticos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y la mortalidad por COVID-19 en el análisis de regresión. Uno de dichos alelos era el HLA-A\*11.

Encontramos en la comparación entre supervivientes y fallecidos una tendencia ( $p=0,051$ ) a una mayor frecuencia de la presencia del alelo HLA-A\*11 en los pacientes fallecidos (3/30 [30%]) que en los supervivientes (4/62 [6,5%]). Sin embargo, encontramos que los pacientes fallecidos presentaron superiores APACHE-II ( $p < 0,001$ ) y SOFA ( $p = 0,001$ ), que los supervivientes. El análisis de regresión logística encontró que la presencia del alelo HLA-A\*11 se asoció con una mayor mortalidad controlando por SOFA (OR: 7,693; IC 95%: 1,063-55,650;  $p=0,04$ ) o APACHE-II (OR: 11,858; 95% IC 95%: 1,524-92,273;  $p=0,02$ ).

Reconocimos que nuestro estudio tenía diferentes limitaciones, una de ellas que solo incluimos 2 variables en cada modelo de análisis de regresión debido al pequeño número de pacientes fallecidos en nuestro estudio, lo que impide la inclusión de varias variables<sup>3</sup>. Sin embargo, creemos que las fortalezas del estudio fueron que la presencia del alelo HLA-A\*11 se asoció con la mortalidad después de controlar por 2 scores de gravedad (SOFA o APACHE-II), y que previamente se había descrito que su presencia estaba asociada a mala evolución en otras enfermedades infecciosas<sup>4,5</sup>.

Estamos de acuerdo con la reflexión metodológica de Ramos-Vera que se recomienda la confirmación de las investigaciones clínicas para validar sus resultados y reforzar la credibilidad práctica de las investigaciones. Como comenta Ramos-Vera, la opción de usar la inferencia bayesiana es una muy buena aproximación al control del error en la estimación. Además, nos complace saber que en el análisis bayesiano realizado por Ramos-Vera para precisar el grado de evidencia de nuestro estudio utilizando el método del

factor de Bayes (FB), se encontró que los resultados del FB10 (a favor de la hipótesis alternativa) y FB01 (a favor de la hipótesis nula) objetivaron una evidencia extrema de nuestros resultados. Pero somos partidarios de realizar la validación de resultados observacionales o experimentales usando la replicación con muestras externas al estudio realizado. Por ello, creemos que sería interesante encontrar similares hallazgos a los nuestros en futuros estudios con muestras de pacientes COVID-19 diferentes, para ver si se encuentra una estabilidad en los hallazgos, disminuyendo la incertidumbre de los posibles errores tipo 1.

En conclusión, estamos de acuerdo con la opinión de Ramos-Vera que es necesaria la confirmación de las investigaciones clínicas (mediante muestras externas o inferencia bayesiana) para validar sus resultados y reforzar su credibilidad práctica.

### Financiación

This study was supported by a grant from Instituto de Salud Carlos III (PI-18-00500) (Madrid, España) and co-financed with Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

### Bibliografía

1. Ramos-Vera C. Uso inclusivo de la conversión del tamaño de efecto y del factor Bayes en la investigación de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2022;46:171-2.
2. Lorente L, Martín MM, Franco A, Barrios Y, Cáceres JJ, Solé-Violán J, et al. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva*. 2021;45:96-103.
3. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Polynomial regression. En: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A, editores. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods*. Duxbury Press; 1998. p. 281-316.
4. Albayrak A, Ertek M, Tasyaran MA, Pirim I. Role of HLA allele polymorphism in chronic hepatitis B virus infection and HBV vaccine sensitivity in patients from eastern Turkey. *Biochem Genet*. 2011;49:258-69.
5. Knoring BE, Berkos AS, Sakharova I Ia. Distribution of histocompatibility antigens in patients with pulmonary tuberculosis depending on disease course and immune response pattern [Article in Russian]. *Probl Tuberk*. 1995:16-9.

L. Lorente<sup>a,\*</sup> y A. Jiménez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España