

## ¿Cómo leer un artículo? Revisiones sistemáticas y meta-análisis

En esta entrega desarrollaremos la guía de lectura crítica para utilizar con los artículos de revisión. Es importante destacar algunos conceptos iniciales antes de comenzar con el proceso de evaluación. Inicialmente, debemos conocer y diferenciar lo que significa una revisión narrativa, una revisión sistemática y un meta-análisis. La *revisión narrativa* en una publicación *no sistemática*, no reproducible, que permite analizar los resultados de varios estudios *seleccionados por el autor a su juicio*, con la consiguiente subjetividad y posibles sesgos introducidos en los estudios revisados. Es por ello que esta entrega está dedicada específicamente a las revisiones sistemáticas y meta-análisis.

A diferencia de los llamados estudios *primarios*, que son estudios que se realizan sobre los pacientes, las revisiones se denominan estudios *secundarios*, ya que no investigan directamente sobre pacientes, sino que revisan artículos primarios.

Las *revisiones sistemáticas* de la literatura son cada vez más habituales, y los aspectos abarcados incluyen no solo problemas terapéuticos, sino también de diagnóstico, causalidad, o pronóstico. En general el término "revisión sistemática" o "meta-análisis" es utilizado en forma indistinta; pero en forma más estricta debemos utilizar el término revisión sistemática cuando los investigadores deciden (a partir de una determinada pregunta a estudiar) seleccionar un conjunto de estudios primarios, realizan una valoración crítica de los mismos y desarrollan una síntesis y conclusión. La diferencia con los *meta-análisis* es que estos últimos utilizan *métodos cuantitativos* para combinar los resultados de varios estudios y se obtiene un *resultado global* o *sumario* que posee mayor valor estadístico. En ambos, se requiere de un enfoque sistemático y una explícita descripción de los métodos, para permitir que los lectores evalúen la validez de los resultados. Recordemos también que los meta-análisis son Grado I en cuanto a la calidad de la Evidencia\*.

### Revisión sistemática

Permite a través de una revisión completa y sistemática de la literatura calificar los estudios y determinar cuál es la evidencia disponible sobre un tema determinado.

### Meta-análisis

Revisión sistemática que se caracteriza porque utiliza métodos estadísticos que combinan el resultado de diferentes estudios en una medida global.

Luego de la pregunta, realizamos la búsqueda y encontramos un artículo de revisión que nos interesa; el siguiente paso consiste en distinguir si esta revisión es "buena" y si me pueden ser útiles sus resultados. Para esto podemos plantearnos las preguntas clave que utilizamos para los trabajos originales: ¿Son válidos los resultados?, si es así ¿Cuáles son los resultados? y ¿Son aplicables los resultados a mis pacientes?

Pasemos entonces a la guía de lectura crítica para una revisión. (Tabla 1) Se desarrollará la guía desde la perspectiva de un médico que debe tomar una decisión en la asistencia de un paciente:

Tabla 1

<b>¿SON VALIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?</b>
<b>A) CRITERIOS PRIMARIOS</b> ¿La revisión trata de un tema general o un problema específico? ¿Fueron apropiados los criterios utilizados para la inclusión de los artículos a seleccionar?
<b>B) CRITERIOS SECUNDARIOS</b> ¿Es probable que los autores se pasaran por alto estudios relevantes importantes? ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos? ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios? ¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio?
<b>C) ¿CUALES SON LOS RESULTADOS?</b> ¿Cuáles son los resultados globales de la revisión en su conjunto? ¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados?
<b>D) ¿PUEDEN APLICARSE LOS RESULTADOS EN LA ASISTENCIA DE MIS PACIENTES Y/O MI PRÁCTICA?</b> ¿Se consideraron todos los resultados clínicamente importantes? ¿Los beneficios compensan los inconvenientes y/o los costos?

Utilizando los dos criterios de validez (A y B) tendremos un desarrollo adecuado para decidir si la revisión es "buena" y le podemos creer.

### ¿SON VALIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

#### A) CRITERIOS PRIMARIOS

#### ¿La revisión trata de un tema general o un problema específico?

En general el problema que aborda la revisión debe estar indicado en el título o en el resumen y de esta manera podremos saber si la pregunta que se formularon los autores tiene relación con la asistencia de mis pacientes. Los problemas están planteados en términos de una relación entre el paciente, una exposición (tratamiento, diagnóstico, factor de riesgo, etc) y un resultado de interés.

Si el problema principal que aborda la revisión no está claro, probablemente sea mejor pasar a otro artículo.

#### ¿Fueron apropiados los criterios utilizados para la inclusión de los artículos a seleccionar?

Es necesario conocer los criterios que los investigadores utilizaron para seleccionar los trabajos. Estos criterios deben especificar pacientes, exposiciones y resultados; y también los criterios utilizados para seleccionar los estudios. Estos criterios deben ser similares a los criterios de validez interna (criterios primarios) de los artículos originales, que ya han sido vistos en las entregas previas de la presente sección "Cómo leer un artículo".

Recordemos por ejemplo los criterios primarios para los artículos de tratamiento:

¿Fue aleatorizada la asignación de los pacientes?

¿Se tuvieron en cuenta todos los pacientes al momento del análisis (intención de tratar)?

✖ Para trabajos de diagnóstico

¿Se llevó a cabo una comparación ciega, independiente, con un test de referencia?

¿Fueron incluidos en la muestra un espectro adecuado de pacientes a los que en la práctica se aplicará el examen diagnóstico?

¿Se aplicó el test de referencia a todos los pacientes?

En relación a los artículos incluidos en la revisión es importante establecer si existen diferencias de los pacientes, exposiciones y resultados entre los trabajos, pues esto puede conducir a conclusiones diferentes en revisiones que parecen abordar el mismo problema. Es preciso asegurarse que los criterios para seleccionar los estudios correspondan al problema que determinó el artículo original. Por ejemplo, los criterios son diferentes para una revisión de tratamiento hipocolesterolemiante si la estrategia es de prevención primaria o si es de prevención secundaria (son distintas poblaciones de pacientes).

## B) CRITERIOS SECUNDARIOS

**¿Es probable que los autores se pasaran por alto estudios relevantes importantes?**

Los autores deben llevar a cabo una búsqueda completa y exhaustiva de los artículos que deben cumplir los criterios de inclusión determinados. La búsqueda debe incluir la utilización de bases de datos electrónicas, donde se encuentran indexados los trabajos publicados (Medline, Embase, Lilacs), verificación de la bibliografía de los artículos recuperados, contacto personal con expertos en el tema y referencias de reuniones, simposios o congresos científicos.

Es preciso que los autores de la revisión utilicen los contactos personales para poder identificar aquellos estudios publicados que pudieron pasarse por alto (por ejemplo estudios en prensa o todavía no indexados) y también estudios no publicados en la literatura biomédica.

En este punto es importante recordar el sesgo de publicación \*, ya que la omisión de estudios no publicados hace que la revisión pueda sobrestimar la eficacia o los efectos adversos. Esto se debe a que los estudios "negativos" (los que no observan diferencias entre la droga activa y el grupo control) no suelen ser publicados, y por ende es más difícil que se incluyan en las revisiones sistemáticas.

Los autores deben obtener informes completos por escrito para valorar la validez de los estudios publicados y no publicados; y existen técnicas estadísticas para explorar la posibilidad de un sesgo de publicación.

**¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?**

Es importante conocer si los artículos son de buena calidad, y la revisión de expertos no garantiza la validez de la investigación publicada; por eso es esencial considerar la validez de la investigación incluida en las revisiones utilizando las guías de los artículos originales.

Las diferencias en los métodos de los estudios pueden explicar importantes diferencias entre los resultados. Resultados consistentes son menos convincentes si proceden de estudios débiles que si lo hacen de estudios sólidos.

Para considerar creíbles los resultados de una revisión es preciso verificar que los autores utilizaron criterios similares a los utilizados para decidir la credibilidad de los estudios primarios (ver entregas anteriores de Evidencia "Como leer un artículo")

**¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?**

Ya hemos mencionado que los autores de la revisión son quienes deciden la inclusión y definen la validez y extracción de datos de los estudios que se incluyen. Este proceso está sujeto a errores, por lo tanto, aunque es controvertido el número adecuado, se sugiere que participen dos o más revisores en cada decisión a fin de proteger de los errores. De existir buen acuerdo entre los revisores, podemos estar seguros de los resultados de la revisión.

**¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio?**

Es posible que al combinar diferentes estudios se encuentren diferencias entre los pacientes, las exposiciones, o los métodos de la investigación entre un estudio y otro. Por lo tanto como lectores debemos evaluar si estos factores son tan diferentes que no tiene sentido combinar los resultados (recordemos que en un meta-análisis se obtiene una medida sumaria).

Una forma de hacerlo es evaluar si los resultados observados en los distintos estudios parecen estar midiendo el mismo efecto. Estos análisis se denominan "pruebas o test de homogeneidad". Lo que nos estamos preguntando es si los todos los estudios parecen medir la misma magnitud del efecto.

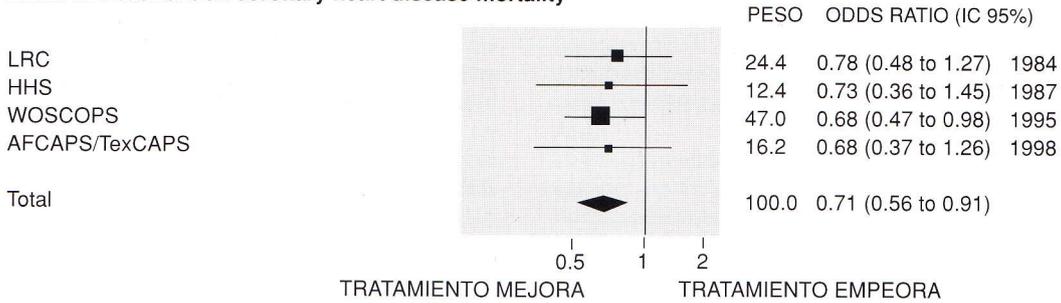
Si estas pruebas son significativas, sugieren que las diferencias en los pacientes, exposiciones, diseño de los estudios son muy distintos, por lo que no deberían combinarse para llegar a un resultado común. Aún cuando existan diferencias entre los resultados de los estudios, la medida sumaria de los mejores estudios disponibles es lo que tenemos como la mejor estimación.

## C) ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

**¿Cuáles son los resultados globales de la revisión en su conjunto?**

En las revisiones se recogen datos procedentes de diferentes estudios que deben sumarse, y para esto se utilizan métodos cuantitativos. La simple comparación del número de estudios positivos con el número de los negativos no es una forma adecuada de expresar los resultados. De esta manera en forma errónea otorgamos el mismo valor a estudios con muchos pacientes que a los más pequeños. Debido a que se requiere de una medida sumaria que representa un promedio ponderado de los resultados de los trabajos individuales, los meta-análisis valoran los estudios de acuerdo con su tamaño, otorgando a los de mayor tamaño una valoración mayor. También los estudios reciben una valoración según su calidad en el análisis primario. Esto es de utilidad para el llamado "análisis de sensibilidad", en el cual se calculan los resultados sin tomar en cuenta los peores estudios, y se ve qué pasa con los mismos, (si se mantienen las mismas conclusiones).

En las revisiones los resultados globales deben ser evaluados de la misma manera que se interpretan los resultados de los estudios primarios. Sea cual fuere el método de análisis, debemos buscar siempre una medida sumaria (NNT, Odds Ratio, Riesgo Relativo, etc). Por ejemplo en las revisiones de tratamiento, etiología y pronóstico los resultados se expresan en odds ratio (expuestos/no expuestos). En forma gráfica (Fig 1) el resultado global se indica, en general, como un rombo cuyo tamaño intenta expresar la sumatoria ponderada de todos los estudios. La línea vertical expresa la nulidad, o el no efecto ( $OR = 1$ ), y las líneas horizontales expresan los intervalos de confianza. En la figura puede observarse también el peso o valor (en porcentaje) para cada estudio.

**Effect of treatment on coronary heart disease mortality**

1. Aquí se ejemplifica el efecto de los hipolipemiantes (comparados con placebo) en el odds de muerte por enfermedad coronaria. LRC=Lipid Research Clinic primary prevention trial; HHS=Helsinki heart study; WOSCOPS=west of Scotland coronary prevention study; AFCAPS/TexCAPS=air force/Texas coronary prevention study. Modificado de BMJ 2000; 321:1-5.

Así, en la figura vemos que todos los estudios (cuadrados) indican una reducción de cerca del 30% a 40% de mortalidad coronaria (OR 0.6-0.7), pero al tocar el intervalo de confianza la línea vertical del "no efecto", cada estudio individualmente no logra mostrar una reducción significativa del riesgo. En cambio, combinando todos los estudios (rombo), se observa que la reducción es del 30% (OR 0.7), pero todo el intervalo de confianza se encuentra dentro de la zona de beneficio. Entonces puedo concluir con precisión que los hipolipemiantes reducen la muerte por enfermedad coronaria.

**¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados?**

Recordemos nuevamente que las revisiones, además de expresar los resultados en una medida global, deben estimar un intervalo de confianza (IC)\* en torno a dicho resultado a modo de variación de los valores. Cuanto más angosto sea el mismo, mayor es la precisión de los resultados.

**D) ¿PUEDEN APLICARSE LOS RESULTADOS EN LA ASISTENCIA DE MIS PACIENTES Y/O MI PRÁCTICA?****¿Se consideraron todos los resultados clínicamente importantes?**

El hecho de que la revisión incluya numerosos estudios determina que los resultados proceden de un amplio espectro de pacientes y si los resultados son consistentes se aplican entonces a una amplia variedad de pacientes. Pero a pesar de esto pueden plantearse dudas acerca de la aplicabilidad ya que el paciente o el problema, que desencadenó la pregunta y determinó que buscáramos la revisión, puede ser más viejo o más joven que los que se incluyeron en cada uno de los estudios sumariados.

Aquí se plantea el problema de los llamados análisis de subgrupos. Se denomina subgrupo cuando uno evalúa el efecto no en todos los pacientes incluidos, sino en distintos subgrupos (por ejemplo, ¿es el efecto diferente entre hombres y mujeres; o entre mayores y menores de 65 años? Los criterios que deben considerarse para "creerle" a una diferencia entre subgrupos es que haya existido una hipótesis de tal diferencia formulada antes del inicio del estudio y que fuera una de las hipótesis probadas; que exista consistencia a través de los estudios; y que exista evidencia que respalde esa diferencia. Si estos criterios no se cumplen deberá considerarse de poca credibilidad al análisis de subgrupo.

**¿Los beneficios compensan los inconvenientes y/o los costos?**

Como ya hemos expresado en otras guías de lectura crítica, al tomar una decisión clínica debemos siempre analizar los posibles riesgos y beneficios. Si la revisión trata acerca de una intervención terapéutica o preventiva, deberemos informar a nuestros pacientes acerca de los riesgos y beneficios. Un artículo válido de revisión nos ofrece el mejor grado de evidencia para tomar una decisión pero los resultados deberán considerarse siempre en el contexto adecuado.

A modo de resumen podemos decir que los meta-análisis permiten:

- ✖ Tener más capacidad de detectar los efectos del tema de interés.
- ✖ Mejorar la precisión de las estimaciones
- ✖ Resolver (a veces) incertidumbres cuando se reportan discrepancias
- ✖ Investigar variaciones en diferentes subgrupos

Y tienen las siguientes limitaciones:

- ✖ La calidad está limitada por la calidad de los estudios individuales
- ✖ Pueden variar sus resultados frente a algunas decisiones metodológicas en su realización
- ✖ Los resultados pueden reflejar sesgos de publicación
- ✖ La interpretación de los resultados en caso de heterogeneidad es controvertida

\* Ver glosario.

**Dra. Nora Gimpel**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires

**Bibliografía sugerida**

Sackett, Richardson, Rosenberg & Haynes: Evidence- Based Medicine; How to practice and teach EBM. London Churchill Livingstone, 1997  
 Guías para usuarios de la literatura médica. Cómo utilizar una revisión de conjunto. JAMA 1994;272:1367-1371 (JAMA en español)  
 Cochrane Library <http://www.cochrane.co.uk>