

Pediatría Basada en la Evidencia

De la biblioteca a la consulta



Metanálisis Revisión Sistemática

Eduardo Ortega Páez. GTPBE
**PEDIATRÍA BASADA EN LA EVIDENCIA:
ASPECTOS CLAVE PARA LA PRÁCTICA
CLÍNICA Y LA INVESTIGACIÓN EN
PEDIATRÍA**

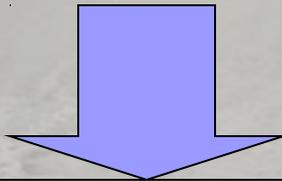
Tenerife. 7-9 Octubre. 2010

Justificación Revisión Sistemática (RS) Metanálisis (MA)

- Gestionar correctamente los conocimientos científicos.
 - **Cuantitativo**: imposibilidad de acceso a todo el conocimiento.
 - **Cualitativo**: dificultad de analizar críticamente la nueva evidencia y discernir la utilidad.
- Base de toma de decisiones de forma racional.
- Necesitamos herramientas para acceder información.
 - Calidad. Cantidad. Actualidad

Utilidad de los Metanálisis

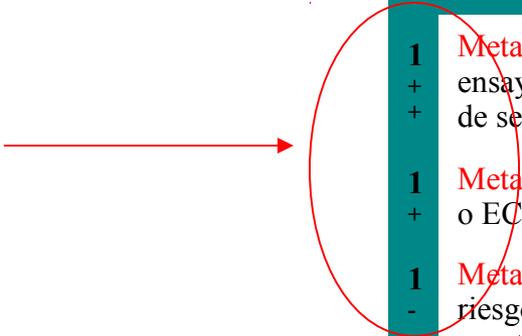
- Cuando los **resultados individuales son inconsistentes** y los tamaños muestrales de los estudios primarios son pequeños, puesto que la combinación de estudios **aumenta la potencia**.
- **Al iniciar un nuevo estudio**, para obtener información de trabajos de investigación previos y así determinar si el nuevo estudio añadirá o no algo sustancial a lo que ya se conoce sobre el tópico hasta la fecha.
- Para **detectar áreas con estudios de baja calidad** y poco fiables, así como para evaluar necesidades futuras de investigación.



Necesitamos buscar la información de forma **eficiente** y que sea de **calidad**

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication n° 50, 2001.

Niveles de evidencia

- 
- 1 **Meta-análisis de alta calidad**, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
 - 1 **Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA,** o ECA con riesgo de sesgos bajo.
 - 1 **Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA,** o ECA con riesgo de sesgos alto.
 - 2 Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contróles. Estudios de cohortes o casos-contróles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
 - 2 Estudios de cohortes y casos-contróles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
 - 2 Estudios de cohortes y casos-contróles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
 - 3 Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos).
 - 4 Opinión de expertos.

Revisión Sistemática (RS)

- **Síntesis** de los resultados de varios estudios primarios mediante **técnicas** que limitan los sesgos y el error aleatorio.
- Estas técnicas incluyen la **búsqueda** de todos los **estudios** potencialmente relevantes y el uso de **criterios explícitos** y fiables en la selección de las investigaciones.
- La revisión sistemática cualitativa resume las investigaciones primarias u originales **sin combinación estadística** (metanálisis cualitativo).

Metanálisis (MA)

- La revisión sistemática **cuantitativa**.
- Conjunto de **técnicas estadísticas** mediante las cuales se combinan los resultados de los estudios individuales para obtener parámetros de medida globales (OR/RR/DR...).
- Análisis de Análisis estadísticos.

Fuentes Bibliográficas

● Publicaciones primarias (revistas científicas)

● Bases de datos

- Pubmed.

● Publicaciones secundarias

● Protocolos, revisiones narrativas.

● Libros electrónicos: Harrison on line.

● Publicaciones basadas en MBE.

- Bases de datos Colaboración Cochrane (especializada)
- Guías Práctica Clínica. Realizadas por Agencias Sanit
Sociedades Científicas, Centros y Servicios Asistencia
- Revisiones Sistemáticas.
- Metanálisis.



La Biblioteca
Cochrane Plus



Revisiones Sistemáticas

- Revisiones secundarias.
- Rigurosas.
 - Estudios incluidos (criterios de inclusión, criterios de calidad, etc.).
- Informativas.
 - Enfocadas hacia problemas reales.
 - Tratando de contestar a una pregunta clínica claramente delimitada.
 - Analizando y presentando los datos de la forma que mejor ayude a la toma de decisiones.
- Exhaustivas.
 - Utilizar la mayor y mejor información pertinentes, sin introducir sesgos (de selección, de publicación, etc.).
- Explícitas.
 - Todos los métodos utilizados en la revisión deben describirse con suficiente detalle.

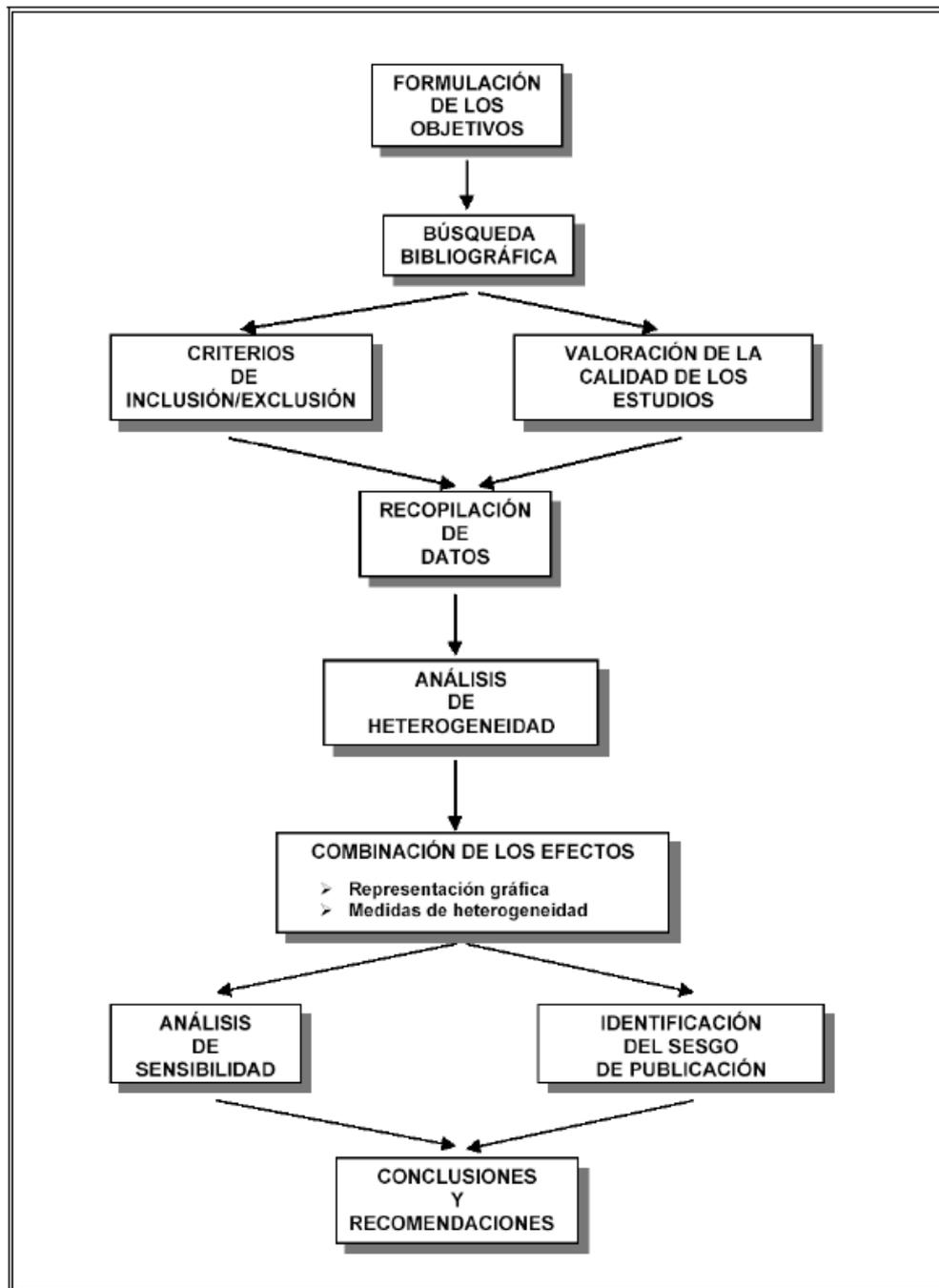


Revisión sistemática/Revisión narrativa

	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta	Frecuentemente amplia y poco definida	Pregunta clara , concreta sobre una cuestión definida
Fuentes-Búsqueda	No especificada . Alta probabilidad de sesgo	Estrategia especificada sistemática y explícita
Selección del estudio	No especificado . Alta probabilidad de sesgo	Criterios especificados y aplicados de forma uniforme
Calidad de estudios	Variable pero generalmente no evaluada	Crítica y rigurosa (según criterios explícitos)
Síntesis de datos	Frecuentemente cualitativa , subjetivo y sin un estimador estadístico	Cuantitativa , si es posible a través de un estimador estadístico (MA)
Inferencia	Variable , en ocasiones basada en la evidencia, frecuentemente basada en opiniones personales	Basada en “ evidencias ” y con la identificación de las lagunas de conocimientos que persisten



Metodología RS/MA



1. Formulación Objetivos

- Justificar la pregunta. Objetivos claros.
 - Ayuda a determinar las estrategias de selección de la información
 - Permite al lector decidir si la RS trata de un tema relevante.
- Componentes clave de la pregunta. PICO.
- Identificación y selección de los estudios.
 - Tipo de pregunta clínica... Tipo de estudio.
- Amplitud de las preguntas.
 - Preguntas restringidas.
- Modificación de las preguntas.
 - Las preguntas deben plantearse al principio.

2. Localización y selección estudios

- Fuentes de información.
 - Exhaustiva. Varias fuentes.
- Estrategia de búsqueda.
 - Descriptores.
- Selección de estudios.
 - Criterios de inclusión/exclusión.
- Documentación estrategia de búsqueda.

3. Evaluación calidad estudios

- Validez. evitar los errores sistemáticos (Sesgos).
 - Sesgo selección.
 - Asignación aleatoria.
 - Sesgo realización.
 - Diferencias entre los participantes en los grupos de comparación.
 - Sesgo de desgaste o pérdida.
 - Pérdida sistemática de pacientes durante el estudio.
 - Sesgo de detección.
 - Diferencias en la evaluación de los resultados entre los grupos de intervención. Cegado.
 - Evaluación validez y calidad estudios.
 - Guías metodológicas para cada tipo de estudio.

4. Extracción de datos

- Atendiendo PICO.
- Principales variables extracción.
 - Identificación del estudio.
 - Fecha inicio y final del trabajo.
 - Problema estudiado.
 - Características de los individuos.
 - Diseño del estudio.
 - Exposición o tratamiento estudiado.
 - Resultados con los efectos principales.
 - Valoración de la calidad de los estudios.
 - Susceptibilidad de los estudios a los sesgos.

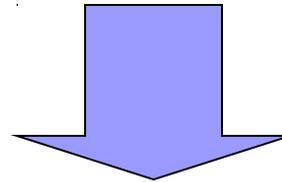
5. Análisis y presentación de los resultados

- Resumen de las efectos de los estudios.
 - Dadas de antemano.
 - Calcularlas por nosotros mismos.
- Medidas de efecto. Informan del sentido de la asociación y de la magnitud. Según la variable respuesta:
 - **Dicotómica**: Riesgo relativo. NNT. Odds ratio. Diferencias de riesgos o proporciones.
 - **Continua**: Diferencias de medias. Coeficientes de regresión (controlar factores de confusión).
- También se pueden hacer:
 - **Valores de significación** (valor p). No informan del sentido ni de la magnitud de la asociación.
 - **Estadísticos de contraste**: χ^2 , t student, r^2 Informan del sentido de la asociación pero no de la magnitud.

5. Análisis y presentación de los resultados

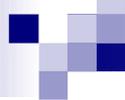


¿Hasta qué punto son **homogéneos** los **resultados** de los diferentes estudios, que pueden combinarse en una **única** medida de efecto y hace que esta se pueda analizar **estadísticamente**?



Estudio de la Heterogeneidad





Revisión sistemática que incluye **16 ECA**, publicados entre 1972 y 1995, que investigan los efectos del **consejo médico para dejar de fumar**.

En todos los estudios los pacientes fueron asignados **aleatoriamente** al grupo intervención, en el que se realizó consejo médico, o al grupo control.

La variable **respuesta** es el abandono del tabaco, y la medida de **efecto** el riesgo relativo.

Grupo intervención

Grupo control

ESTUDIO	AÑO	Grupo intervención		Grupo control	
		Dejaron de fumar	No dejaron de fumar	Dejaron fumar	No dejaron de fumar
1-Porter	1972	5	96	4	86
2-Rusell	1979	34	997	8	1099
3-Wilson	1982	21	85	11	94
4-Stewart	1982	11	493	4	183
5-Rusell	1983	43	718	35	624
6-Jamrozik	1984	77	435	58	491
7-McDowell	1985	12	73	11	67
8-Page	1986	8	106	5	63
9-Janzen	1987	28	116	12	94
10-Slama	1990	1	103	1	105
11-Vetter	1990	34	203	20	214
12-Demens	1990	15	277	5	287
13-Wilson	1990	43	534	17	515
14-Haug	1994	20	134	7	102
15-Higashi	1995	53	415	35	454
16-Slama	1995	42	2157	5	924

5. Análisis y presentación de los resultados

- Estudio de la Heterogeneidad.
- Combinación de los resultados.
- Presentación de los resultados.
- Análisis de la sensibilidad.
- Análisis de los sesgos.

5. Análisis y presentación de los resultados

● Estudio de la Heterogeneidad.

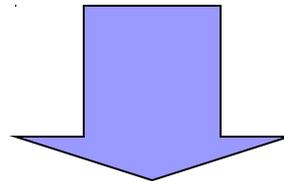
- Pruebas estadísticas. Q de Der Simonian y Laird.

$$Q = \sum w_i (T_i - \bar{T})^2 \longrightarrow \chi^2$$

- Hipótesis nula= homogeneidad de los estudios.
- Hipótesis alternativa= heterogeneidad.
- $p < 0.1 \rightarrow$ heterogeneidad.
- $p > 0.1 \rightarrow$ homogeneidad (no heterogeneidad).
- Escasa potencia. Número de estudios.
- Nivel de significación más exigente: 0.1.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's

Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
21,2841	15	0,1280
Estadísticos de heterogeneidad		
Estimador		
Varianza entre estudios	0,0437	
Varianza intra-estudios	0,0984	
Coeficiente RI	0,3078 (Prop. de	
varianza total debida a la varianza entre estudios)		
Coef. variación entre estudios	0,4365	



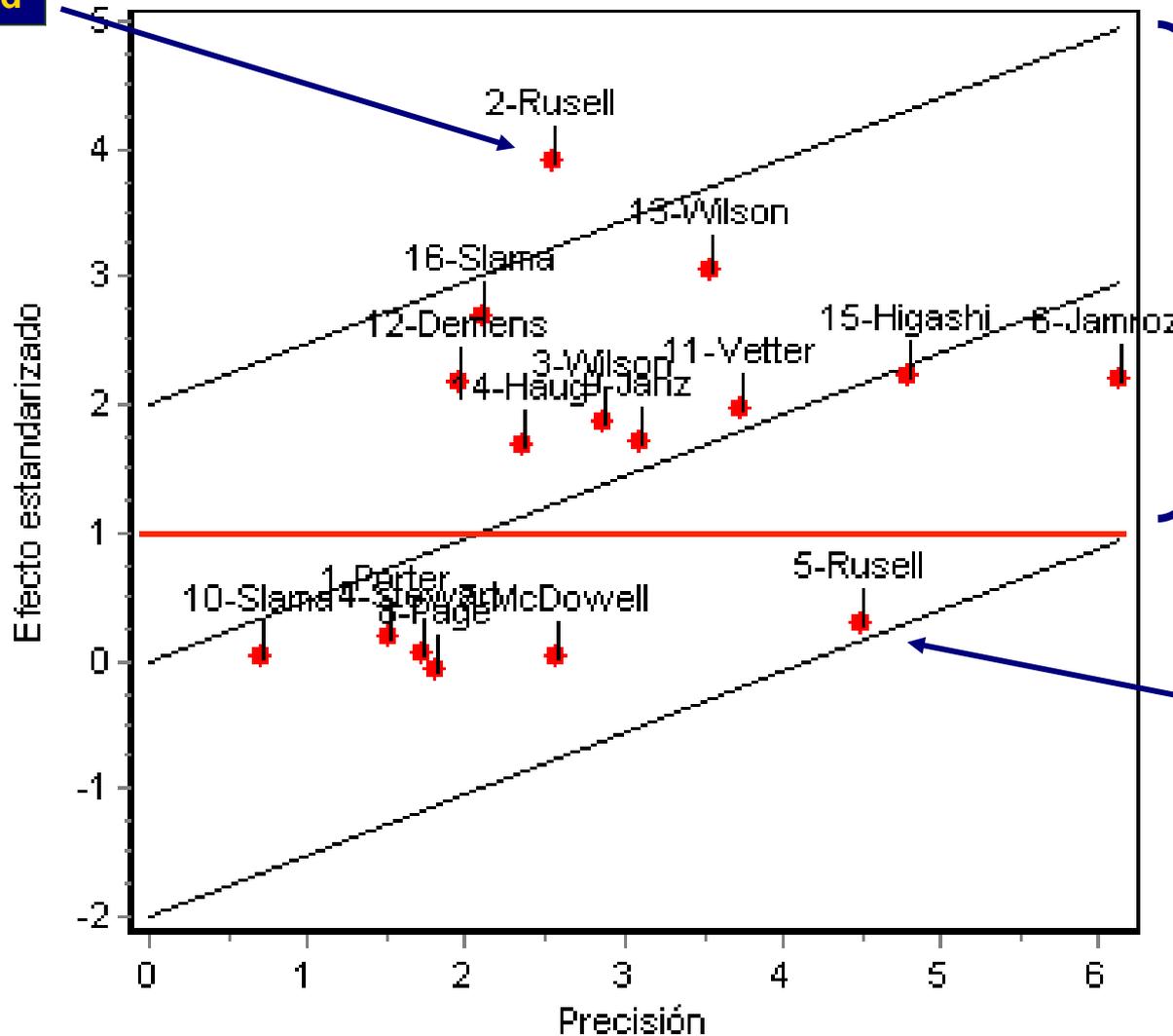
No existe evidencia estadística de Heterogeneidad

5. Análisis y presentación de los resultados

- Estudio de la Heterogeneidad.
 - Gráfico de Galbraith
 - Aplicable estudios observacional y experimental.
 - Representa la precisión de cada estudio (el inverso del error estándar) frente al efecto estandarizado (OR.RR...)

heterogeneidad

Gráfico de Galbraith



Banda de confianza

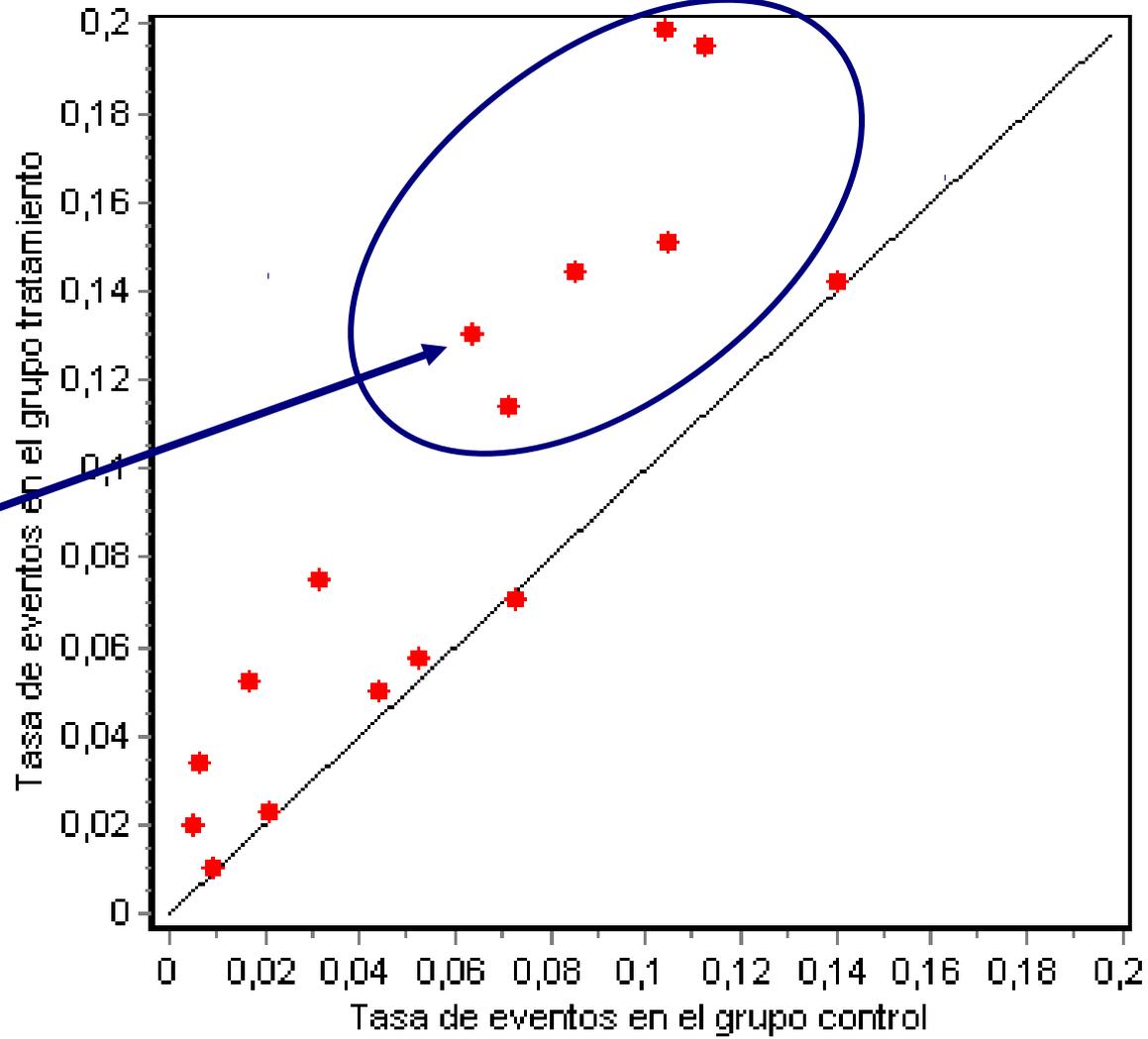
RR/EE

> peso
> precisión

5. Análisis y presentación de los resultados

- Gráfico de L'Abbé .
 - Estudios experimentales.
 - Proporción de eventos en el grupo control frente a la proporción de eventos en el grupo de tratamiento

Gráfico de L'Abblé



RR

5. Análisis y presentación de los resultados

● Combinación de los resultados

- Objetivo: Estimador efecto combinado
 - Estimador efecto elegido.
 - Análisis de la heterogeneidad.
- Calculo estimador: Media ponderada de los estimadores de los estudios individuales.
 - > peso: > tamaño muestral ($1/\text{varianza}$).
 - < peso: > variabilidad.
- Dos modelos.
 - Efectos fijos.
 - Efectos aleatorios.

5. Análisis y presentación de los resultados

● Modelo de efectos fijos.

- No existe heterogeneidad: $Q (p > 0.1)$.
- No existe variabilidad interestudios.
- Es menos conservador (IC mas estrechos).

● Modelo efectos aleatorios.

- Existe heterogeneidad: $Q (p < 0.1)$.
- Tiene en cuenta la variabilidad interestudios e intraestudios.
- Más conservadores (IC mas anchos).
- Inconvenientes:
 - Los estudios escogidos son una muestra aleatoria de todos los posibles.
 - Conceden peso excesivo a los estudios con escaso tamaño muestral.

5. Análisis y presentación de los resultados

● Presentación resultados

● Tabla.

- Estimadores individuales IC 95%
- Resumen de los estimadores globales IC 95%
 - Modelo efectos aleatorios.
 - Modelo efectos fijos.

● Forest plot: gráfico.

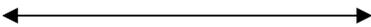
RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS

Estudio	año	N	RR	IC(95,0%)		Pesos(%)	
						E. fijos	E. aleat.
1-Porter	1972	191	1,1139	0,3085	4,0211	1,4331	2,1947
2-Rusell	1979	2138	4,5633	2,1224	9,8113	4,0304	5,2859
3-Wilson	1982	211	1,8911	0,9602	3,7243	5,1417	6,3530
4-Stewart	1982	691	1,0203	0,3289	3,1649	1,8430	2,7497
5-Rusell	1983	1420	1,0639	0,6894	1,6418	12,5479	11,1881
6-Jamrozik	1984	1061	1,4235	1,0350	1,9580	23,2403	14,7812
7-McDowell	1985	163	1,0011	0,4690	2,1368	4,1080	5,3647
8-Page	1986	182	0,9544	0,3253	2,7998	2,0390	3,0050
9-Janz	1987	250	1,7176	0,9166	3,2186	5,9881	7,0864
10-Slama	1990	210	1,0192	0,0646	16,0808	0,3104	0,5124
11-Vetter	1990	471	1,6785	0,9959	2,8288	8,6690	9,0488
12-Demens	1990	584	3,0000	1,1047	8,1470	2,3662	3,4178
13-Wilson	1990	1109	2,3321	1,3468	4,0382	7,8351	8,4899
14-Haug	1994	263	2,0223	0,8862	4,6147	3,4697	4,6961
15-Higashi	1995	957	1,5822	1,0525	2,3785	14,2124	11,9261
16-Slama	1995	3128	3,5487	1,4085	8,9409	2,7659	3,9001
Efectos fijos		13029	1,6147	1,3847	1,8829		
Efectos aleatorios		13029	1,6709	1,3685	2,0401		

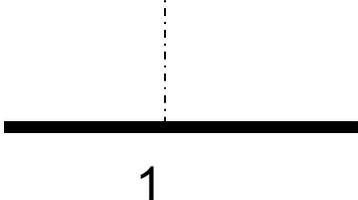
Estimador puntual RR/OR



Intervalo confianza estimador RR/OR

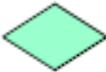


Valor nulo RR/OR

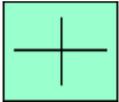


1

Valor Estimador combinado metanálisis



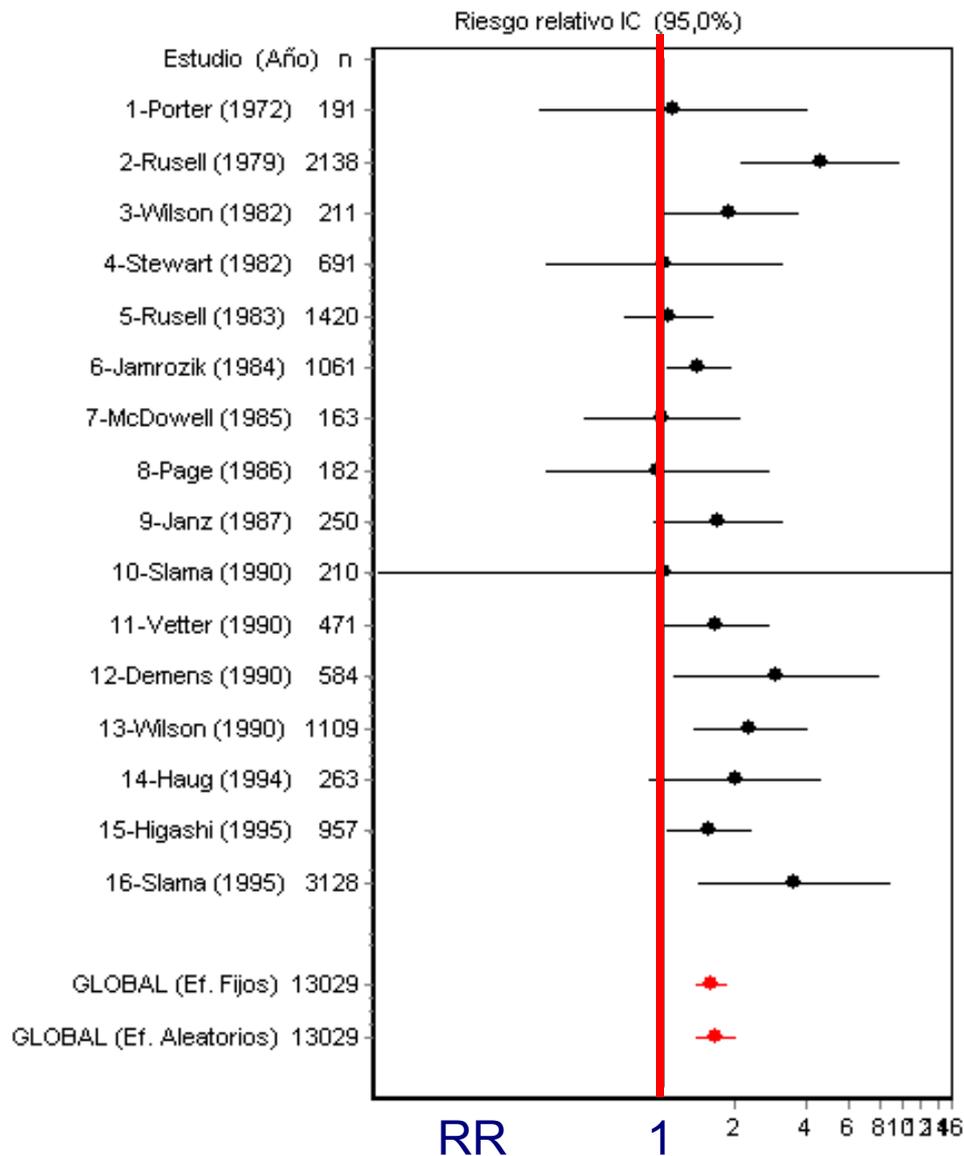
Valor Estimador megaensayo clínico



Número pacientes



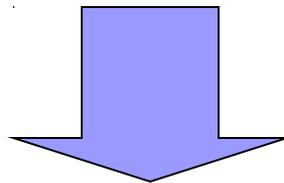
FOREST PLOT



5. Análisis y presentación de los resultados

● Análisis de la sensibilidad

- Robustez del estudio.
- Cambios de las estimaciones globales retirando cada vez un estudio.
- Si no existen cambios en las estimaciones globales: Dirección. Magnitud. Significación estadística.

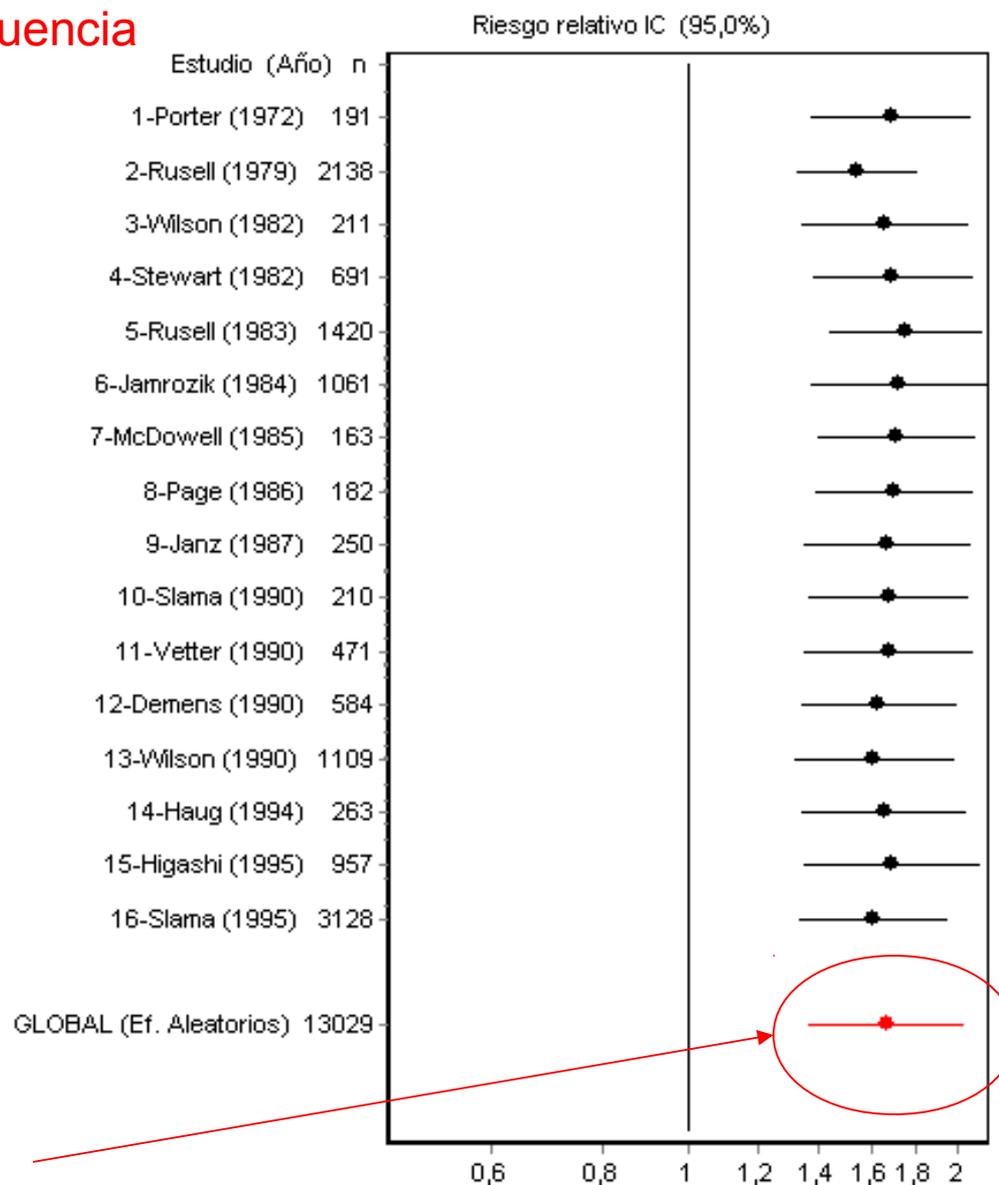


Estudio es robusto o poco sensible a los cambios

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD MODELO EFECTOS ALEATORIOS

Estudio omitido	Año	n	RR	IC(95,0%)		Cambio relativo (%)
				L. Inferior	L. Superior	
1-Porter	1972	12838	1,6905	1,3751	2,0782	1,17
2-Rusell	1979	10891	1,5458	1,3214	1,8083	-7,49
3-Wilson	1982	12818	1,6626	1,3428	2,0585	-0,50
4-Stewart	1982	12338	1,6973	1,3821	2,0844	1,58
5-Rusell	1983	11609	1,7559	1,4437	2,1357	5,09
6-Jamrozik	1984	11968	1,7243	1,3739	2,1641	3,20
7-McDowell	1985	12866	1,7182	1,4019	2,1058	2,83
8-Page	1986	12847	1,7015	1,3874	2,0867	1,83
9-Janzen	1987	12779	1,6745	1,3492	2,0781	0,22
10-Slama	1990	12819	1,6796	1,3678	2,0625	0,52
11-Vetter	1990	12558	1,6786	1,3476	2,0908	0,46
12-Demens	1990	12445	1,6353	1,3374	1,9996	-2,13
13-Wilson	1990	11920	1,6183	1,3160	1,9900	-3,15
14-Haug	1994	12766	1,6596	1,3447	2,0483	-0,67
15-Higashi	1995	12072	1,6936	1,3517	2,1220	1,36
16-Slama	1995	9901	1,6139	1,3308	1,9573	-3,41
GLOBAL		13029	1,6709	1,3685	2,0401	

Gráfico de influencia



5. Análisis y presentación de los resultados

● Identificación sesgo de publicación

- Funnel plot (gráfico embudo)
- Prueba de Egger.
- Prueba de Begg



Hipótesis nula es la ausencia de sesgo de publicación

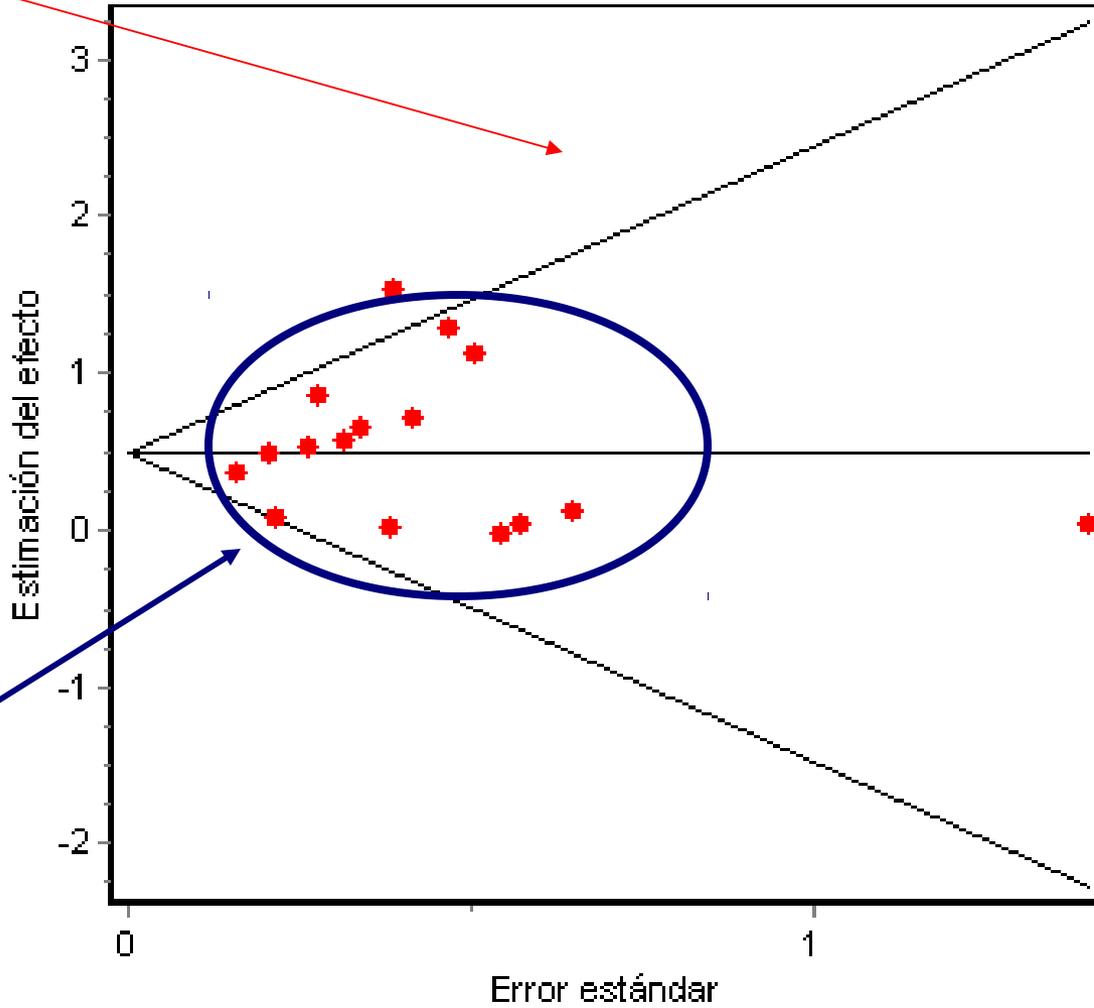


$p > 0.5$: ns: ausencia de sesgo

$p < 0.5$: s: presencia de sesgo

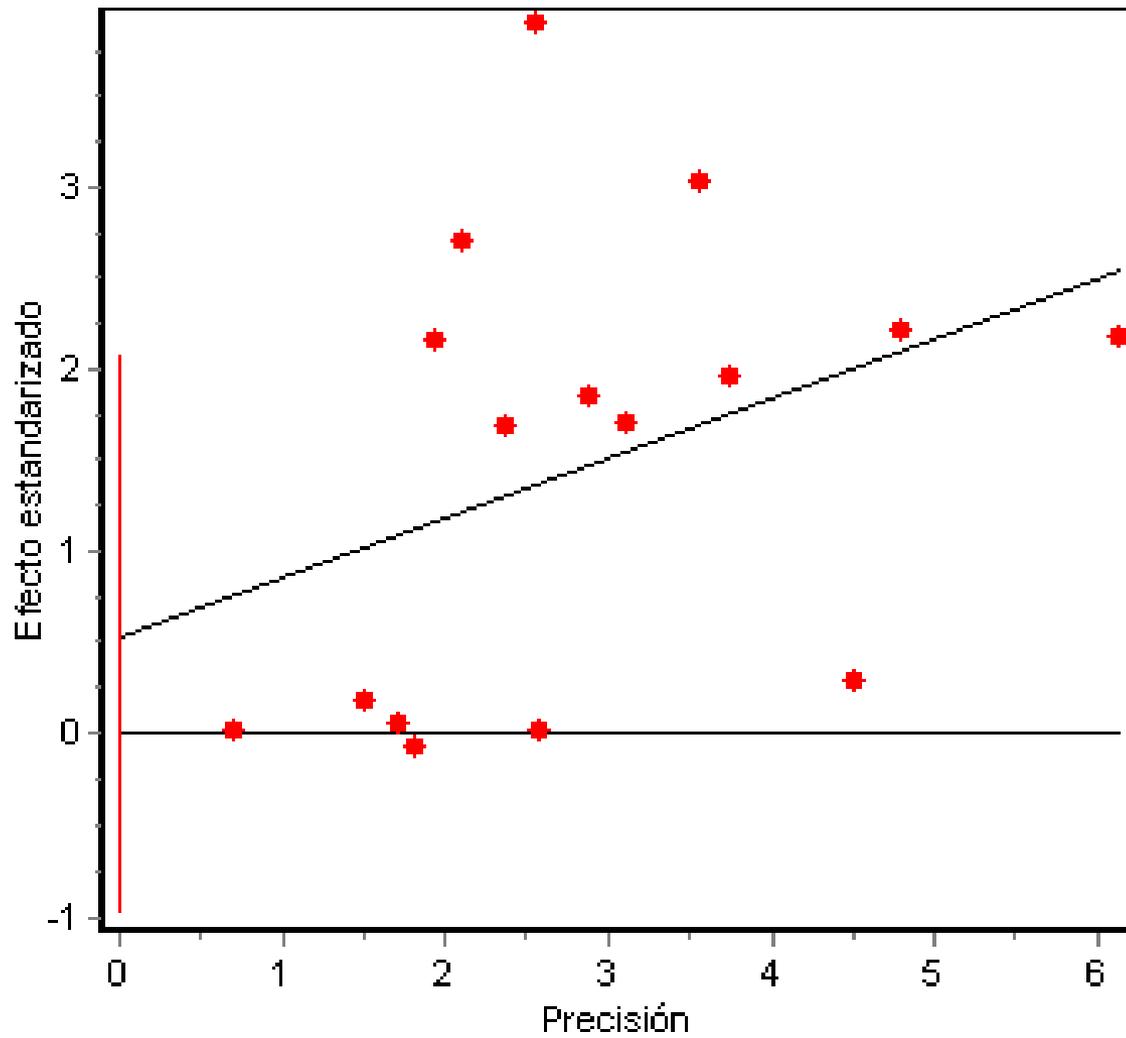
Gráfico de embudo (Funnel plot)

Sesgo



No dispersión
No sesgo

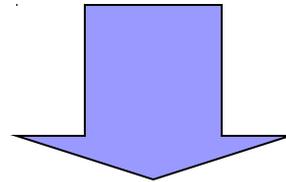
Gráfico de Egger



SESGO DE PUBLICACIÓN

Prueba de Begg	
Estadístico Z	Valor p
-----	-----
0,5853	0,5584

Prueba de Egger		
Estadístico t	gl	Valor p
-----	-----	-----
0,7555	14	0,4625



Ausencia de Sesgo de publicación

6. Interpretación resultados

- Integración sistemática y no selectiva
- Cautos con la ausencia de efecto sin haber comprobado la potencia.
- En estudios de etiología se deben evaluar los criterios de inferencia causal:
 - Magnitud y consistencia de la asociación.
 - Demostración de la relación temporal apropiada.
- En estudios de métodos diagnósticos
 - Sensibilidad
 - Especificidad
 - Cocientes de probabilidad con sus intervalos de confianza
- En estudios de efectividad del tratamiento y prevención
 - Magnitud del efecto (con su intervalo de confianza).
- En estudios de pronóstico
 - Curvas de supervivencia

Sotware Metanalis

- Revman: sotware MA. Cochrane:

<http://www.cc-ims.net/revman/download>

- Epidat:

<http://www.paho.org/Spanish/SHA/epidat.htm>

- Calculadoras CASPe: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

CASPe
Critical Appraisal Skills Programme Español

Inicio CASPe ¿Qué hacemos? ¿Quiénes somos? Calendario

Sobre Talleres Próximos Talleres Artículos discutidos Evaluaciones **Herramientas** Postalleres

Herramientas

Herramientas de Actuación

Herramientas para la actuación

Herramienta	Descripción	Fichero/s	Fecha Actualización
Calculadoras Autor: Joaquín Primo	Calculadoras Excel. Aviso: Algunas calculadoras contienen macros libres de virus para poder funcionar correctamente.	Calculadora de Metaanálisis de supervivencia (369,50 KB) [903 Descargas]	10/2/2010
		Calculadora para diagnóstico (753,66 KB) [1692 Descargas]	22/1/2010
		Calculadora para metaanálisis (1008,00 KB) [1769 Descargas]	10/7/2009
		Calculadora para tratamientos (54,00 KB) [2458 Descargas]	10/7/2009

Herramientas de Búsquedas

Herramientas de ayuda a la búsqueda de la evidencia

Herramienta	Descripción	Fichero/s	Fecha Actualización
Instalador de favoritos para Internet Explorer Autor: CASPe	Instala automáticamente las direcciones Web de las principales fuentes de información primarias y secundarias	Instalador de favoritos (295,09 KB) [1331 Descargas]	01/11/2009

Herramientas de Lectura Crítica

Herramientas para el análisis crítico de la literatura científica.

Herramienta	Descripción	Fichero/s	Fecha Actualización
10 preguntas para ayudarte a entender un estudio cualitativo	Herramienta de análisis de estudios cualitativos.	Plantilla Cualitativa (81,08 KB) [391 Descargas]	20/7/2010
10 preguntas para ayudarte a entender una revisión	Herramienta de análisis de revisiones sistemáticas	Plantilla Revisión Sistemática (83,24 KB) [740 Descargas]	06/7/2010
10 preguntas para entender un estudio sobre diagnóstico	Herramienta de análisis de un estudio de diagnóstico	Plantilla Diagnóstico (81,93 KB) [445 Descargas]	06/7/2010
11 preguntas para ayudarte a entender un estudio de Casos y Controles	Herramienta de análisis de estudios de Casos y Controles	Plantilla Casos y Controles (102,01 KB) [414 Descargas]	06/7/2010
11 preguntas para ayudarte a entender un estudio de cohortes	Herramienta de análisis de estudios de cohortes	Plantilla Cohortes (81,37 KB) [448 Descargas]	06/7/2010
11 preguntas para dar sentido a	Herramienta para análisis de	Plantilla Ensayo Clínico	06/7/2010

Limitación RS/MA

- MA puede originar resultados **distorsionados** debido a posibles **sesgos** de selección y de publicación de los estudios.
- **Validez** de los resultados y las conclusiones del **MA** dependen de la **calidad** de los estudios individuales de modo que la combinación de estudios sesgados puede potenciar aún más el sesgo.
- **Interpretación** del MA en caso de **heterogeneidad** o variabilidad entre los estudios es **difícil** y controvertida. La obligación de quienes utilizan el MA es conocerla.

Resumen

- MA/RS es una técnica explícita y sistemática que se emplea cuando no existen estudios primarios con la suficiente evidencia sobre un tema.
- Se basa en la combinación de estudios individuales y si no existe heterogeneidad intentar dar una medida de efecto combinada.
- Lo más importante es el objetivo, la búsqueda bibliográfica y la selección de los estudios.
- Hay que ser cautos con la interpretación.
- Un MA no sustituye nunca un buen ECA con suficiente tamaño muestral.





Ahora.... Dudas y preguntas