



Portal de Medicina de Emergencias.

<http://fly.to/emergencias>
<http://www.emergencias.es.org>
<http://www.emergencias.es.vg>

José Ramón Aguilar Reguero
Equipo de Emergencias 061 Málaga. España



ASCOFAME



52

Cuaderno Número 52 - Año 6, 2000 - Bogotá, D.C.

CONTENIDO

Curso de Medicina Basada en la Evidencia

APRECIACIÓN CRÍTICA DE UN ARTÍCULO QUE PRESENTA UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EN SALUD

2

INTRODUCCIÓN

4

GENERALIDADES

4

GUÍAS PARA EVALUAR UN META-ANÁLISIS

6

VALIDEZ DE LOS RESULTADOS

7

REVISIÓN SISTEMÁTICA Vs. META-ANÁLISIS

7

MEDIDAS DE RESUMEN

12

UTILIDAD DE LOS RESULTADOS EN EL CUIDADO DE LOS PACIENTES

DIRECTIVOS DE ASCOFAME

Dr. Julio Enrique Ospina L. M.D.
Director Ejecutivo

Dr. Ricardo H. Escobar Gaviria M.D.
Jefe División de Salud y Educación
Coordinador Programa
de Actualización Médica
Permanente

Dra. Jacqueline Molina de Uriza
Gerente

Dr. Diego Giraldo Samper
Jefe División Evaluación

Ing. César Rendón Valencia
Jefe División de Información

APRECIACIÓN CRÍTICA DE UN ARTÍCULO QUE PRESENTA UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EN SALUD

Mary Bermúdez, MD.

Profesora Asociada de Medicina Interna y Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana

Adriana Pérez M., MSc, PhD.

Profesora Asociada, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana y Profesora Asistente, Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad Nacional de Colombia.,

Luis Enrique Morillo, MD, MSc.

Profesor Asociado de Neurología y Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana

1. INTRODUCCIÓN

Permanentemente al clínico en su quehacer diario se le presentan interrogantes al tener que decidir cuál es la mejor intervención que se le debe aplicar a su paciente. ¿Qué tratamiento, procedimiento quirúrgico o terapéutico, es mejor para cada caso específico? En la búsqueda de respuestas acertadas, muy frecuentemente el clínico basa sus decisiones en la experiencia personal. Sin embargo, no infrecuentemente la experiencia personal no es suficiente para resolver los interrogantes debidamente. Se recurre entonces a la revisión de la literatura buscando los reportes de la experiencia de otros en el mismo tema.

Esta información puede reposar en la biblioteca personal, en las colecciones de una biblioteca universitaria o disponible con toda seguridad en alguna dirección electrónica de la *internet*. Dependiente de la fuente, serán muchos los estudios que se localizarán sobre un mismo tema. El número

resultante puede reducirse al seleccionar un tema cada vez más explícito. De acuerdo a las habilidades se generarán búsquedas más específicas en un menor tiempo.

Apenas comienza la tarea. Posiblemente, después de haber leído todo el material recopilado, no sin sorpresa el lector se encuentra con resultados disímiles que más que ayudar a resolverle el problema termina por complicárselo. Debemos interpretar esto como que realmente no hay una respuesta clara al problema o que los resultados que nos informan no son válidos. ¿Cómo podemos materializar nuestro esfuerzo y resolver nuestro interrogante?

Con el auge de la práctica de la medicina basada en la evidencia se hace necesario tener a la mano guías que le permitan por una parte, apreciar críticamente los artículos sobre intervenciones y por la otra, identificar, apreciar y finalmente interpretar

los estudios diseñados con el fin de integrar la información que proviene de estudios en que se evalúa una intervención. En una entrega previa de esta serie se hizo alusión a la apreciación crítica de un artículo que evalúa una intervención en salud (ver Programa de Actualización Permanente. No 50 Año 6, 200). En la presente entrega, nos centraremos en la apreciación crítica de las revisiones sistemáticas y el meta análisis.

La revisión de la literatura no debe limitarse únicamente a recopilar algunos estudios que le interesan particularmente a un lector y que le permitirá despejar algunas dudas que se presentan en su práctica diaria. De optar por esto, las conclusiones a las que se llegan probablemente van a estar sesgadas. Pueden existir varios tipos de sesgo al leer la literatura en un área especializada:

Se puede convencer al lector sin razones válidas, haciendo uso hábil de la retórica (sesgo de retórica). El sesgo introducido por la literatura “todo bien” por medio de la cual sociedades científicas o de profesionales publican editoriales e informes que omiten resultados encontrados o restan importancia a aspectos controversiales. Para respaldar o refutar una hipótesis, un autor puede limitarse a citar bibliografía que esté de acuerdo con su posición, inclinando la balanza en su favor (*one sided reference bias*). De manera similar, los autores están dados más frecuentemente a someter y los editores a publicar estudios con resultados positivos (sesgo de estudios positivos), en los se demuestran diferencias que favorecen una intervención. Mientras, que los estudios que no demuestran los efectos esperados se acumulan en los archivadores de los investigadores (estudios negativos). Finalmente, el sesgo de la “literatura caliente” en la que no se pudo resistir publicar resultados preliminares o dudosos que podrían potencialmente favorecer pacientes con una enfermedad para la cual no hay intervenciones eficaces.

En esta publicación nos ocuparemos básicamente del meta-análisis y las revisiones sistemáticas de la

literatura. Es importante tener en cuenta que el meta-análisis es diferente del análisis primario y de los análisis secundarios que implican una re-análisis de datos para responder nuevas preguntas de investigación.

El paso inicial como es obvio, es la recopilación de la literatura. Deben agotarse todos los recursos para encontrar la literatura pertinente y todos los estudios relevantes existentes. No basta este primer esfuerzo aislado si no se evalúa la calidad de la metodología con que se realizaron estos estudios. Teniendo en cuenta factores que invalidan los resultados, con esta evaluación se descartarán estudios de pobre calidad. Se destaca el hecho de asignar los pacientes en forma aleatoria a la intervención experimental como condición sine qua non para resultados válidos.

Depende de la pregunta que se desea resolver el tipo de información que se quiere “extraer” de cada uno de los artículos. Datos sobre la condición médica, duración del tratamiento, edad de los pacientes, vía de administración, y dosis son algunas de las variables que se quieren comparar y que deben estar disponibles en la mayoría los reportes revisados. En este paso se identifican estudios adicionales que no tienen la información que el revisor busca y que por lo tanto no podrá incluir en su revisión sistemática.

En el mejor de los casos, el revisor identifica un número suficiente de estudios con suficiente información que quiere resumir. Hay pruebas estadísticas que permiten saber que tan homogéneos o tan heterogéneos son los estudios y si es lícito o no combinar la información que en ellos se presenta. Idealmente, en la situación en que la heterogeneidad no es una limitante, se puede hacer un análisis cuantitativo de la información y terminar con una medida de resumen tipo razón de probabilidades o riesgo relativo. Este tipo de análisis cuantitativo se conoce como Meta análisis.

El usuario de la literatura biomédica tiene a su disposición gran cantidad de meta análisis sobre

los más diversos temas. Su búsqueda en MedLine se facilita por la inclusión de *meta analysis* como un término MeSH (Medical Subject Heading). También se puede localizar el registro de millares experimentos clínicos controlados en curso o finalizados en la *Cochrane Collaboration* que además recopila gran número de meta análisis de alta calidad.

2. GENERALIDADES

Existen tres métodos para investigar y resumir la información disponible, que permiten obtener una conclusión válida: Meta-Análisis, Análisis de decisiones y Análisis de costo-efectividad.

META-ANALISIS

Es un método cuantitativo para combinar sistemáticamente los resultados de investigaciones previas disponibles. Lo primero es identificar un tópico o una pregunta de investigación, los criterios para incluir o excluir estudios y los datos que se tomaran de cada uno de ellos. Es necesario utilizar técnicas estadísticas para combinar la información y hacer una estimación cuantitativa del tamaño del efecto y un test de homogeneidad para estimar el efecto.

ANÁLISIS DE DECISIONES

Es un análisis que permite una aproximación al valor relativo de diferentes opciones en una decisión, es utilizada para decidir como manejar un paciente en forma individual. Permite identificar las incertidumbres y de acuerdo con la literatura asignarles una probabilidad.

ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD

Permite comparar diferentes opciones en términos de costos, vidas salvadas, años de vida salvados o discapacidad evitada.

El meta-análisis es una técnica relativamente reciente que comienza a popularizarse en los años 80, influenciada por las publicaciones al respecto de esta metodología en *Lancet*, *NEMJ* y *Annals*.

En general el meta-análisis permite combinar los resultados de estudios previos y tratar de obtener una respuesta a una pregunta de investigación. Es muy útil cuando los estudios iniciales son muy pequeños y no permiten obtener una conclusión válida. Ha sido utilizado especialmente para combinar los resultados de experimentos clínicos aleatorizados, sin embargo es un método útil también cuando se tienen estudios experimentales de bajo poder estadístico.

El meta-análisis y la revisión sistemática implica una serie de pasos para que los objetivos se cumplan:

1. Identificar los estudios con datos relevantes
2. Establecer los criterios de inclusión y exclusión
3. Obtener y extraer los datos importantes a partir de los estudios seleccionados
4. Realizar el análisis estadístico

(Ver Gráfico No. 1- anexo al final)

3. GUÍAS PARA EVALUAR UN META-ANÁLISIS:

La apreciación crítica de un meta análisis sistemático se enfoca desde tres aspectos esenciales. En primer lugar la metodología utilizada para la construcción del meta análisis, conocida como la determinación de la validez del meta análisis. En segundo lugar se hace referencia a los tipos de resultados presentados en él, y tercero se centra en la validez externa de los resultados del meta análisis. En estos aspectos nos concentraremos a continuación [1].

Al igual que para todo tipo de apreciación crítica de la literatura, en el caso del meta-análisis también

existen guías primarias y secundarias que ayudan al clínico a evaluar y utilizar este tipo de estudios.

Tabla 1. COMO USAR ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

<p>Son los resultados del estudio válidos?</p>	<p>Guías Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esta el estudio dirigido a una pregunta clara y concreta? - Fueron los criterios de inclusión adecuados para seleccionar los artículos? <p>Guías Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es posible que estudios importantes no hayan sido incluidos? - Fue la calidez de los estudios incluidos evaluada? - La metodología de los estudios es reproducible? - Fueron los resultados similares de estudio a estudio?
<p>Cuáles son los resultados?</p>	<p>Cuáles son los resultados del meta-análisis? Que tan precisos fueron los resultados?</p>
<p>Ayudaran los resultados en el cuidado de los pacientes?</p>	<p>Pueden ser los resultados aplicados a mis pacientes? Los desenlaces eran clínicamente relevantes? Son los beneficios mayores que los riesgos y el costo?</p>

Para establecer la validez de los resultados de un meta-análisis es importante analizar cada uno de los aspectos de las guías primarias y secundarias. En las guías primarias se debe establecer si la pregunta que se quiere responder es clara, relevante y tiene una implicación clara en el manejo de los pacientes, ya que esto permite establecer posteriormente la validez de las conclusiones. El otro aspecto importante es si los criterios de selección de los artículos fueron apropiados, lo cual se hace estableciendo criterios claros de inclusión y exclusión: De la misma manera que se establecen criterios de inclusión y exclusión para los individuos en los estudios aleatorizados, en el meta-análisis también debe hacerse, así por ejemplo usualmente los estudios no aleatorizados no son incluidos en los meta-análisis de experimentos clínicos; los estudios que no correspondan puntualmente a una pregunta de investigación, no se incluyen en aquellos que pretenden responder dicha pregunta. El tener

criterios de inclusión definidos permite asegurar la reproducibilidad del meta-análisis y evita los sesgos de selección.

Dentro de las guías secundarias se debe evaluar si todos los estudios relevantes fueron incluidos en el análisis: Esto implica desarrollar un método sistemático y explícito para la identificación de los artículos con datos relevantes. Este aspecto diferencia el meta-análisis de los estudios cualitativos. Por ser sistemático disminuye la posibilidad de sesgo y al ser explícito permite la reproducibilidad.

La identificación de los estudios implica la búsqueda personal, en bases de datos computadorizadas como Medline, Embase, Pubmed, Cochrane, etc. identificando los estudios por el título, el autor, las palabras claves y el tipo de publicación. El abstracto o resumen puede ser utilizado para eliminar los que contengan datos poco relevantes. Adicionalmente

es necesario identificar los expertos en el tema y si tienen estudios publicados y que no fueron incluidos en la búsqueda inicial, o estudios no publicados evitando de esta forma el sesgo de publicación, ya que generalmente tiende a publicarse con mayor frecuencia los estudios con resultados positivos. En caso de incluir estudios no publicados es necesario tener un reporte

completo de los datos de manera que puedan ser analizados de la misma manera que los estudios publicados.

Algunas guías pueden ser utilizadas para identificar, seleccionar y analizar los artículos de tal forma que estos aporten resultados válidos. (Tabla 2)

Tabla 2: Guías para seleccionar los artículos

Tipo de Estudio	Guías -
Terapéutica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se asignaron los pacientes en forma aleatoria al tratamiento? 2. Todos los pacientes que ingresaron en el estudio fueron incluidos en el análisis final?
Diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Existió una comparación ciega con el estándar o el patrón de oro? 2. Los pacientes incluidos representan todo el espectro posible de pacientes en quienes la prueba diagnóstica podría ser utilizada?
Riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los grupos de comparación son claramente identificados y son similares en sus características, excepto en el factor de estudio? 2. Fueron las exposiciones y los eventos medidos de la misma manera en los dos grupos?
Pronóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. El número de pacientes fue suficiente y los pacientes tenían el mismo grado de severidad de la enfermedad? 2. El seguimiento fue suficientemente largo?

4. VALIDEZ DE LOS RESULTADOS

Uno de los puntos esenciales al leer críticamente un artículo donde se describe un meta análisis, implica evaluar la validez de los resultados reportados por los autores para establecer si es probable que el meta análisis realizado le reste veracidad a los resultados y las conclusiones del mismo.

Para evaluar la validez de los resultados del meta-análisis, es necesario considerar diferentes aspectos: (i) los criterios utilizados por los autores para la inclusión de los estudios dentro del meta análisis,

(ii) la descripción concreta del problema clínico evaluado dentro del estudio de este tipo, (iii) la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, (iv) la evaluación del análisis de la heterogeneidad de los resultados de los estudios incluidos, (v) la valoración del sesgo de publicación debido a la selección de estudios sólo con resultados positivos y/o con la ausencia de inclusión de estudios relevantes y (vi) la presencia de más de un evaluador de los estudios incluidos en el meta análisis sistemático.

Sesgo de Publicación

La tendencia de la literatura médica de publicar estudios con resultados «positivos» genera un sesgo de publicación. Un método para evaluar la presencia

de este sesgo dentro de la revisión sistemática, es conocida como el gráfico del embudo (funnel plot). Se grafican la precisión de la muestra de los estudios versus el tamaño del efecto evaluado. Si el gráfico tiene forma de un embudo invertido este es un indicador de que no existe el sesgo de publicación [2, 3]. Si el gráfico resultante genera una distribución asimétrica es un indicador de un sesgo de publicación.

5. REVISIÓN SISTEMÁTICA Vs META-ANÁLISIS

No todas las revisiones sistemáticas usan métodos estadísticos para resumir la información obtenida. Solo bajo ciertas condiciones es apropiado proceder a realizar un meta análisis como técnica estadística para resumir en forma cuantitativa la información obtenida de la revisión sistemática. De la misma forma, es valioso identificar cuando existen limitaciones para un meta análisis a partir de una revisión sistemática [2].

Dentro de las razones principales para no realizar un meta-análisis como producto de la revisión sistemática esta la ausencia de datos válidos y relevantes. En principio, si los resultados de los estudios de baja calidad evaluados se combinan con resultados provenientes de estudios de alta calidad, el resultado del meta-análisis será dudoso. Otra de las razones para no realizar un meta-análisis radica en que simplemente no tiene sentido combinar los resultados por una ausencia de viabilidad biológica. Finalmente una tercera razón es cuando la heterogeneidad de los resultados es de tal magnitud que no es lícito un meta-análisis.

Ahora, en el caso de que la revisión sistemática haya combinado los resultados, generando un meta-análisis, es necesario (i) evaluar si existieron razones sensatas para llevar a cabo el meta análisis y (ii) evaluar los resultados reportados del mismo.

En el primer punto, se puede enfocar la evaluación respondiendo a las siguientes preguntas: Los resultados de los estudios incluidos fueron similares?, ¿los resultados de los diferentes estudios fueron similares?, ¿las razones para las variaciones de los resultados de los estudios fueron discutidas en la revisión sistemática?, ¿los resultados de todos los estudios incluidos aparecen claramente identificados en la revisión sistemática?.

El segundo punto, se evaluará mediante las siguientes preguntas. (a) Cuál es el resultado final de la revisión sistemática?, ¿cuales son los datos numéricos presentados? Y expresan los autores el resultado de la revisión sistemática?; ¿se enuncian los criterios utilizados para seleccionar la medida cuantitativa de combinación de los resultados de los artículos incluidos en el meta análisis; (b) Qué tan precisos son los resultados? y (c) fué adecuado el uso de las herramientas estadísticas?

Otra aproximación para la evaluación del meta análisis, se hace con base en la respuesta a las siguientes preguntas: (i) los autores evaluaron si los resultados de los diferentes estudios fueron similares? (ii) hasta que extensión los autores de la revisión sistemática consideraron que los resultados eran similares? (iii) los autores reportan y discuten acerca del mejor estimador general del análisis de interés y (iv) Los autores enunciaron y comentaron acerca de la precisión y la robustez del estimador presentado? [3].

6. MEDIDAS DE RESUMEN

La importancia de evaluar los criterios para seleccionar la medida cuantitativa de resumen es indudable. La selección de la medida cuantitativa esta asociada al tipo de relación entre el paciente, alguna exposición y algunos resultados de interés, ya sea a través de un tratamiento, un examen diagnóstico, un efecto nocivo, o un pronóstico adecuado entre otros.

El meta análisis que simplemente compara el número de resultados positivos versus el número de resultados negativos, tiene alta probabilidad de estar sesgado. Asignar el mismo peso a resultado que proviene de un estudio pequeño o grande es impropio.

Si la medida cuantitativa seleccionada es una variable dicotómica, es decir toma uno de dos posibles desenlaces, por ejemplo mortalidad o sobrevida, diagnóstico correcto o erróneo, si/no, etc.; es de esperarse que la comparación de los grupos de pacientes de cada estudio se realice mediante algunas de las siguientes medidas: riesgo relativo (RR) [4], riesgo relativo indirecto (OR) [4], riesgo atribuible (ARD) [4], o la tasa de incidencia [4]. Algunas veces el número necesario a tratar [5] es una medida que se enuncia también pero sobre la cuál no existe una

herramienta estadística para combinarlo en un meta-análisis. Supongamos que cada estudio tiene la siguiente tabla hipotética de un estudio de mortalidad de la cual se escoge alguna de las medidas de asociación enunciadas y en la tabla 3 se describe como se calcula cada una con sus respectivas varianzas asociadas.

GRUPO	MUERTO	VIVO	TOTAL
Tratamiento	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>n_t</i>
Control	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>n_c</i>
Total	<i>C₁</i>	<i>C₂</i>	<i>n</i>

Probabilidad de muerte en el grupo de tratamiento $P_t \cong a/n_t$
 Probabilidad de muerte en el grupo control $P_c \cong c/n_c$

Tabla 3. Frecuentes medidas asociación para variables dicotómicas con su forma de cálculo y sus varianzas asociadas.

Estimador del efecto del tratamiento	Notación	Cálculo	Varianza Asociada
Riesgo relativo	RR	P_t/P_c	$Var(\ln RR) = \frac{1}{a} + \frac{1}{c} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c+d}$
Riesgo Relativo Indirecto	OR	$\frac{\frac{P_t}{(1-P_t)}}{\frac{P_c}{(1-P_c)}}$	$Var(\ln OR) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$
Riesgo Atribuible	ARD	$P_t - P_c$	$Var(\ln ARD) = \frac{ab}{(a+b)^3} + \frac{cd}{(c+d)^3}$
Número Necesario a Tratar	NNT	$\frac{1}{ARD}$	

Ahora, existen muchas pruebas para combinar resultados y cada una tiene sus supuestos respectivos. Los autores del meta análisis deben reportar el tipo de modelo que están suponiendo

para realizar la combinación. En la tabla 4 se presentan los principales modelos utilizados y los supuestos asumidos.

Tabla 4. Posibles Modelos para Combinar una Medida de Cuantitativa

Tipo del Modelo	Descripción y supuestos
Efectos iguales	Se asume que existe un solo valor verdadero para el parámetro de interés y que todos los ensayos clínicos combinados provienen del mismo valor verdadero. Es decir, que todos los estudios involucrados en el meta análisis contienen el mismo tipo de individuos, las mismas técnicas de tamizaje y otros factores o que si existen diferencias en estos factores, no tendrán ningún efecto en la combinación de los resultados [6].
Efectos desiguales	No se asume que existe un único valor verdadero en todos los estudios. Se asume que posiblemente existen diferencias desconocidas entre los individuos, las técnicas, los sitios, etc; estas diferencias generan un conjunto de valores verdaderos con un valor verdadero para cada ensayo clínico dependiente de sus circunstancias particulares [6].
Efectos fijos	Se asume que los resultados dependerán de los ensayos clínicos actualmente combinados y se usan pesos pre-fijados para su combinación [6,7]. El parámetro de interés combinado esta definido como una función de los valores verdaderos que controlan cada uno de los ensayos individuales. La variabilidad observada es debido a un error aleatorio únicamente.
Efectos aleatorios	Se asume que los resultados de los ensayos clínicos provienen de una muestra aleatoria de alguna población hipotética de ensayos clínicos. Este modelo asume que existe una distribución “madre” para los valores verdaderos del parámetro de interés en diferentes escenarios [6,7,16]. Por tanto, la combinación de los resultados usando este modelo incorpora no sólo la incertidumbre inherente por la imprecisión de cada ensayo sino también la variación de la naturaleza aleatoria de los verdaderos valores que afectan cada escenario particular.

El modelo de efectos fijos es el más frecuentemente utilizado, por su sencillez de cálculo. Sin embargo, hay posiciones a favor o en contra de cada uno de los métodos [8, 9]. De allí que no podemos enunciar cuál debería ser el modelo adecuado para evaluar críticamente el meta análisis, en su lugar describiremos a continuación como se debe reportar el resultado

estimado del meta análisis para la variable dicotómica enunciada bajo el supuesto del modelo de efectos fijos.

Para reportar un estimador de la medida cuantitativa el promedio ponderado la medida de asociación seleccionada se realiza el cálculo descrito en la ecuación 1.

Estimador Poderado =	$\frac{\sum (\text{Estimador efecto tratamiento})(\text{peso})}{\sum \text{peso}}$	(1)
----------------------	--	-----

Donde, el Estimador efecto tratamiento representa la medida estimada del efecto de tratamiento escogida, ya sea RR, OR ó ARD y el peso representa el inverso de su varianza asociada. La ecuación (1), tiene como supuestos para su

realización que cada uno de los ensayos clínicos de la revisión sistemática se seleccionaron de la misma población y son homogéneos desde el punto de vista estadístico. Esta ecuación (1) se conoce en forma general como la prueba de Peto

[10] y es una buena aproximación a la prueba de Mantel Haenszel [11]. Hay controversia sobre los sesgos producidos por el uso de estas herramientas cuando los datos están desbalanceados [12, 13]. En el caso de que se desee evaluar para este tipo de medidas un modelo de efectos aleatorios, los interesados pueden consultar el artículo de DerSimonian y Laird [14] o la descripción detallada en meta-análisis de Petitti [7]

Por otra parte, si la medida de resumen seleccionada es una variable cuantitativa, usualmente los autores del meta análisis deben evaluar si los datos de los estudios seleccionados presentaban distribuciones simétricas o asimétricas y además, si las mediciones se realizaron sobre todos los pacientes, es decir no existen datos censurados. Los autores del meta análisis deben reportar como identificaron si la distribución de los datos era asimétrica o no. Una

prueba sencilla para evaluar la asimetría de los datos, radica en calcular 1.65 veces la desviación estándar de la variable respuesta y comparar esta cantidad con el promedio estimado. Si el promedio es menor que la cantidad enunciada entonces se tiene evidencia de asimetría.

Cuando la distribución es simétrica, usualmente cada estudio reporta la diferencia de promedios entre el grupo estándar y el grupo control, o reporta la diferencia promedio estandarizada, o reporta los coeficientes de correlación entre dos variables continuas. En el caso de comparación de coeficientes de correlación, definiciones y formas de comparación para el meta análisis aparecen ampliamente descritas en la literatura [15]. Supongamos por términos de simplicidad que se desea la comparación de los promedios de dos grupos como aparecen en la siguiente tabla.

Grupo	Respuesta Promedio	Desviación Standar	Número de Sujetos
Tratamiento	\bar{X}_t	DE_t	n_t
Control	\bar{X}_c	DE_c	n_c

En la tabla 5 se describe como se calculan dos de las principales con sus respectivas varianzas asociadas.

Tabla 5. Frecuentes medidas de resumen para variables cuantitativas simétricas con su forma de cálculo y sus varianzas asociadas.

Medida	Notación	Cálculo	Varianza Asociada
Tratamiento de Promedios	DP	$\bar{X}_t - \bar{X}_c$	$\text{Var}(\text{DP}) = \frac{DE_t^2}{n_t} + \frac{DE_c^2}{n_c}$
Diferencia de Promedios Standarizada	DPE	$\frac{\bar{X}_t - \bar{X}_c}{DE_p}$	$\text{Var}(\text{DPE}) \approx \frac{1}{n_t} + \frac{1}{n_c}$
		Donde	$DE_p = \sqrt{\frac{(n_t - 1)DE_t^2 + (n_c + 1)DE_c^2}{n_t + n_c - 2}}$

La diferencia de promedios se utiliza cuando la variable de respuesta en ambos grupos tienen las mismas unidades de medición, en caso contrario, se utiliza la diferencia de promedios estandarizada.

Finalmente, si la variable de desenlace no se distribuye de forma simétrica y tiene datos censurados. La medida de resumen seleccionada es una variable cuantitativa cuyo desenlace de interés es el tiempo al evento; por ejemplo, temporalmente después de una intervención. Cada uno de los ensayos clínicos realizó un análisis de supervivencia [17] estimando la distribución del tiempo al evento para comparar la supervivencia en los grupos. En estos

casos es necesario emplear técnicas específicas para extraer y combinar los resultados de forma apropiada.

El caso más sencillo es la comparación dentro de cada ensayo clínico de un grupo de tratamiento versus un grupo control. Cada ensayo reportará el logaritmo de la razón de riesgo = $\ln(HR)$ (log hazard ratio) con su correspondiente varianza asociada = $Var(\ln(HR))$. Supongamos que se tienen k ensayos clínicos a combinar. Entonces, el promedio ponderado general de los ensayos clínicos y su correspondiente varianza asociada está dada en la ecuación 3 y 4 respectivamente.

$\ln(HR) = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{\ln(HR_i)}{Var(\ln(HR_i))}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{Var(\ln(HR_i))}}$	(3)
---	-----

$Var(\ln(HR)) = \left[\sum_{i=1}^k \frac{1}{Var(\ln(HR_i))} \right]^{-1}$	(4)
--	-----

Para aquellos lectores interesados en profundizar en este tema, identificando como extraer de los estudios el logaritmo de la razón de riesgo y su varianza pueden consultar Parmer et al. [18].

Análisis de homogeneidad

Otro de los elementos cruciales de la apreciación crítica es el análisis de homogeneidad o conocido también como análisis de heterogeneidad. Los ensayos clínicos difieren entre otros en términos de los pacientes, las intervenciones, la definición de la variable de desenlace y los diseños. Por tanto se presenta una heterogeneidad clínica en términos

de la variabilidad en los efectos verdaderos de los tratamientos ya sea en magnitud o en dirección. Otra fuente de heterogeneidad incluye las diferencias clínicas entre los ensayos clínicos, sus diferencias metodológicas y en otras las características desconocidas de los ensayos.

Las pruebas de homogeneidad o heterogeneidad buscan estimar el tamaño del efecto entre tratamientos de los ensayos clínicos y determinar si los estudios pueden ser descritos razonablemente como provenientes de un tamaño del efecto común. Para probar si los estudios cumplen con este requisito, se puede calcular la estadística Q [15], enunciada en la ecuación (2).

$Q = \sum_{i=1}^k W_i (Ef_i - \bar{Ef})^2$	(2)
--	-----

Donde Ef_i representa el estimador del tamaño del efecto del i -ésimo ensayo clínico, \bar{Ef} representa el promedio de los estimadores del tamaño del efecto de los k ensayos clínicos combinados y W_i representa el inverso de la varianza del tamaño del efecto del i -ésimo ensayo clínico. La estadística Q se distribuye como una distribución ji-cuadrado con $k - 1$ grados de libertad y la hipótesis nula indica que los tamaños del efecto a través de los ensayos clínicos son homogéneos.

Cuando la prueba indica que los ensayos clínicos reportan presencia de heterogeneidad en los tamaños del efectos, entonces se puede explorar las razones para la heterogeneidad [12, 19, 20] realizando análisis de subgrupos [3, 21] o una meta-regresión [2, 3, 22] o modelar la heterogeneidad usando modelos de efectos aleatorios.

Una meta regresión genera un análisis de regresión por mínimos cuadrados ponderados donde la variable dependiente es el tamaño del efecto estimado de cada ensayo clínico en función de las características de los ensayos como por ejemplo la edad promedio, la proporción de mujeres, los estratos socioeconómicos, etc.

Se puede enfocar esta evaluación en (i) crítica de la aplicabilidad de los resultados como a un todo o por subgrupos de pacientes, (ii) sopesar los beneficios frente a posibles riesgos costos asociados y (iii) crítica de la presencia de todos los parámetros clínicamente importantes.

Una de las ventajas del meta-análisis es que reúne información de gran número de estudios lo que garantiza que se hayan incluido un rango amplio de pacientes. Es importante establecer análisis de subgrupos y ver si las deferencias son debidas al azar. Un criterio para darle mayor credibilidad a las diferencias de subgrupos incluye una diferencia grande en el efecto del tratamiento significativa desde el punto de vista estadístico: entre más bajo sea el valor de p en la comparación de los diferentes tamaños del efecto, más creíble será la diferencia. La consistencia a través de los estudios y la plausibilidad biológica ayudan a soportar la diferencia.

El meta-análisis también permite evaluar los potenciales beneficios y riesgos para el paciente y establecer el beneficio de la intervención.

7. UTILIDAD DE LOS RESULTADOS EN EL CUIDADO DE LOS PACIENTES

Como es de esperarse, el lector debe establecer si los resultados del artículo del meta análisis sistemático son útiles y cuál es la amplitud de esa utilidad para la atención de sus propios pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Oxman, A.D., Cook, D.J. y Guyatt, G.H. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272:1367-1371.
- (2) Manual de la Colaboración Cochrane (versión española de "The Cochrane Collaboration Handbook") [Actualización de Septiembre 1997]. Sabadell: Centro Cochrane Español; 1998. <http://www.cochrane.es>. Octubre 6, 2000.
- (3) Lau, J., Ioannidis, J.P.A. y Schmid, C.H. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(9): 820-826.
- (4) Pérez, A., Rodríguez, N., Bermúdez, M. Medidas de descripción, asociación e impacto. Cuaderno de actualización médica permanente. N. 46. pp13-18. www.ascofame.org.co.
- (5) Lozano, J.M. y Dennis, R.J. Apreciación crítica de un artículo que evalúa una intervención en salud. I. Validez de los resultados. Cuaderno de actualización médica permanente. N. 50. pp 2-11. www.ascofame.org.co.
- (6) Eddy, D.M., Hasselblad, V. y Schachter, R. Meta-Analysis by the confidence profile method : The statistical synthesis of evidence (Statistical modeling and decision science). New York: Academic Press, 1992.
- (7) Pettiti, D.B. Meta-Analysis, decision analysis, and cost effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. Oxford University press, New York 1994.
- (8) Thompson, S.G. y Pocock, S.J. Can meta-analysis be trusted? *Lancet* 1991; 338:1127-1130.
- (9) Fleiss, J.L. y Gross, A.J. Meta-Analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *Journal of Clinical Epidemiology* 1991; 44:127-139.
- (10) Yusuf, S., Peto, R., Lewis, J., Collins, R., Sleight, P. Beta blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Prognosis of Cardiovascular Diseases* 1985; 27:335-371
- (11) Mantel, N. y Haenszel, W. Statistical aspects of the analysis of data from prospective studies of disease. *Journal of National Cancer Institute* 1959; 22:719-748.
- (12) Greenland, S. y Salvan, A. Bias in the one step method for pooling study results. *Statistics in Medicine* 1990; 9:247-252.
- (13) Fleiss, J.L. The statistical basis of meta analysis. *Statistical Methods in Medical Research* 1993; 2: 121-145.
- (14) DerSimonian, R., y Laird, N. Meta analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-188.
- (15) Hedges, L.V. y Olkin, I. *Statistical methods for meta-analysis*. Academic Press. San Diego, 1985.
- (16) Gelman, A., Carlin, J.B., Stern, H.S. y Rubin, D.B. *Bayesian data analysis*. Londres: Chapman & Hall; 1995
- (17) Hosmer, D.W.Jr., y Lemeshow, S. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. John Wiley & Sons 1999. New York.
- (18) Parmar, M.K.B., Torri, V. y Steward, L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Statistics in Medicine* 1998; 17(24):2815-2834.
- (19) Greenland, S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiological Reviews*. 1987, 9:1-30.

- (20) Greenland, S. y Longnecker, M.P. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta analysis. *American Journal of Epidemiology*. 1992; 135: 1301-1309.
- (21) Oxman, A.D. y Guyatt, G.H. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 116:78-84.
- (22) Rosenthal, R. y Rubin, D.B. Meta analytic procedures for combining studies with multiple effect sizes. *Psychological Bulletin* 1986; 99(3) 400-406.
- (23) Whitehead, J. Sequential designs for pharmaceutical clinical trials. *Pharmaceutical Medicine*. 1992; 6: 179-191.
- (24) Whitehead, J. Application of sequential methods to a phase III clinical trial in stroke. *Drug Inf J* 1993; 27: 733-740.
- (25) Lau, J., Ioannidis, J.P.A. y Schmid, C.H. Summing up evidence: one answer is not always enough. *The Lancet* 1998; 351: 123-127.
- (26) Olkin, I. Statistical considerations and theoretical considerations in meta analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1995; 48(1): 133-146.

Figura 1: Presentación visual de los resultados de un meta-análisis. Las siglas de los estudios incluidos en el meta-análisis se indican en la primera columna a la izquierda seguidas del año de publicación y el número de sujetos incluidos en cada estudio (n). En el recuadro de la izquierda se ilustran los puntos estimativos individuales (·) reportados como riesgo relativo y su correspondiente intervalo de confianza (¾) del 95%. La medida resumen esta ubicada en la última línea y se observa que se ubica a la izquierda del 1. En este caso, siendo la medida de resumen un riesgo relativo, al ser menor de 1, indica que el estudio favorece el tratamiento experimental. La unidad esta representada por la línea vertical continua (½) situada en el 1. En el recuadro de la derecha se utilizan los mismos estudios. Los estimativos puntuales se han calculado acumulando de manera sucesiva los sujetos incluidos en cada estudio. Nótese como la amplitud del intervalo de confianza se disminuye en la medida en que se aumenta el número de sujetos. Basado en Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J et al. *Ann Intern Med* 1995;273:408-12.

