

La regresión a la media en la investigación y práctica clínica

Eliseo Guallar^a, F. Javier Jiménez^a, Fernando García-Alonso^b y Olav M. Bakke^c

^aDepartamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

^bCentro Nacional de Farmacobiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ^cDepartamento de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.

Al estudiar la importancia de los factores hereditarios en el crecimiento de las plantas del guisante, Sir Francis Galton observó hace más de 100 años que al cruzar las plantas de mayor tamaño entre sí se obtenían plantas por término medio más pequeñas, mientras que al cruzar las más pequeñas se originaban plantas relativamente mayores. Galton también observó este fenómeno en sus estudios sobre la herencia de la altura en humanos, denominándolo regresión a la mediocridad¹. El fenómeno descrito por Galton es un caso particular de lo que en la actualidad se denomina regresión a la media².

En la práctica, la regresión a la media se manifiesta como la tendencia de los valores extremos de una variable con el resultado de, por término medio, menos extremos en mediciones sucesivas^{3,4}. Para que se produzca regresión a la media deben concurrir dos circunstancias: en primer lugar, debe producirse una selección de los valores de una variable (p. ej., seleccionar a los pacientes con cifras de colesterol sérico mayores de 6 mmol/l). En segundo lugar, debe existir un cierto grado de variabilidad intraindividual en las medidas sucesivas de la variable, bien como variabilidad fisiológica verdadera, bien como consecuencia de cambios en las circunstancias ambientales o de errores de medida aleatorios. Cuanto más extremo es el punto de corte y cuanto mayor es la variabilidad de la medida, mayor es el efecto de la regresión a la media^{3,5,6}.

Aun a riesgo de simplificar en exceso el fenómeno, la regresión a la media puede entenderse mejor si se considera una variable para la que no exista variabilidad fisiológica intraindividual, pero sí errores de medida aleatorios. En estas circunstancias, al seleccionar individuos con valores extremos se incluye un grupo de pacientes cuyo valor real está por debajo del punto de cor-

te, pero que debido a errores de medida presentan valores superiores. Esto da lugar a errores en la clasificación de algunos sujetos así como a una sobreestimación del valor medio del grupo seleccionado⁷. Al repetir las medidas, se producirá una estimación más correcta del valor medio del grupo seleccionado (más cercano a la media de la población global)^{5,7}. En la figura 1 se ilustra un ejemplo del efecto de la regresión a la media.

Aunque en la investigación clínica y epidemiológica este fenómeno ha sido estudiado desde hace tiempo^{5,7,8}, la regresión a la media continúa siendo una fuente de error frecuentemente ignorada tanto en el diseño de estudios como en la interpretación de sus resultados. El objetivo de este trabajo es revisar de una manera intuitiva, y a partir de ejemplos extraídos de la literatura médica, los principales efectos de la regresión a la media, que se traducen en: a) inconsistencias en el diagnóstico y clasificación de pacientes; b) eva-

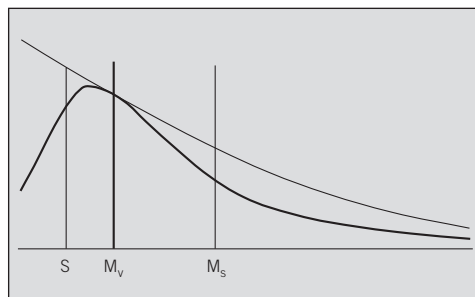


Fig. 1. Efecto de la regresión a la media en estudios clínicos y epidemiológicos. En trazo fino (—) se ilustra el extremo de una población seleccionada según un criterio de selección (S), así como la media de este grupo (M_s). En trazo grueso (—) se ilustran los valores reales de estos sujetos, así como su media "verdadera" (M_v), que se obtendría si se tomaran varias medidas de cada sujeto. La diferencia entre M_s y M_v es el efecto de la regresión a la media.

luación sesgada de la eficacia de las intervenciones clínicas; c) solapamiento con el efecto placebo; d) ineficiencia en la planificación de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, y e) errores de medida no diferenciales. Finalmente, discutiremos cómo minimizar los efectos de la regresión a la media y sus consecuencias en la investigación y la práctica médica.

Inconsistencia en el diagnóstico y clasificación de pacientes

En la experiencia clínica es frecuente comprobar cómo algunos “enfermos” dejan de cumplir los criterios de enfermedad o pasan a ocupar otra categoría diagnóstica sin intervención externa aparente, dando lugar a inconsistencias en el diagnóstico o en la clasificación de los pacientes entre el momento de la selección y el seguimiento posterior. Muchas de estas inconsistencias son debidas a la regresión a la media y, más concretamente, a los errores de clasificación asociados. En este sentido, son múltiples las situaciones en las que se determina el estado de enfermedad de los pacientes en función de los resultados de una prueba diagnóstica. La presencia de errores de medida aleatorios y/o variabilidad de los parámetros fisiológicos da lugar a la existencia de individuos que, sin estar enfermos, presentan en el momento de la cuantificación cifras superiores a las utilizadas como criterio diagnóstico y que, por tanto, van a ser erróneamente clasificados como enfermos. En el seguimiento posterior, los casos que presentaban cifras extremas tienden a encontrarse más cerca de sus valores habituales, dejando de cumplir los criterios diagnósticos o de clasificación.

Como ejemplo ilustrativo, la regresión a la media puede explicar parte de la denominada “hipertensión de bata blanca”⁹. Este síndrome es el resultado de una hiperreactividad presora producida por la presencia del médico durante la toma de la tensión arterial y se manifiesta como una reducción de las cifras de tensión arterial de los pacientes hipertensos durante el seguimiento, hasta el punto de dejar de cumplir los criterios de hipertensión¹⁰. Sin embargo, una parte de los enfermos etiquetados como “hipertensos de bata blanca” no son sino sujetos erróneamente clasificados como hipertensos a consecuencia de la variabilidad de la tensión arterial y de los errores de medida asociados a su determinación. Este hecho justifica la utilización de protocolos rigurosos en el diagnóstico de la hipertensión en general, y de la hipertensión de bata blanca en particular¹¹⁻¹³.

Así, en un estudio danés se evaluó la proporción de hipertensos de bata blanca en 153 hipertensos de nuevo diagnóstico con una presión diastólica mayor de 90 mmHg¹⁴. Estos pacientes fueron remitidos a una clínica de hipertensión donde se realizaron determinaciones más precisas, encontrándose que 28 (18,3%) presentaban cifras medias de presión diastólica menores de 90 mmHg. Los autores consideraron que estos 28 pacientes tenían hipertensión de bata blanca. No obstante, las cifras inicialmente elevadas y posteriormente normales de una parte de estos casos son consecuencia, probablemente, de errores de clasificación atribuibles al efecto de la regresión a la media –aunque los autores del artículo no discuten esta posible interpretación.

En el seguimiento ambulatorio posterior de estos 153 pacientes se observó que aún persistían errores de clasificación, ya que de los 125 hipertensos restantes 31 (24,8%) presentaron cifras inferiores a 90 mmHg, mientras que 5 de los 28 pacientes (17,9%) que dejaron de ser hipertensos en la medición de la clínica volvieron a presentar cifras elevadas. Irónicamente, el aparente aumento de tensión arterial de estos 5 casos puede deberse a un fenómeno de “regresión alejándose de la media” debido al sentido de la selección de los 28 pacientes.

La regresión a la media tiene una considerable importancia en la práctica clínica diaria, en la que los pacientes son clasificados con frecuencia en función de una única visita o prueba diagnóstica. La correcta consideración de regresión a la media en el ámbito clínico evitaría en muchas ocasiones la realización de pruebas complementarias adicionales y la instauración de tratamientos innecesarios.

Evaluación sesgada de la eficacia de las intervenciones clínicas

Aunque cada vez son menos frecuentes, todavía aparecen en la bibliografía ensayos clínicos en los que se pretende evaluar la eficacia de una intervención clínica o farmacológica sin la utilización de un grupo control, realizando comparaciones del tipo “antes-después”. Del mismo modo, en ensayos clínicos con grupo control suele analizarse por separado el grupo de pacientes que ha recibido tratamiento, para encontrar que la intervención es efectiva única o principalmente en aquellos que están en peor situación al inicio. En estos estudios, una buena parte de los efectos observados suele deberse al fenómeno de la regresión a la media. De hecho, la existencia de la regresión a la media es una de las prin-

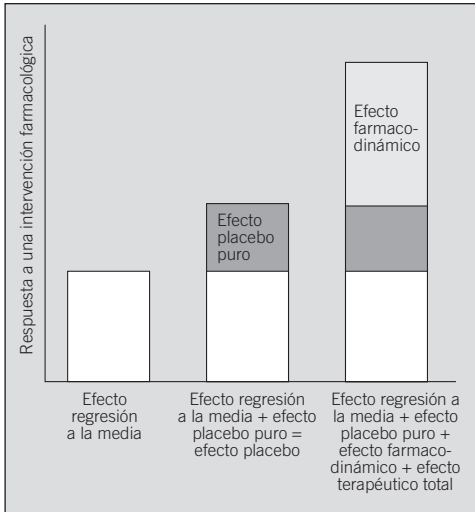


Fig. 2. Efecto de la regresión a la media como componente de la respuesta a placebo y la respuesta global a un fármaco. La respuesta global a una intervención farmacológica tiene un importante componente no farmacodinámico. Los estudios controlados con placebo nos ayudan a eliminar el ruido de fondo producido por el efecto placebo y el efecto de la regresión a la media.

cipales razones por las que muchas intervenciones resultan tan prometedoras en estudios iniciales no controlados y que justifican el establecimiento de un grupo control en la evaluación de las intervenciones clínicas o terapéuticas.

Las consecuencias de la regresión a la media en los ensayos clínicos han sido formalizadas con detalle^{2,15}, existiendo abundantes ejemplos de conclusiones erróneas sobre la eficacia de intervenciones terapéuticas debidas a este fenómeno, en particular en enfermedades crónicas que presentan exacerbaciones y remisiones en su evolución.

El proceso de reclutamiento de pacientes para los ensayos clínicos selecciona de forma natural a sujetos con exacerbaciones de su condición clínica que, en muchas ocasiones, tendrán un curso natural hacia la remisión. De la misma manera, los criterios de inclusión/exclusión que se establecen seleccionan a quienes se encuentran por encima (o por debajo) de unos valores que actúan como criterios diagnósticos. En ambos casos, la selección que se precisa para que se produzca la regresión a la media puede ser indirecta, al seleccionarse a los pacientes según algún síntoma o dato de laboratorio correlacionado con la variable de valoración final del estudio. En la evaluación posterior a la intervención, los indi-

viduos que se encontraban en el peor momento de su enfermedad, o que presentaban valores por encima del criterio de selección, tenderán a presentar valores menos extremos, dando la impresión de que la intervención ha sido eficaz⁶.

En un estudio sobre la historia natural de la enfermedad en 556 pacientes con diagnóstico de litiasis biliar sintomática¹⁶, se observó que, incluso antes de la instauración del tratamiento, los casos más graves tendían a encontrarse mejor y los más leves a encontrarse peor. En el grupo intermedio, aproximadamente la mitad de los pacientes permanecía en la misma situación, mientras que el resto se repartía a partes iguales entre los que empeoraban y los que mejoraban. Esta situación es la esperada si únicamente interviene la regresión a la media. La evaluación de cualquier intervención terapéutica en este contexto puede conducir a conclusiones erróneas.

Solapamiento con el efecto placebo

En la investigación clínica, la regresión a la media explica, total o parcialmente, la aparente eficacia de muchas intervenciones en ensayos no controlados, la existencia del "efecto placebo"^{2,17} (aunque no es infrecuente encontrar monografías sobre el efecto placebo en las que ni siquiera se discute la regresión a la media)¹⁸ y la existencia de subgrupos que parecen responder particularmente bien a una intervención determinada. Así, en un estudio abierto, no controlado, de prevención de las exacerbaciones clínicas en pacientes con bronquitis crónica, no sorprende comprobar que el tratamiento con un mucolítico fue eficaz fundamentalmente en los que tenían exacerbaciones con más frecuencia antes de iniciar el tratamiento¹⁹. Es interesante notar que pese al elevado tamaño muestral de este estudio (más de 5.000 personas) sus conclusiones no fueron válidas. Tampoco sorprende comprobar cómo, en casos de diverticulosis, el salvado acelera el tránsito intestinal de los pacientes con tiempos de tránsito inicialmente más lento y prolonga los de aquellos con tiempos inicialmente más rápidos²⁰. Este mismo fenómeno es un aliado frecuente de los médicos (y más importante todavía, de curanderos y charlatanes), quienes, una y otra vez, comprueban cómo los pacientes que están inicialmente en peor estado son los que más parecen beneficiarse con el tratamiento.

Pero si parece claro que parte del efecto placebo, en muchos ensayos clínicos, puede explicarse por el efecto de regresión a la media, también puede ocurrir que sus efectos se superpongan dando lugar a sorprendentes respuestas al placebo (fig. 2). Esto podría ayudar a explicar la funci-

tuación de la respuesta a placebo que aparece en muchas enfermedades. Por ejemplo, en la úlcera duodenal se han descrito ensayos clínicos con respuesta a placebo hasta en un 48 % de los pacientes incluidos²¹.

Ineficiencia en la planificación de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos

El no considerar la regresión a la media puede tener graves consecuencias en el desarrollo de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos. Tal como se ha indicado anteriormente, en la realización de ensayos clínicos es frecuente establecer como criterio de inclusión/exclusión la presencia de valores por encima (o por debajo) de un determinado punto de corte para una variable. Debido al efecto de la regresión a la media, e independientemente de la eficacia de las intervenciones, una parte de los individuos seleccionados en el estudio puede dejar de cumplir los criterios de inclusión, de forma que se estudie la intervención en "pacientes" que realmente no tienen la enfermedad o que la tienen en un grado menor al esperado. Este hecho se va a traducir en una pérdida de la potencia del estudio para detectar efectos, o incluso en la imposibilidad de detectarlos.

Uno de los ejemplos mejor conocidos es el del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)²², un ensayo clínico de prevención primaria en el que se evaluaba el efecto de un programa de intervención multifactorial sobre la mortalidad por enfermedad coronaria en varones de alto riesgo. La selección de los individuos como de alto riesgo, y por tanto susceptibles de ser incluidos en el estudio, se realizó en función de la presencia, en una primera revisión, de niveles elevados de tensión sanguínea, colesterol sérico y consumo de tabaco. Posteriormente, y antes del inicio de la intervención, se repitió la cuantificación de estas variables para utilizarla como medida basal. En el caso de la tensión arterial, la media de presión diastólica de los individuos seleccionados disminuyó desde 99,2 mmHg en la visita de *screening* a 91,0 en la determinación basal (fig. 3), por lo que el número de hipertensos incluidos en el estudio fue muy inferior al previsto, y la potencia del estudio se vio sensiblemente reducida.

El adecuado diseño de los estudios clínicos y epidemiológicos requiere la optimización de los recursos disponibles, tanto materiales como humanos. Olvidar el efecto de la regresión a la media puede encarecer la investigación clínica al tener que aumentar el número de pacientes reclutados, o bien, dar lugar a una incorrecta utili-

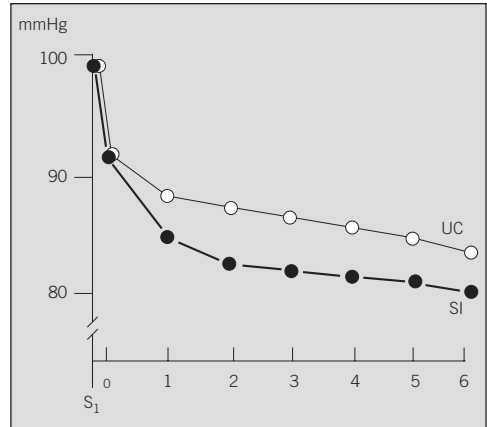


Fig. 3. Evolución de la media de tensión arterial diastólica en los participantes del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)²². Tanto en el grupo de tratamiento habitual (UC) como en el de intervención especial (SI), la tensión arterial diastólica se redujo entre la primera visita de cribado y el valor basal en 8,2 mmHg, un efecto debido, en su mayor parte, a la regresión a la media. En el eje de abscisas se presenta el tiempo de seguimiento de los participantes, en años. (Reproducida con permiso de JAMA 1982; 248: 1.465-1.477. © 1982, American Medical Association.)

zación de los recursos al no poder obtener conclusiones relevantes.

La regresión a la media como error de medida no diferencial

En los estudios de asociación de un factor de exposición con una variable de efecto, es habitual categorizar los factores de exposición continuos para evaluar su posible papel etiológico y la forma de la curva de dosis-respuesta. Así, por ejemplo, los valores de colesterol en plasma pueden agruparse en "quintiles" (cinco grupos con el mismo número de participantes) con el fin de evaluar el riesgo de enfermedad de unos quintiles frente a otros. Los errores de medida inherentes a la técnica de cuantificación, unidos a la clasificación selectiva en categorías discretas, dan lugar a la presencia de regresión a la media: algunos de los sujetos que se han clasificado en el quintil superior realmente deberían pertenecer a quintiles inferiores y viceversa. Se incurre, por tanto, en una mala clasificación de la exposición, que se manifiesta como una atenuación del efecto estudiado (sesgo hacia el valor nulo) y una pérdida de potencia del estudio. Este efecto es un caso especial de los denominados errores de me-

dida no diferenciales (ya que afectan a la variable de exposición, pero no dependen de la enfermedad desarrollada), y puede abordarse con la metodología epidemiológica y estadística existente para este tipo de sesgos²³.

En el caso de que la variable de categorización no sea el factor de exposición principal, sino un posible factor de confusión que es necesario controlar, la presencia de regresión a la media impide que el ajuste estadístico sea completo, quedando un cierto grado de confusión residual a pesar de incluir el factor de confusión en los análisis estratificados o modelos estadísticos. En este caso, el sesgo que se introduce en la evaluación del factor de exposición principal puede tener cualquier dirección, llevándonos a sobreestimar o infraestimar el efecto estudiado.

¿Cómo controlar el efecto de la regresión a la media?

La regresión a la media es una fuente potencial de error con importantes consecuencias tanto en la investigación como en la práctica clínica, que ha de ser evitada en la medida de lo posible. Para que se produzca regresión a la media deben coexistir tanto un proceso de selección en función de los valores de una variable, como un cierto grado de variabilidad intraindividual o del método de medición. Son múltiples las situaciones en las que la actuación clínica está restringida a un conjunto de sujetos seleccionados, con valores por encima o por debajo de unas cifras determinadas. Dado que la selección es, en buena medida, inevitable, una estrategia posible de control de la regresión a la media radica en actuar sobre las fuentes de variabilidad intraindividual.

Las fuentes principales de variabilidad intraindividual son la variabilidad fisiológica, los cambios en las condiciones de medida, y los errores de medida aleatorios. La estandarización de la toma de medidas, la utilización de personal entrenado, la certificación y validación de los instrumentos de medida, y el uso de pruebas precisas son buenas prácticas clínicas que contribuyen a disminuir la variabilidad de las determinaciones y, por tanto, el efecto de la regresión a la media. No obstante, la eliminación completa de todas las fuentes de variabilidad es imposible, por lo que se han propuesto diversos métodos para controlar el efecto de la regresión a la media. Su aplicación va a depender del objetivo de la actuación o investigación clínica.

En los ensayos clínicos, la inclusión de un grupo control evita directamente el sesgo en la estimación del efecto que produce la regresión a la

media, ya que tanto el grupo control como el de intervención sufren el mismo grado de regresión y, por tanto, cualquier diferencia entre ambos será atribuible al efecto de la intervención³. Hoy día resulta difícilmente justificable la realización de estudios de eficacia o efectividad no controlados.

La existencia de un grupo control, sin embargo, no evita los errores de clasificación y la dilución que éstos producen en las estimaciones de efecto. Una estrategia eficaz consiste en mejorar el proceso de selección tomando como determinación basal para cada paciente la media de una serie de medidas iniciales. Dado que la variabilidad de la media es menor que la variabilidad de cualquier determinación aislada, aquélla será una estimación más precisa del valor “verdadero” de cada sujeto, lo que permite reducir tanto el efecto de la regresión como los errores de clasificación^{3,7}. No obstante, la disminución del efecto de la regresión a la media que se consigue con cada nueva medida adicional es progresivamente menor, por lo que el número de medidas utilizado en cada caso depende del grado de regresión admisible y del coste y facilidad de obtención de las mismas³.

Una alternativa para controlar tanto el efecto de la regresión como los errores de clasificación consiste en realizar la selección siguiendo una estrategia en dos etapas⁴. En la selección inicial se utilizan criterios más permisivos y un número reducido de determinaciones. Posteriormente se aplican sobre los pacientes seleccionados criterios más estrictos y un mayor número de determinaciones, cuya media será usada como nivel de referencia basal. Esta estrategia produce una disminución importante de los errores de clasificación y del efecto de regresión, reduce la variabilidad basal de la variable de valoración y evita la realización de determinaciones múltiples a todos los pacientes en estudio.

Finalmente, existen métodos estadísticos que permiten, bajo ciertas asunciones, estimar la importancia que la regresión a la media tiene en los resultados obtenidos⁵. Sin embargo, estos métodos tienen un papel secundario, ya que los efectos de la regresión a la media deben controlarse mediante diseños apropiados y la realización de determinaciones clínicas precisas.

En conclusión, la regresión a la media afecta a la mayor parte de las actuaciones clínicas en las que existe un proceso de selección. Sin embargo, sus efectos pueden ser fácilmente minimizados mediante la planificación de actuaciones sencillas en el momento de la selección de los pacientes, evitando la realización de pruebas secundarias no justificadas, la administración de tratamientos in-

necesarios, la obtención de conclusiones erróneas de las investigaciones clínicas o la utilización ineficiente de los recursos materiales y humanos.

Agradecimiento

Agradecemos a los doctores Javier Cid, Javier Damián, Enrique Gómez-Barrena y Mónica Tafalla sus comentarios de las versiones previas del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Galton F. Regression towards mediocrity in hereditary stature. *J Anthropol Inst* 1886; 15: 246-263.
- Andersen B. Methodological errors in medical research. An incomplete catalogue. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990.
- Davis CE. The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 493-498.
- McMahan CA. Regression toward the mean in a two-stage selection program. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 394-401.
- James KE. Regression toward the mean in uncontrolled clinical studies. *Biometrics* 1973; 29: 121-130.
- Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. Nueva York: John Wiley & Sons, 1982.
- Gardner MJ, Haddy JA. Some effect of within-person variability in epidemiological studies. *J Chronic Dis* 1973; 26: 781-795.
- Ederer F. Serum cholesterol changes: effects of diet and regression toward the mean. *J Chronic Dis* 1972; 25: 277-289.
- Gould BA, Mann S, Davies AB, Altman DG, Rafferty EB. Does placebo lower blood-pressure? *Lancet* 1981; 2: 1.377-1.381.
- Mancia G, Grassi G, Pomidossi G, Gregorini L, Bertinieri G, Parati G et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695-698.
- Rosner B. Screening for hypertension-some statistical observations. *J Chron Dis* 1977; 30: 7-18.
- Shepard DS, Finison LJ. Blood pressure reductions: correcting for regression to the mean. *Prev Med* 1983; 12: 304-317.
- Amigo I, Herrera J. La hipertensión de bata blanca. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 64-66.
- Høegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL. White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertension* 1992; 5: 64-70.
- Spector R, Park GD. Regression to the mean: a potential source of error in clinical pharmacological studies. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 916-919.
- McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985; 202: 59-63.
- McDonald CJ, Mazzuca SA, McCabe GP. How much of the placebo "effect" is really statistical regression? *Stat Med* 1983; 2: 417-427.
- Spiro HM, ed. Doctors, patients, and placebo. New Haven: Yale University Press, 1986.
- Anónimo. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (Mucosolvan Retard). An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients. *Respiration* 1989; 55 (Supl 1): 84-96.
- Brodrribb JM, Humphreys DM. Diverticular disease: three studies. Part II - treatment with bran. *Br Med J* 1976; 1: 425-428.
- Elander G, Hermeren G. Placebo effect and randomized clinical trials. *Theor Med* 1995; 16: 171-182.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1.465-1.477.
- Thomas D, Stram D, Dwyer J. Exposure measurement error: influence on exposure-disease relationships and methods of correction. *Annu Rev Publ Health* 1993; 14: 69-93.