

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Conceptos, bases e interpretación

Definiciones

- Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios a partir de los cuales se pretende contestar a una pregunta de investigación claramente formulada mediante un proceso sistemático y explícito. Por eso se las considera investigación secundaria (investigación sobre lo investigado)
- Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación.
- Además, son imprescindibles para la práctica de una medicina basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas.

Usos

- Se considera que las RS son la fuente más fiable para informar la toma de decisiones médicas.
- Cada vez son más populares, y se han incrementado de forma muy importante las RS publicadas en los últimos años. Sin embargo, la realización de una RS de calidad no es una tarea sencilla.
- Existen normas para su elaboración y, al igual que otros diseños, recomendaciones para la forma de presentación de sus resultados acorde con unos estándares de calidad, que han sido desarrollados por grupos internacionales multidisciplinarios de expertos, que incluyen a autores de RS, metodólogos, clínicos y editores

Características

Las RS sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio. Estas estrategias incluyen:

- La búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes.
- La selección, mediante criterios explícitos y reproducibles, de los artículos que serán incluidos finalmente en la revisión.
- La descripción del diseño y la ejecución de los estudios originales, la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados.

RS cualitativas y cuantitativas

- Aunque la RS es una herramienta de síntesis de información, no siempre es posible presentar resumidamente los resultados de los estudios primarios.
- Cuando estos no se combinan estadísticamente, la revisión se denomina RS cualitativa.
- Por el contrario, una RS cuantitativa, o metaanálisis (MA), es una RS que usa métodos estadísticos para combinar los resultados de dos o más estudios.

Diferencias y utilidades del MA

- No debe confundirse una RS con un MA. La primera siempre es posible, mientras que el segundo, sólo a veces.
- Sin embargo, cuando se cumplen las condiciones para realizarlo, el MA aporta información muy útil y manejable para facilitar la comprensión acerca del efecto de un tratamiento o intervención, tanto en general como en grupos específicos de pacientes.
- Además, permite aumentar la precisión en la estimación del efecto detectando efectos de magnitud moderada pero clínicamente importantes que podrían haber pasado inadvertidos en los estudios primarios.
- Habitualmente, el MA combina datos agregados procedentes de los estudios publicados, pero en ocasiones puede combinar datos individualizados de los pacientes que han participado en varios estudios. Es el llamado MA con datos individuales de pacientes (individual patient data meta-analysis), considerado patrón de referencia de las RS

Diferencias entre revisiones narrativas y sistemáticas

Característica	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta de interés	No estructurada, no específica	Pregunta estructurada, problema clínico bien delimitado
Búsqueda de artículos y sus fuentes	No detallada y no sistemática	Búsqueda estructurada y explícita
Selección de artículos de interés	No detallada y no reproducible	Selección basada en criterios explícitos uniformemente aplicados a todos los artículos
Evaluación de la calidad de la información	Ausente	Estructurada y explícita
Síntesis	A menudo resumen cualitativo	Resumen cualitativo y cuantitativo
Inferencias	A veces basadas en la evidencia	Normalmente basadas en la evidencia

Protocolos

- Al igual que en el caso de los ensayos clínicos, se recomienda contar con un protocolo previo a la realización de una RS.
- Esto ayudará a reflexionar y fijar los métodos más adecuados que luego se aplicarán en la revisión y, además, evitará las decisiones tomadas *a posteriori* en función de los resultados.
- Actualmente, el primer registro internacional de protocolos de revisiones sistemáticas, aparte de las RS Cochrane, se ha publicado recientemente con el nombre de PROSPERO

Etapas de una RS

- Definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
- Localización y selección de los estudios relevantes.
- Extracción de datos de los estudios primarios.
- Análisis y presentación de los resultados.
- Interpretación de los resultados.

Pregunta de interés

El primer paso es la correcta formulación de dicha pregunta. De forma general, esta ha de ser explícita y estructurada incluyendo los siguientes componentes clave:

- La población específica y el contexto. Por ejemplo, pacientes añosos (mayores de 75 años) ingresados por infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
- La exposición de interés. Podría ser un factor de riesgo, un factor pronóstico, una intervención o tratamiento, o un test diagnóstico. En el caso de una intervención, tratamiento o test diagnóstico, es habitual definir al mismo tiempo una exposición control. Por ejemplo, angioplastia primaria (intervención) frente a fibrinólisis (control).
- Eventos de interés. Por ejemplo, mortalidad total, mortalidad cardiovascular, nuevos ingresos por síndrome coronario, nuevas revascularizaciones, etc.

Tipos de estudio en base a la pregunta de interés

- Es importante en esta fase decidir qué diseños de estudio vamos a considerar para su inclusión en nuestra revisión.
- Ello dependerá del tipo de cuestión que se intenta abordar. Si queremos evaluar la eficacia de una intervención, como en el ejemplo anterior, está claro que deberemos incluir ensayos clínicos aleatorizados (ECA), si estos están disponibles. Lo mismo ocurre en el caso de la evaluación de la fiabilidad y la seguridad de una prueba diagnóstica.
- En el caso de una RS para la evaluación de intervenciones comunitarias o en salud pública o la evaluación de resultados de una intervención a largo plazo, sobre todo en aspectos de seguridad, los estudios observacionales son más relevantes.

FASES DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO PARA EVALUAR EFECTOS TERAPÉUTICOS DE NUEVOS FÁRMACOS

- | | |
|----------|--|
| Fase I | Son diseñados para establecer los efectos de una nueva droga en humanos. Estos estudios son habitualmente conducidos en pequeños grupos de sujetos saludables, especialmente para determinar posibles efectos tóxicos, absorción, distribución y metabolismo |
| Fase II | Después de haber completado exitosamente la fase I, se evalúa la seguridad y eficacia en una población mayor de individuos que están relacionados con la enfermedad o condición |
| Fase III | La tercera y última fase de pre-aprobación en la evaluación de una droga se realiza en un grupo más grande de individuos relacionados con la enfermedad. La fase III usualmente prueba la nueva droga, en comparación con la terapia estándar que normalmente se usa para el evento de estudio |
| Fase IV | Después de que una droga ha sido aprobada, la fase IV es conducida para comparar la droga en relación con otros productos existentes, explorar sus efectos en pacientes de la población general, o para cuantificar adicionalmente la presencia de otros posibles eventos adversos |

Localización y selección de los estudios relevantes

1. Identificación de artículos potenciales

- Decidir sobre restricciones en relación con el idioma de publicación.
- Decidir sobre las fuentes de obtención de los estudios primarios.
- Obtención de los títulos y resúmenes de los potenciales estudios primarios.

2. Selección de artículos potenciales

- Aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los títulos y resúmenes obtenidos.
- Obtención de los artículos potenciales a partir de los títulos y resúmenes elegibles y aplicar los criterios de inclusión y exclusión.
- Evaluar la concordancia en la selección de los estudios.

Identificación de artículos potenciales

- Por razones de factibilidad, parece razonable incluir sólo los estudios publicados en revistas médicas. Se podría argumentar que estos, al haber superado un proceso de revisión por pares, son los más fiables.
- Lo cierto es que, independientemente de su calidad, es menos probable que se publiquen estudios con resultados no concluyentes o negativos, por lo que su exclusión puede sesgar los resultados de la RS.
- Es el llamado sesgo de publicación, que da lugar a que es más probable que las RS que excluyen estudios no publicados sobrestimen la relación entre la exposición y el evento de interés. En situaciones extremas, podrían revelar como eficaces tratamientos totalmente fútiles.

¿Donde buscar estudios primarios?

Existen varias estrategias:

- Bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL.
- Bases de datos no indexadas: AMED, CINAHL, BIOSIS, etc.
- Búsqueda manual en sumarios de revistas, actas y sumarios de reuniones científicas y libros.
- Listas de referencias y citaciones: *Science Citation Index* y similares.
- Registros de estudios en curso (p. ej., clinicaltrials.gov).
- Contacto con compañías farmacéuticas.
- Contacto con colegas expertos en el tema de interés.

Bases de datos electrónicas

- Evidentemente, la estrategia más utilizada hoy es la búsqueda en bases de datos electrónicas. Sin embargo, no es una estrategia simple, dado que, aunque hay un solapamiento entre bases de datos, muchas revistas incluidas en una base de datos específica no se consideran en otras.
- MEDLINE, por ejemplo, indexa tan sólo unas 5.600 de entre las más de 16.000 revistas biomédicas, la mayor parte en inglés.
- EMBASE indexa más de 1.000 revistas que no están incluidas en MEDLINE, muchas de ellas europeas.
- Otras bases de datos son complementarias a las anteriores, pues se ha realizado esfuerzos para registrar literatura sobre estudios no publicados (literatura gris)

Datos complementarios

- La búsqueda de estudios exclusivamente en bases de datos electrónicas podría no ser óptima según el tema de interés.
- En ocasiones, resulta conveniente incluir también una estrategia complementaria con objeto de identificar estudios no publicados.
- Esta fase es una de las más laboriosas, ya que suele requerir la búsqueda manual en sumarios de revistas o actas de congresos, contactos con expertos en el tema, con compañías farmacéuticas, etc.
- Puede comprenderse que todo ello conlleva una inversión importante en tiempo y recursos económicos. Consciente de ello, la Colaboración Cochrane ha impulsado una iniciativa internacional para desarrollar un registro de ensayos clínicos controlados, antiguamente conocido como *Cochrane Controlled Trials Register* y actualmente denominado CENTRAL

Selección de artículos potenciales

- A partir de los títulos y resúmenes identificados, se ha de realizar una primera selección o cribado de los potenciales artículos elegibles.
- Normalmente se comienza el proceso de selección mediante la revisión de títulos y resúmenes y, en caso de que haya dudas, se deberá revisar el artículo a texto completo.

Referencia del estudio: _____

Nivel de selección (marcar donde aplique):

Título ____ Resumen ____ Texto ____

Criterios de selección:

Pacientes

¿Se estudia a pacientes con infarto agudo con elevación del ST? Sí/No

¿Se incluye a pacientes mayores de 75 años? Sí/No

Intervención

¿Recibió al menos uno de los grupos de tratamiento angioplasti a primaria? Sí/No

Control

¿Recibió al menos uno de los grupos de tratamiento fibrinólisis? Sí/No

Eventos

¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variables de resultado individuales o combinadas: mortalidad total, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, nuevas revascularizaciones? Sí/No

Diseño

¿Es un ensayo clínico aleatorizado? Sí/No

ACCIÓN (Incluir SÓLO en el que caso de que la respuesta a TODAS las anteriores haya sido «sí») :

Incluir ____ Excluido ____ Dudoso ____

Revisores

- La selección de los estudios se ha de realizar por dos revisores de forma independiente, con objeto de aumentar la fiabilidad y la seguridad del proceso.
- Igualmente importante es medir el grado de acuerdo entre los revisores mediante el cálculo del estadístico kappa para cada uno de los ítems de la hoja de selección. Dicho estadístico, expresado de forma simple, mide el grado de acuerdo entre los revisores por encima de lo esperable por el azar.
- Para casos en que haya discrepancias entre los dos revisores respecto a la decisión de incluir o no un artículo, se suele nombrar a un tercer investigador sénior que arbitra las discrepancias y finalmente es quien toma la decisión.
- Por último, es importante tener en cuenta que todo el proceso de localización y selección de estudios se ha de reportar correctamente, indicando en un diagrama de flujo los artículos identificados en cada fase, así como los eliminados y las causas de su eliminación

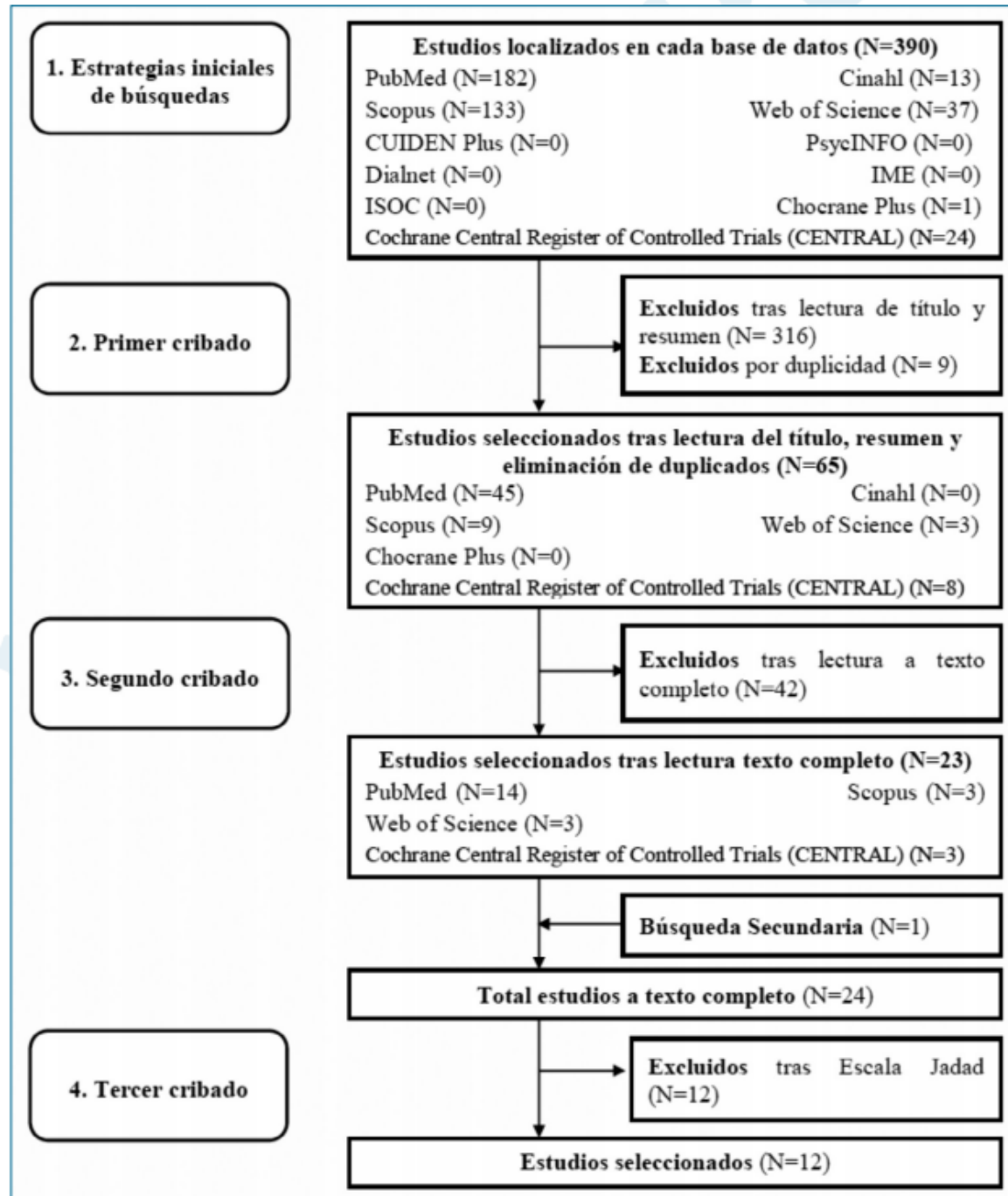


Figura 1. Flujograma de la selección de los estudios.

Extracción de datos de los estudios primarios

- Esta fase requiere la máxima fiabilidad de la información que se recoge de cada estudio seleccionado por lo que, de nuevo, es conveniente que la extracción de datos se haga en duplicado. Si no es factible, una alternativa es la realización de una auditoría por un revisor independiente sobre una muestra de estudios escogida aleatoriamente.
- La información a extraer de los estudios primarios se debe haber consensuado durante la fase de diseño del estudio. En general, debe ser aquella que nos permita aceptar o rechazar la hipótesis del estudio. De forma resumida, la hoja de extracción de datos suele incluir:
 - A. Información sobre los pacientes, intervención de interés, intervención control y diseño de estudio.
 - B. Información sobre los resultados.
 - C. Información sobre la calidad metodológica del estudio.

Referencia de estudio: _____

	Angioplastia primaria <i>N total aleatorizados:_____</i> <i>N total analizados:_____</i>		Fibrinolisis <i>N total aleatorizados:_____</i> <i>N total analizados:_____</i>		Medidas de asociación o de impacto			
	N	%	N	%	RR (IC del 95%)	RRR (IC del 95%)	RAR (IC del 95%)	HR (IC del 95%)
Mortalidad total								
Mortalidad CV								
Reingresos por SCA								
Nuevas revascularizaciones								

1. Tipo de ocultación de la asignación aleatoria:

- Aleatorización central (mediante llamada telefónica, página *web*, investigador independiente o realizada por farmacia)
- Contenedores codificados con la medicación en estudio y el control
- Sobres codificados consecutivamente, opacos y sellados
- Sobres, sin especificar los tres elementos anteriores
- Seudoaleatorización (lanzar una moneda, fecha de nacimiento, día de la semana, etc.)
- Se menciona que hubo enmascaramiento de aleatorización, pero no se describe
- No declarado
- Se declara que no hubo enmascaramiento de la aleatorización

2. Enmascaramiento o «cegado» (*blinding*) de la intervención (marcar donde aplique):

- Pacientes
- Personal sanitario que administra la medicación
- Investigadores que recogen los datos
- Investigadores que evalúan los eventos
- Investigadores que realizan el análisis estadístico

3. Participantes perdidos durante el seguimiento:

N = ____ % = ____

- No se declara

4. Análisis de los datos

- Por intención de tratar (se analiza a los pacientes en el brazo de la intervención al que fueron aleatorizados)
- Por protocolo (se analiza a los pacientes según la intervención que finalmente recibieron)
- Ambos
- No se declara

5. Se interrumpió el estudio precozmente por beneficio

- Sí
- No

Análisis y presentación de los resultados

- La presentación resumida de los resultados de los estudios primarios, obtenidos mediante una metodología sistemática y reproducible, constituye en sí una RS cualitativa.
- El paso siguiente consiste en la combinación mediante métodos estadísticos de los resultados de los estudios primarios, es decir, el MA propiamente dicho.

Características generales del MA

- Conceptualmente, el MA combina los resultados de dos o más estudios similares sobre una intervención particular, siempre que se hayan medido las mismas variables de resultado.
- El MA no consiste en una simple media aritmética de los resultados de los diferentes estudios, sino en una media ponderada.
- En otras palabras, el MA concede un mayor peso relativo a los estudios con mayor carga informativa, es decir, que tienen mayor tamaño y/o que presentan mayor número de eventos. Así, al combinar los resultados, se asigna un peso distinto a cada estudio, y se obtiene una media ponderada.
- Además, la combinación de los resultados tiene en cuenta tanto la variabilidad en un estudio como entre los estudios con el objeto de mejorar la validez de las conclusiones. Esto significa que si hay mucha variación entre los resultados de los estudios incluidos (heterogeneidad) podría no ser apropiado combinarlos estadísticamente.

Métodos de análisis

- Básicamente existen dos modelos para combinar estadísticamente los resultados: el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios.
- El primero asume que el efecto del tratamiento es constante en todos los estudios, mientras que el segundo asume que sigue una distribución al azar entre los distintos estudios.
- En otras palabras, el modelo de efectos fijos asume que sólo hay una fuente de variabilidad en los resultados (la del estudio), mientras que el modelo de efectos aleatorios introduce una segunda fuente de variación entre los estudios.
- La consecuencia práctica de esto es que el modelo de efectos aleatorios suele producir estimaciones más conservadoras (intervalos de confianza más amplios) del efecto combinado. Emplear uno u otro modelo dependerá del juicio que realicemos sobre las similitudes y diferencias de los estudios que vamos a combinar, aunque normalmente se suele emplear los dos.

Análisis de sensibilidad

- Después de realizar un metaanálisis, es recomendable estudiar la influencia de cada uno de los estudios en los resultados obtenidos, principalmente si hay variabilidad en los datos de estudio.
- El análisis de sensibilidad consiste en replicar los resultados del metaanálisis excluyendo en cada paso uno de los estudios incluidos en la revisión. Si los resultados así obtenidos son similares, tanto en dirección como en magnitud del efecto y significación estadística indica que el análisis es robusto.
- Este mismo proceso podría repetirse eliminando a un mismo tiempo varios estudios (por ejemplo, aquellos de peor calidad metodológica, los no publicados, etc.) para determinar su posible influencia en los resultados.

Pregunta 1

- ¿Cuál de las siguientes definiciones se corresponde con mayor precisión al concepto de Meta-Análisis?
 - a) Es una revisión sistemática en la que la bibliografía se busca de manera no estructurada
 - b) Es una revisión sistemática en la que se presentan tablas estructuradas de los resultados de los distintos estudios incluidos
 - c) Es una revisión en la que se combinan estadísticamente los resultados de los estudios incluidos
 - d) Es una revisión narrativa en la que se presentan tablas estructuradas de los resultados de los distintos estudios incluidos

Pregunta 2

- Acerca de las RS:
 - a) Una RS recolecta y analiza los datos provenientes de investigaciones pre-clínicas
 - b) Una RS no requiere del análisis crítico de las publicaciones
 - c) Una RS es una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura
 - d) Siempre concluyen en la realización de un meta-análisis

Pregunta 3

- Con relación a las RS con meta-análisis.
 - a) Solo es posible realizarlo cuando muestra resultados homogéneos
 - b) Solo se lleva a cabo cuando las medidas de resultado son riesgos relativos
 - c) La medida común se obtiene de los estudios de mayor calidad
 - d) Implica la obtención de una medida común

Pregunta 4

- Con relación a las RS
 - a) Si existe una variedad importante en cuanto a la calidad de los estudios, se realiza un análisis de sensibilidad
 - b) En general solo se incluyen estudios con grandes tamaños muestrales
 - c) Las revisiones Cochrane pueden ser narrativas
 - d) Las revisiones Cochrane siempre conllevan meta-análisis

Pregunta 5

- Se ha realizado un estudio epidemiológico con el objetivo de dilucidar si existe asociación entre la administración de una nueva vacuna antigripal y la aparición de síndrome de Guillain-Barré. Para ello se recogieron los datos de todos los sujetos vacunados en determinada área geográfica y mediante la conexión de estos datos con los de nuevos diagnósticos de Síndrome de Guillain-Barré en sujetos expuestos y en no expuestos a la vacuna en una ventana temporal definida ¿A qué tipo de diseño corresponde el estudio?
 - a) Estudio de casos y controles anidado en una cohorte
 - b) Estudio de casos y controles de campo
 - c) Estudio de corte transversal
 - d) Estudio de cohortes

Pregunta 6

- Se quiere estudiar si la Vitamina D puede incrementar la incidencia del cáncer de mama. En nuestra zona disponemos de un registro poblacional de cáncer. Para conseguir nuestro objetivo se seleccionan todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama del registro que disponemos y cada uno de los casos se aparea con dos controles. ¿Qué diseño de estudio se ha escogido?
- a) Estudio de cohortes prospectivo
 - b) Estudio de casos y controles
 - c) Estudio de cohortes retrospectivo
 - d) Estudio ecológico

Pregunta 7

- En un estudio clínico para evaluar la eficacia de un nuevo medicamento en el tratamiento de la crisis de migraña
 - a) Unos criterios de exclusión estrictos reducen la validez interna del estudio
 - b) El grupo control con placebo aumenta la validez externa del estudio
 - c) El enmascaramiento reduce la validez interna del estudio
 - d) La asignación aleatoria aumenta la validez interna del estudio

Pregunta 8

- Señale lo correcto sobre los estudios de casos y controles
 - a) Son difíciles de ejecutar y costosos, comparados con los estudios de cohorte
 - b) Permiten calcular directamente la tasa de incidencia de la enfermedad en los individuos expuestos
 - c) Es el mejor diseño de estudio analítico para evaluar enfermedades de baja incidencia
 - d) Tienen escasos problemas de sesgo

Pregunta 9

- Un estudio de cohortes es un estudio observacional analítico en el cual:
 - a) No permite calcular incidencia y riesgo relativo
 - b) Parte de individuos sanos y enfermos y se compara la exposición en ambos
 - c) Se observan individuos sanos expuestos y no expuestos al factor de estudio
 - d) Existe una asignación aleatoria a un grupo tratado o control

Pregunta 10

- El consentimiento informado comunitario es considerado como:
 - a) Necesario y su presencia sustituye al consentimiento individual
 - b) De mayor jerarquía que el consentimiento individual
 - c) Complementario pero no sustituye al consentimiento individual

Pregunta 11

- Según el Decreto 379/2008 que regula la investigación en seres humanos en nuestro país, el placebo puede ser utilizado:
 - a) Por razones metodológicas
 - b) Para facilitar la conclusión
 - c) Si hay tratamiento probado

Pregunta 12

- La investigación con poblaciones vulnerables se justifican si:
 - a) Los sujetos de investigación otorgan consentimiento informado
 - b) Los objetivos no se pueden alcanzar con poblaciones no vulnerables
 - c) Facilita la metodología del estudio y por lo tanto los objetivos

Pregunta 13

- La investigación con niños y niñas requiere que el investigador:
 - a) Solicite consentimiento informado a los niños
 - b) Considere innecesario informar a los niños de los riesgos
 - c) Respete el derecho de los niños a decidir participar

Pregunta 14

- En el artículo se menciona: Los pacientes firmaron un consentimiento informado. ¿Qué implicancias conlleva?
 - a) Hace referencia a un trámite administrativo que debe cumplir el investigador
 - b) Es una garantía y protección para los investigadores y los patrocinadores
 - c) Hace referencia al proceso que permite decidir al sujeto sobre su participación

Pregunta 15

- En relación a las búsquedas bibliográficas es correcto que cuando se busca información sobre una duda clínica de tratamiento el mejor nivel de evidencia es:
 - a) Una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados
 - b) Un estudio clínico aleatorizado de buen tamaño
 - c) Una revisión narrativa
 - d) Una cohorte de gran tamaño