

Unidad 5:

Estudios clínicos y revisiones sistemáticas como la base de las guías en salud

Tal como se ha mencionado, y cómo se seguirá describiendo en otros capítulos, algunas de las guías, en particular aquellas desarrolladas utilizando el sistema GRADE, tienen como base la evidencia científica para desarrollar sus recomendaciones. Si bien en los siguientes capítulos se describirá en detalle cómo se evalúa esta evidencia de acuerdo al sistema GRADE, y cómo esta evidencia es combinada con otros factores relevantes para desarrollar las recomendaciones, es necesario conocer las generalidades de los diseños de estudios de investigación clínica. Este capítulo tiene como propósito entregar la información más relevante respecto a los estudios clínicos.


El rol de los estudios clínicos es proveer información para poder hacer inferencias sobre un tema de salud en particular, a partir de lo observado en el estudio. Estas inferencias se hacen en dos etapas(1):

1. La primera etapa de inferencia está relacionada con la validez del estudio, es decir, hasta que punto los investigadores proveen conclusiones correctas sobre lo que pasó en el estudio
2. La segunda etapa de inferencia está relacionada con la aplicabilidad del estudio, es decir, hasta que punto estas conclusiones pueden ser extrapoladas a pacientes y desenlaces externos al estudio

Los estudios clínicos se pueden dividir en dos grandes grupos, dependiendo del rol que el investigador cumple en el estudio. En los estudios clínicos experimentales el investigador toma un rol activo, administrando una intervención a los pacientes y observando los desenlaces asociados a esta intervención. Estos estudios reciben el nombre de “ensayos clínicos”. Por otra parte, si el rol del investigador es pasivo, es decir, este no tiene ninguna influencia sobre lo que le ocurre a los pacientes, sino que sólo observa si existen exposiciones y desenlaces asociados, el estudio es de tipo observacional.

1. ¿Qué es un ensayo clínico y cuál es su utilidad?

En el amplio sentido, los estudios experimentales corresponden a tipo de diseño de investigación en el que se busca determinar el efecto que tiene una intervención, definida e implementada por el investigador, sobre un fenómeno. Dentro de los estudios experimentales, destacan los ensayos clínicos, que la OMS define como


| | |
|--|---|
|  <p>DEFINICION</p> | <p>“cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios. Un ensayo clínico también puede hacer referencia a un ensayo clínico de intervención. Las intervenciones incluyen, pero no se limitan a, fármacos, células y otros productos</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | biológicos, procedimientos quirúrgicos, procedimientos radiológicos, dispositivos, tratamientos conductuales, cambios en el proceso de atención, atención preventiva, etc.” (2) |
|--|---|

En el contexto clínico, para aumentar la credibilidad de las inferencias obtenidas en este tipo de estudio, es necesario comparar a un grupo de pacientes definido como control con otro que no haya recibido la intervención, o haya recibido una intervención diferente. Un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) en que los participantes o pacientes son asignados al azar a recibir una de varias intervenciones, para luego medir y comparar los desenlaces de interés para el investigador(3).

El propósito de la mayoría de los ECA es estimar la magnitud de los efectos (o la diferencia en la magnitud de los efectos) de intervenciones sanitarias(4).

2. ¿Qué son los estudios observacionales y cuál es su utilidad?

| | |
|--|--|
|  <p>DEFINICION</p> | Los estudios observacionales son aquellos estudios clínicos en que los investigadores colectan datos sólo observando los desenlaces a medida que estos ocurren, sin tener un rol activo en lo que acontece(5). |
|--|--|

Este tipo de estudios puede utilizarse especialmente para estudiar los factores de riesgo y el efecto de factores pronósticos de una enfermedad.


Los estudios observacionales pueden ser de tipo descriptivo o analítico, dependiendo de si su propósito es sólo describir una situación o hacer una comparación, respectivamente. Los estudios observacionales analíticos pueden ser subdivididos de acuerdo a cómo se seleccionan los participantes del estudio en:

- Estudios de cohortes: los participantes del estudio son seleccionados a partir de la presencia o ausencia de una exposición de interés. Estos estudios pueden ser prospectivos o concurrentes y retrospectivos o no concurrentes, y en ellos se evalúa si los pacientes expuestos tienen el desenlace de interés con mayor frecuencia que los pacientes no expuestos.
- Estudios de casos y controles: los participantes del estudio son seleccionados a partir de la presencia o ausencia de un desenlace de interés (por lo general una enfermedad). Estos estudios son retrospectivos, y en ellos se evalúa si los participantes con el desenlace (casos) estuvieron expuestos a uno o más factores de interés con mayor frecuencia que los participantes sin el desenlace (controles).

- **Estudios de corte transversal:** en estos estudios se evalúa en un mismo momento del tiempo si los participantes tienen la exposición y/o el desenlace de interés. Por este motivo, los pacientes pueden ser seleccionados a partir de la presencia de la exposición o el desenlace.

3. *¿Cuáles son las principales fuentes de sesgo en ensayos clínicos y estudios observacionales?*

El sesgo se define como

| | |
|--|--|
|  <p>DEFINICION</p> | <p>“un proceso en cualquier etapa de las inferencias que tiende a producir resultados que se desvían sistemáticamente de los valores verdaderos”</p> |
|--|--|

es decir, cualquier procedimiento en la selección de la población en estudio, recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos que puedan llevar a conclusiones que sean sistemáticamente diferentes de la realidad(6). La validez de un estudio depende entonces, de la magnitud o riesgo de que hayan ocurrido sesgos(7).

Por ejemplo, un estudio publicado recientemente concluyó que los pacientes con cirrosis hepática (Resultado final del daño crónico al hígado causado por hepatopatías crónicas. Las causas más comunes de la enfermedad son infección por hepatitis C y alcoholismo prolongado) y colecistolitiásis sintomática (Presencia de cálculos en la vesícula biliar, siendo el principal síntoma el cólico biliar) que son sometidos a una colecistectomía laparoscópica (Procedimiento poco invasivo a través del cual se extirpa la vesícula biliar) tienen menos complicaciones postoperatorias, están internados en el hospital por menos días, y retoman su dieta normal más rápidamente que los pacientes que son sometidos a colecistectomía abierta (Cirugía convencional)(8). Un clínico que lee este estudio debería preguntarse si es que los resultados de la cirugía laparoscópica son realmente mejores que los de la cirugía abierta, o si sólo parecieran ser mejores debido a sesgos. Quizás los pacientes que son sometidos a cirugía laparoscópica tienen una colecistolitiásis menos severa que los pacientes sometidos a cirugía abierta, lo que tendría como consecuencia un mejor pronóstico desde antes de la cirugía, factor que influiría en su tasa de complicaciones, los días que el médico tratante considera que el paciente debe estar hospitalizado, los días que el médico tratante considera que el paciente debe dejar pasar antes de volver a su dieta normal, etc.


En todos los estudios clínicos existen tres potenciales tipos de sesgo(6):

- **Sesgo de selección:**

Ocurre cuando se hacen comparaciones entre grupos de pacientes que son diferentes respecto a características que tienen influencia en los

GRADE

**Curso virtual introductorio
para la elaboración y adaptación
de guías usando la metodología GRADE**



desenlaces, pero que no son la principal característica de interés (sesgo de selección interno), o cuando la muestra de pacientes que se está estudiando no es representativa de la población de interés (sesgo de selección externo, o sesgo de muestreo).

En el ejemplo del estudio que trata de determinar si existe una asociación entre el tipo de cirugía y las complicaciones postoperatorias, lo ideal es que los pacientes que son sometidos a cirugía laparoscópica sean similares respecto a sus características clínicas a los pacientes sometidos a cirugía abierta. Si esto se cumple, y los investigadores observan que en un grupo hay menos complicaciones postoperatorias que en el otro, se puede concluir con certeza que las complicaciones postoperatorias están asociadas con el tipo de cirugía. Por otra parte, si tal como en el ejemplo, los pacientes que son sometidos a cirugía laparoscópica son aquellos que se presentaban con un cuadro clínico menos severo, es posible que la aparente asociación entre el tipo de cirugía y las complicaciones postoperatorias se deba, en realidad, a la condición pre-operatoria del paciente, y no al tipo de cirugía. En este caso podemos decir que ha ocurrido un sesgo de selección interno.

Por otra parte, también es deseable que los pacientes del estudio sean representativos de todos los pacientes con cirrosis hepática y colecistolitiásis sintomática; es decir, que sus características clínicas como edad promedio, sexo, severidad de la enfermedad, etc. Es sabido que en los estudios en los que se reclutan pacientes que participan de forma voluntaria ocurre sesgo de muestreo, ya que los pacientes que se ofrecen voluntariamente para participar son aquellos que están más sanos o más enfermos que la población general con cierta enfermedad. Algo similar ocurre cuando los estudios fueron desarrollados reclutando pacientes que fueron atendidos en centros de referencia, ya que habitualmente se refiere a los casos más complejos a estos centros.

- Sesgo de medición:

Ocurre cuando los métodos para registrar la presencia de exposiciones y/o desenlaces en un estudio es distinta entre los grupos que se quiere comparar. Usando el mismo ejemplo, un sesgo de medición ocurriría si es que una de las complicaciones en las que los investigadores están interesados es el dolor postoperatorio y para determinar esto revisaron las fichas clínicas de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, en búsqueda de un registro de que el paciente haya manifestado que sentía dolor, mientras que a los pacientes en el grupo de pacientes sometidos a cirugía abierta se les preguntó explícitamente si sentían dolor. Es probable que los pacientes no manifiesten que sienten dolor si no se les pregunta directamente, o que los médicos no registren en la ficha clínica que el paciente manifestó dolor. Por lo tanto, es más probable que los investigadores detecten la presencia de dolor en el grupo de pacientes

sometidos a cirugía abierta no porque estos sufran más dolor, sino porque la información fue recolectada de una manera no óptima en el otro grupo de pacientes.

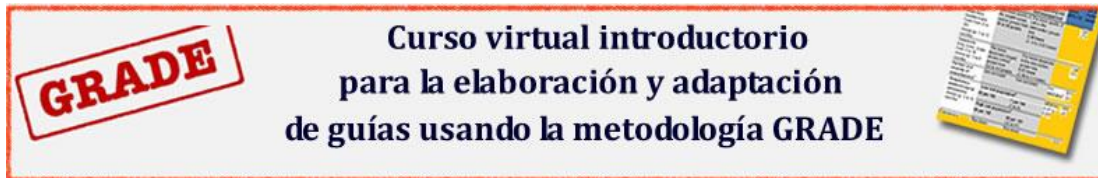
- Sesgo de confusión:

Ocurre cuando dos factores están asociados y el efecto sobre el desenlace de uno de ellos es confundido con el efecto del otro. Un ejemplo para ilustrar esto es un estudio observacional en que los investigadores desean determinar si es que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir de enfermedades coronarias. Es plausible pensar que los pacientes que no fuman tienen una mayor conciencia de los cuidados generales que deben adoptar para mantener un buen estado de salud, como hacer ejercicio, consumir una dieta sana, etc. Es plausible pensar también, que estos otros factores están relacionados con el riesgo de sufrir enfermedades coronarias. Por lo tanto, si los investigadores observan que los pacientes que no fuman tienen un menor riesgo de enfermedades coronarias, deben preguntarse y determinar si esto se debe, efectivamente, a que los pacientes no fuman, o si este efecto beneficioso de no fumar es sólo aparente, y el menor riesgo de sufrir enfermedades coronarias se debe a los otros factores.

Los sesgos pueden ocurrir en todas las etapas de un estudio: el diseño, la conducción, el análisis de datos, la derivación de conclusiones y/o la publicación. Los sesgos de selección y de confusión no son excluyentes, pero se describen y consideran separadamente porque el sesgo de selección ocurre en el diseño del estudio, mientras el sesgo de confusión ocurre en la etapa del análisis de datos en adelante. Volviendo al ejemplo de la asociación entre el tipo de cirugía y las complicaciones postoperatorias, es posible que aunque haya sesgo de selección (los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica tengan menor riesgo de complicaciones postoperatorias debido a un mejor estado de salud preoperatorio), al momento de analizar los datos se debe tener en cuenta de este posible efecto confundente, y se obtenga una estimación de las complicaciones postoperatorias independiente de la condición preoperatoria, minimizando el sesgo de confusión en el estudio. Sin embargo si no se da cuenta de este efecto confundente, en el estudio no sólo habría sesgo de selección sino que también de confusión.



Lo invitamos a realizar la **Actividad 5.1** que lo encontrará en la sección de **Actividades** dentro del módulo actual.



4. ¿Cuáles estrategias metodológicas se pueden implementar para minimizar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos y estudios observacionales?

Tal como se ha mencionado, los sesgos pueden producirse en cualquiera de las etapas en que se desarrolla un estudio clínico, independientemente de cuál sea su diseño específico; no obstante, las estrategias metodológicas para minimizar el riesgo de sesgo sí guardan relación con el tipo de estudio.

Las principales estrategias metodológicas para minimizar el riesgo de sesgo son(7, 9):

- Aleatorización:

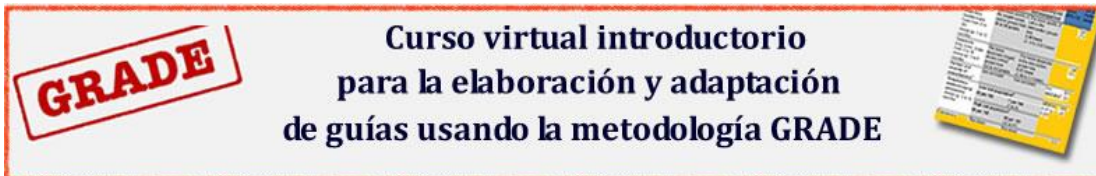
Esta estrategia consiste en que los pacientes que son reclutados en un estudio tengan la misma probabilidad de recibir una intervención o la otra, independientemente de sus características clínicas. Es por lo tanto, una estrategia que se utiliza en los ensayos clínicos. De esta manera, se evita cometer sesgo de selección y además se disminuye el efecto de todos los potenciales factores que pudieran estar causando sesgo de confusión. Como resultado del proceso de aleatorización, ambos grupos de pacientes quedan balanceados en cuanto a todos los factores confundentes conocidos y no conocidos, y se forman dos grupos de pacientes con igual pronóstico, que sólo difieren en la intervención que van a recibir. La aleatorización es un proceso complejo que exige ciertos requerimientos metodológicos, que cuando no son considerados, aumenta el riesgo de sesgo del estudio.

- Ocultamiento de la secuencia de aleatorización:

Esta estrategia consiste en que ninguna persona del equipo de investigación tenga conocimiento de cuál es la secuencia en que los pacientes serán asignados a los grupos en un ensayo clínico aleatorizado. Si bien la aleatorización minimiza los riesgos de sesgos de selección y confusión, esta no sirve de nada si la persona que recluta los pacientes tiene conocimiento sobre a qué grupo será asignado el próximo paciente que sea reclutado en un estudio, ya que podría retrasar o adelantar el ingreso de algunos pacientes de acuerdo a la conveniencia del equipo investigador.

- Pareamiento:

Esta estrategia consiste en que cuando un paciente ingresa a uno de los grupos de interés en el estudio, otro paciente con características clínicas similares es reclutado para ingresar al otro grupo. Esto aplica para cualquier característica clínica que pudiera estar causando sesgo de selección y/o sesgo de confusión, y se utiliza cuando no es posible hacer aleatorización, es decir, en los estudios observacionales.



- Estratificación:

Esta estrategia consiste en determinar la asociación entre una intervención/ exposición y desenlace en distintos subgrupos de pacientes, que comparten características similares como edad, sexo, o cualquier otro factor que pudiera tener influencia sobre el desenlace de interés. También es una forma de minimizar el riesgo de sesgos de selección y confusión, y puede adoptarse en la etapa de diseño del estudio (por ejemplo, en los ensayos clínicos en que se decide que la aleatorización se hará dentro de cada estrato) o en la etapa de análisis e interpretación de resultados (en donde luego de haber hecho un estudio observacional o un ensayo clínico, se decide analizar los datos por estratos de pacientes). Por ejemplo, imaginemos que se quiere estudiar el efecto de una intervención sanitaria en la que se sospecha que los hombres podrían beneficiarse en menor medida comparado con las mujeres. El investigador se hace cargo de esta situación, estratificando a los sujetos que participarán de su estudio según sexo, de manera de que la proporción de hombres y mujeres sea más o menos la misma.

- Ciego o enmascaramiento:

Esta estrategia consiste en que los miembros del equipo investigador no tengan conocimiento sobre a qué grupo pertenece un paciente al que están evaluando. Puede ser utilizado tanto en ensayos clínicos como estudios observacionales, y su principal objetivo es minimizar el riesgo de sesgo de medición.

- Definición clara de desenlaces y/o elección de enlaces “duros”:


Esta estrategia consiste en que los desenlaces de interés sean definidos con criterios en los que no quepa duda sobre si el desenlace está presente o ausente. Desenlaces “duros” como mortalidad, son eventos en los que no existe subjetividad respecto a su ocurrencia. Esta estrategia puede ser utilizada en ensayos clínicos y estudios observacionales, y su objetivos es minimizar el riesgo de medición.

- Seguimiento completo:

Esta estrategia consiste en asegurarse de que todos, o la mayoría de los pacientes que son reclutados al inicio de un estudio, estén en el estudio hasta el final. Puede aplicarse tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales, y su objetivo es evitar que se produzca sesgo de confusión debido a la pérdida diferencial de pacientes en uno de los grupos en estudio. En otras palabras, un seguimiento completo intenta minimizar las probabilidades de que los resultados de un estudio estén sesgados debido a que en un grupo no se tienen datos de pacientes que

GRADE

**Curso virtual introductorio
para la elaboración y adaptación
de guías usando la metodología GRADE**



comparten una característica similar y que tiene influencia sobre el desenlace de interés.

- Ajuste o estandarización:

Esta estrategia consiste en que, en la etapa de análisis de resultados, se le da igual peso a los factores confundentes, de modo de obtener una estimación del efecto de una intervención o exposición independiente de la presencia o no de estos factores. Busca, por lo tanto, minimizar el sesgo de confusión, y puede ser utilizada en ensayos clínicos y estudios observacionales.

Tal como se describió, la aleatorización es el único método con el que se puede minimizar el riesgo de sesgo debido a factores confundentes no medidos ni conocidos. Los otros métodos para minimizar el riesgo de confusión requieren que los potenciales factores confundentes hayan sido medidos en el estudio.



Lo invitamos a realizar la **Actividad 5.2** que lo encontrará en la sección de **Actividades** dentro del módulo actual.


5. ¿Qué herramientas se encuentran disponibles para la estimación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos y estudios observacionales?

La evaluación de la validez y aplicabilidad de los estudios clínicos tiene relación con la potencial ocurrencia de los distintos sesgos mencionados, y la adopción de las estrategias descritas para minimizarlos.

Actualmente, existen muchas herramientas para evaluar los estudios clínicos. Estas herramientas se pueden clasificar de acuerdo a su propósito:


- Herramientas diseñadas para realizar un análisis crítico de los estudios clínicos:

Corresponden a herramientas diseñadas por distintos grupos de investigadores que se han desarrollado en el área de la práctica clínica basada en evidencia. Estas herramientas son listas de chequeo con las que se evalúa la potencial presencia de sesgos cualitativamente. Están compuestas por preguntas agrupadas, por lo menos, en los ámbitos de validez y aplicabilidad. Al final de su aplicación se obtiene una apreciación cualitativa de los potenciales sesgos de un estudio y su magnitud.

| | |
|---|--|
|  | Las más utilizadas son las listas de chequeo de la “Guía para usuarios de la literatura médica”(10), y las listas de chequeo CASPe (www.redcaspe.org). |
|---|--|

- Herramientas diseñadas para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos:

Corresponden a escalas que se aplican a los estudios clínicos, con las que se obtiene una evaluación cuantitativa de qué tan bueno fue el diseño, conducción y análisis del estudio. Estas herramientas se enfocan en la validez del estudio, y no en su aplicabilidad. Las más utilizadas son la escala diseñada por Jadad et al.(11), para evaluar ensayos clínicos, y la escala Newcastle-Ottawa, para evaluar estudios observacionales


| | |
|---|---|
|  | http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp . |
|---|---|

- Herramientas diseñadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios clínicos:

Corresponden a herramientas creadas para determinar que tan creíbles son los resultados de un estudio clínico, considerando potenciales sesgos(12). Existe sólo una herramienta con este propósito, que es la “Herramienta Riesgo de Sesgo” desarrollada y utilizada por la colaboración Cochrane(12) para evaluar el riesgo de sesgo de ensayos

GRADE

**Curso virtual introductorio
para la elaboración y adaptación
de guías usando la metodología GRADE**



clínicos. Esta herramienta utiliza distintos dominios basados en los potenciales sesgos en este tipo de estudio, y requiere hacer evaluaciones separadas para cada dominio.

- Herramientas diseñadas para evaluar el reporte de estudios clínicos:

Corresponden a listas de chequeo que se utilizan para evaluar qué tan apropiado es el reporte de un estudio clínico. Estas herramientas sólo determinan si ciertas características están o no descritas en un artículo, no si la descripción corresponde a un elemento del diseño adecuado desde el punto de vista metodológico. Para los ensayos clínicos se utiliza el CONSORT(13) y para los estudios observacionales se utiliza el STROBE(14).

La elección de la herramienta a utilizar dependerá entonces, del propósito de la evaluación del estudio clínico.

La Red Equator (<http://www.espanol.equator-network.org>) es una iniciativa internacional que busca mejorar la calidad y el reporte de los estudios llevados a cabo en el ámbito sanitario. En el sitio web es posible acceder a una serie de listas de chequeo tanto para la evaluación de la calidad del reporte como metodológica de cada uno de los diseños de estudio en salud.

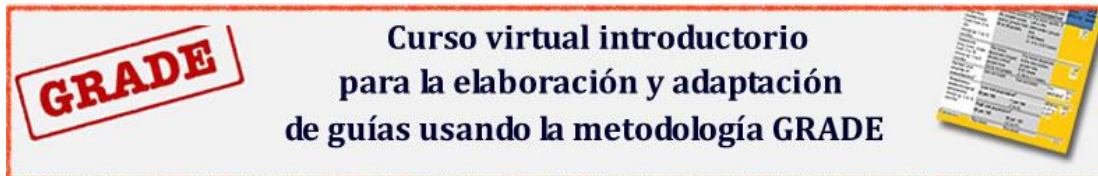
6. ¿Qué son las revisiones sistemáticas y cuál es su rol informando la toma de decisiones?



La revisión sistemática es un método exhaustivo para localizar, analizar críticamente, y sintetizar la literatura disponible. Son consideradas en la actualidad la piedra angular para informar a clínicos, desarrolladores de políticas de salud, desarrolladores de guías(15, 16), y son parte fundamental del proceso de toma de decisión informado por evidencia(17).

La principal fortaleza de las revisiones sistemáticas radica en su metodología. Quien realiza este tipo de revisiones debe presentar al lector todo el material, publicado y no publicado (literatura gris) que existe sobre la pregunta que suscitó el estudio, debe describir en detalle la metodología utilizada para su localización y selección, factores considerados a la hora de analizar críticamente cada estudio primario incluido, y finalmente, si procede, realizar un meta-análisis con el fin de obtener un estimador de resumen de todos los estudios incluidos que de cuenta, por ejemplo, de la efectividad de una intervención.

Es fundamental detenerse en este punto para clarificar que una revisión sistemática no es lo mismo que una revisión narrativa de la literatura. Las revisiones narrativas “son aquellas que revisan un tópico de forma más o menos exhaustiva, generalmente por un experto en el tema. Típicamente, este tipo de revisión dará cuenta de muchos aspectos del tópico revisado: epidemiológicos,



etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. En general, el autor presenta el tema en un formato narrativo sin declarar explícitamente los métodos utilizados para obtener y seleccionar la información presentada. Así, este tipo de revisiones son ideales para responder preguntas de preparación (background)”(18).

En el contexto del desarrollo de guías, las revisiones sistemáticas son los ladrillos fundamentales para informar la formulación de recomendaciones (Ver unidad 6 para más detalles).

7. ¿Cuáles son los aspectos metodológicos más importantes del diseño de una revisión sistemática?

Como se dijo anteriormente, la principal fortaleza de una revisión sistemática radica en seguir una metodología rigurosa y transparente de principio a fin. Entre los aspectos más importantes del diseño de una revisión sistemática se pueden citar(19):

- ✓ Criterios claros y apropiados para la inclusión y exclusión de estudios.
- ✓ Búsqueda sistemática que asegure la detección de toda la evidencia disponible.
- ✓ Evaluación de la calidad de los estudios primarios incluidos
- ✓ Selección y evaluación de los estudios primarios reproducibles
- ✓ Evaluación de la consistencia de los resultados de estudio a estudio

8. ¿Qué son los meta-análisis, cuál es su utilidad y cómo se interpretan sus resultados?

Un meta-análisis es una técnica estadística que permite combinar cuantitativamente los resultados de los estudios con el fin de obtener un único estimador puntal. La principal utilidad de esta estrategia es aumentar la precisión con que se realiza la estimación de un efecto. En otras palabras, realizar un meta-análisis implica aumentar el tamaño muestral y el número de eventos para una misma pregunta de investigación(20). El aumento en la precisión del estimador se verá reflejado en una reducción de la amplitud del intervalo de confianza.

La figura 5.1 representa un típico meta-análisis, en este caso publicado en una revisión Cochrane sobre la efectividad del uso de antibióticos comparado con placebo para el manejo de la diarrea del viajero. El desenlace es pacientes declarados sanos a las 72 horas de tratamiento.

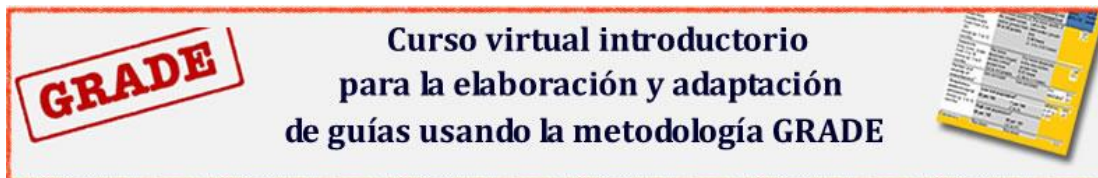
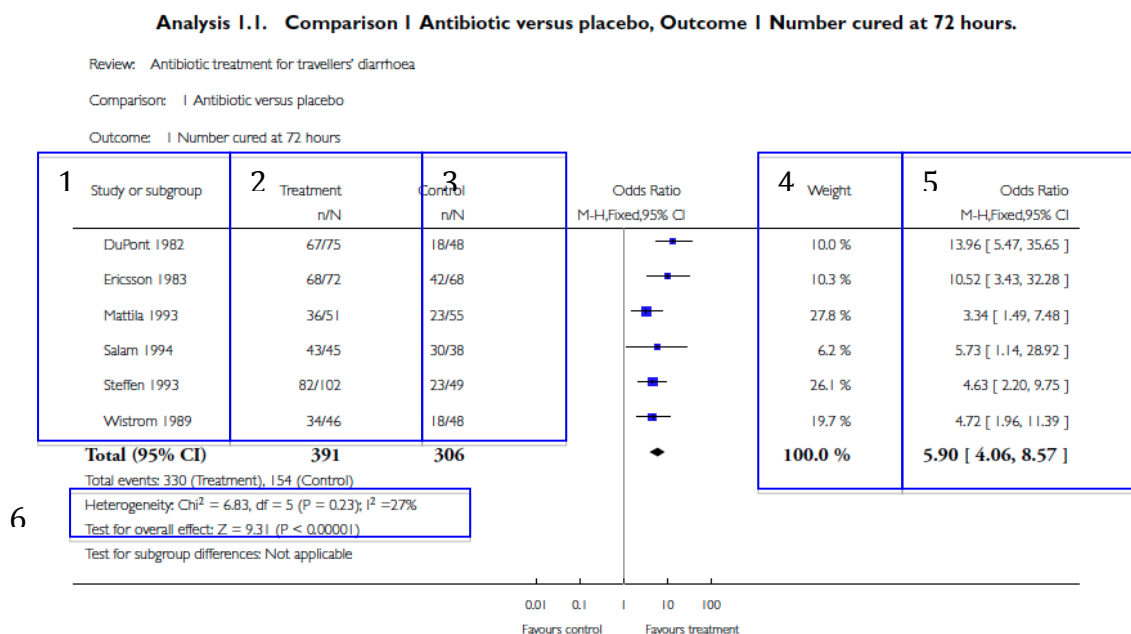


Figura 5.1 Elementos principales de un meta-análisis



Un meta-análisis tiene como elemento principal una línea vertical, perpendicular a una línea horizontal que representa una escala del efecto de tratamiento expresado en las unidades de la medida de asociación seleccionada, en este caso, Odds ratio (OR). Esta línea central representa el valor de nulidad, es decir, el valor que toma el estimador cuando no existe beneficio de usar la intervención (OR=1).

El cuadro 1 muestra la columna donde aparecen listados todos los estudios detectados en la búsqueda de la literatura y que aportaron evidencia al desenlace en estudio.

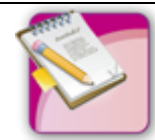
El cuadro 2 y 3 ilustran el número de eventos y el total de pacientes en el grupo experimental y control respectivamente.

El cuadro 4 muestra el aporte que cada estudio hace al cálculo del estimador de resumen expresado en porcentaje. La razón de este valor es que el meta-análisis es una suma ponderada de los estimadores de los estudios incluidos. El factor que determina este porcentaje es la variabilidad que cada estudio tiene, la que depende del tamaño muestral y el número de eventos.

El cuadro 5 muestra los estimadores de efecto (OR) de cada uno de los estudios incluidos y su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Abajo, en negrita, destaca el estimador final de resumen del meta-análisis (OR 5.9 IC95% (4.06-8.57)). De acuerdo a este valor, los pacientes que sufren de diarrea del viajero que reciben antibióticos, tienen 5.9 veces más posibilidades de presentar el desenlace o “outcome”, que en este caso es presentar mejoría a las 72 horas de implementado el tratamiento, comparado con aquellos pacientes que recibieron placebo.

El cuadro 6 muestra los resultados de la aplicación de test estadísticos para la estimación de la heterogeneidad entre los estudios incluidos. La heterogeneidad se define como la diferencia existente entre los estudios incluidos en una revisión sistemática, desde el punto de vista de sus resultados, u otras

diferencias cualitativas (escenario clínico, sistema de salud, intervenciones, etc.)(19). El I² es un estimador que representa la cantidad de variabilidad de los resultados de los estudios incluidos. En el caso de este ejemplo, corresponde a un 27%.



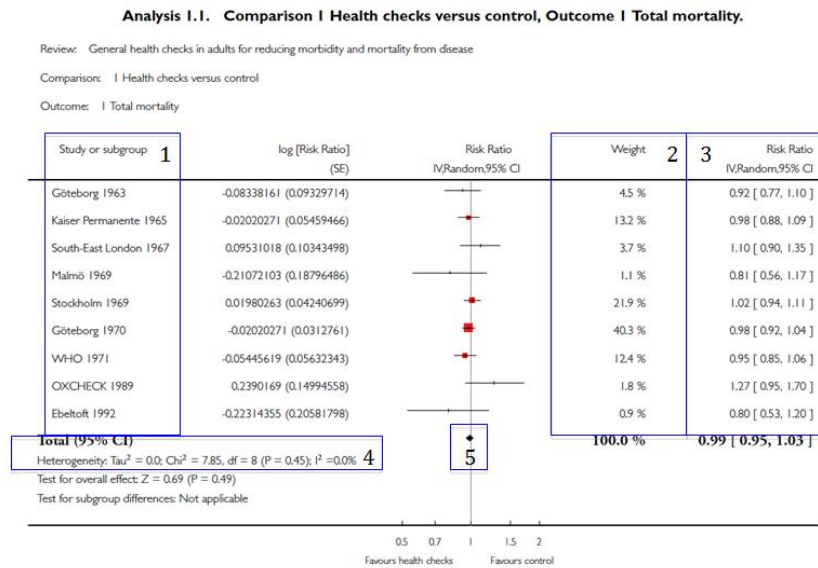
Actividad 5.3

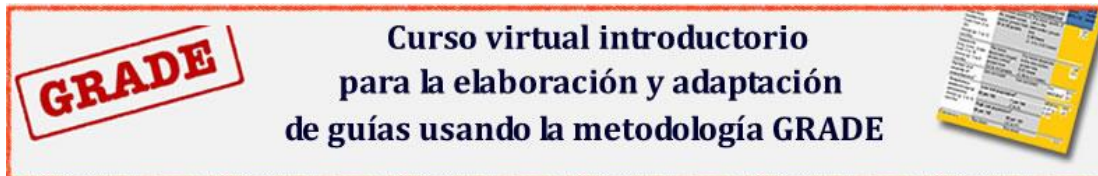
A continuación se presenta una figura de un meta-análisis extraído de una revisión sistemática Cochrane titulada “General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease” (2013)

Identifique a qué corresponde cada uno de los elementos señalados:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Finalmente suba las respuestas en la sección “Tareas 5.3” en un documento de texto.





9. ¿Cuáles son las principales fuentes de sesgo en las revisiones sistemáticas?

- Sesgo de publicación:

Las revisiones sistemáticas requieren de una búsqueda exhaustiva de la evidencia publicada y no publicada (literatura gris) que pueda responder a la pregunta de investigación que suscita la revisión. Cuando los autores no son capaces de incluir toda la evidencia disponible, se obtiene un estimador sesgado del efecto de tratamiento que se pretende establecer. Usualmente, los estudios más fáciles de detectar son aquellos que muestran resultados positivos, publicados en idioma inglés, o financiados por la industria. Esta situación tiende a la sobre-estimación del efecto de tratamiento introduciendo sesgo en el meta-análisis. Una de las medidas más importantes para minimizar el efecto de este tipo de sesgo es realizar todos los esfuerzos necesarios para reducir la posibilidad de haber pasado por alto algún estudio durante el proceso de búsqueda en la literatura (Para más detalles sobre el sesgo de publicación, ver Unidad 8)

- Sesgo de selección:


Las revisiones sistemáticas siguen una metodología reproducible. Se asume de la sistematización de sus métodos que si distintas personas conducen la misma revisión, al mismo tiempo, con los mismos criterios de selección, los resultados debieran ser similares. Existe, sin embargo, la posibilidad de que por alguna razón, los autores de una revisión realicen una inclusión y evaluación selectiva de estudios, basados en criterios subjetivos, a veces, convenientes, que originan diferencias en los resultados esperados de la revisión, desviándolos de la verdad. Así, estos pueden estar sesgados a favor de mostrar una intervención más efectiva de lo que realmente es. Cuando esto ocurre, se pone de manifiesto el sesgo de publicación. Para reducir al mínimo la posibilidad de este tipo de sesgo, los autores deben explicitar, a priori, los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, y los métodos que se utilizarán para la valoración de su riesgo de sesgo. Otra medida relevante es la utilización de dos revisores, trabajando en forma independiente en cada una de las fases de la revisión en que sea necesario realizar un juicio de por medio (selección de los artículos, evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos)

10. ¿Qué herramientas se encuentran disponibles para la evaluación del riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas?

En la actualidad existe un instrumento específicamente diseñado para la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas. El instrumento AMSTAR(21), ha sido validado y demuestra un grado aceptable de

GRADE

**Curso virtual introductorio
para la elaboración y adaptación
de guías usando la metodología GRADE**



confiabilidad. Se compone de 11 preguntas cuyas respuestas pueden ser: Si, No, No se puede dar respuesta, y No aplicable. Si bien al final de su aplicación no es posible obtener un estimado único de calidad metodológica, la comparación del valor de preguntas con respuestas afirmativas (Si), respecto del total, da una idea de la calidad de la revisión (ver instrumento AMSTAR en el Apéndice 1).

Existe una lista de chequeo disponible en la literatura llamada PRISMA (22) (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses). PRISMA se enfoca específicamente en la forma en que los autores realizan el reporte de una revisión sistemática, sugiriendo qué puntos deberían ser descritos en el manuscrito a publicar. Por esta razón, no pretende ser una guía metodológica sobre cómo conducir una revisión ni permite la estimación de la calidad metodológica de la misma.



Lo invitamos a realizar la **Actividad 5.4** que lo encontrará en la sección de **Actividades** dentro del módulo actual.

GRADE

**Curso virtual introductorio
para la elaboración y adaptación
de guías usando la metodología GRADE**




1. Hulley SB, Newman TB, Cummings SR. Getting started: the anatomy and physiology of clinical research. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, editors. Designing clinical research. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 3-16.
2. International Clinical Trials Registry Platform. What is a clinical trial? : World Health Organization; 2013; Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>.
3. Jadad AR, Enkin MW. Randomized controlled trials: the basics. Randomized controlled trials: questions, answers and musings. Second ed: Blackwell Publishing; 2007. p. 1-11.
4. Piantadosi S. Clinical trials as experimental design. Clinical trials, a methodologic perspective. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Interscience; 2005. p. 127-66.
5. Fletcher RH, Fletcher SW. Risk: looking forward. In: Fletcher RH, Fletcher SW, editors. Clinical Epidemiology, The Essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 75-90.
6. Fletcher RH, Fletcher SW. Introduction. In: Fletcher RH, Fletcher SW, editors. Clinical Epidemiology, The Essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1-19.
7. Guyatt GH, Jaeschke R, Meade MO. Why study results mislead: bias and random error. In: Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook D, editors. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence based clinical practice. 2nd ed: McGraw Hill; 2008. p. 59-66.
8. deGoede B, Klitsie P, Hagen S, vanKempen B, Spronk S, Metselaar H, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. Br J Surg. 2012;3(10).
9. Fletcher RH, Fletcher SW. Prognosis. In: Fletcher RH, Fletcher SW, editors. Clinical Epidemiology, The Essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 105-24.
10. Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook D. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence based clinical practice. 2nd ed. Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook D, editors: McGraw Hill; 2008.
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ,

| | |
|--|--|
| | <p>Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i>. 1996 Feb;17(1):1-12.</p> <p>12. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration</i>; 2011.</p> <p>13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. <i>Bmj</i>. 2010;340(mar23 1):c869-c.</p> <p>14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. <i>J Clin Epidemiol</i>. 2008 Apr;61(4):344-9.</p> <p>15. Many reviews are systematic but some are more transparent and completely reported than others. <i>PLoS Med</i>. 2007 Mar;4(3):e147.</p> <p>16. Petticrew M. Systematic reviews from astronomy to zoology: myths and misconceptions. <i>Bmj</i>. 2001 Jan 13;322(7278):98-101.</p> <p>17. Levels of Evidence Working Group. Levels of evidence. <i>CEBM</i>; 2011; Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653.</p> <p>18. Letelier LM, Manriquez JJ, Rada G. [Systematic reviews and metaanalysis: are the best evidence?]. <i>Rev Med Chil</i>. 2005 Feb;133(2):246-9.</p> <p>19. Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. <i>Users' Guides to the Medical Literature: A manual for evidence-based clinical practice</i>. second ed: McGraw-Hill Companies Inc; 2008.</p> <p>20. Khan KS. <i>Systematic reviews to support evidence-based medicine</i>: Royal society of medicine press; 2007.</p> <p>21. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. <i>J Clin Epidemiol</i>. 2009 Oct;62(10):1013-20.</p> |
|--|--|

GRADE

**Curso virtual introductorio
para la elaboración y adaptación
de guías usando la metodología GRADE**



| | |
|--|--|
| | 22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. 2009 Oct;62(10):1006-12. |
|--|--|