

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Departamento de Estadística

Máster en Análisis Avanzado de Datos Multivariantes

Trabajo Fin de Máster

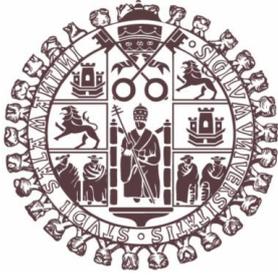
MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y META-ANÁLISIS

UNA APROXIMACIÓN CONCEPTUAL, HISTÓRICA
Y METODOLÓGICA

HELENA MARTÍN RODERO

TUTORA: M^a PURIFICACIÓN GALINDO VILLARDÓN

2011



Dpto. de Estadística

Universidad de Salamanca

DRA. M^a PURIFICACIÓN GALINDO VILLARDÓN

Profesora Titular del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca

CERTIFICA que **D.^a Helena Martín Rodero** ha realizado en la Universidad de Salamanca, bajo su dirección, el trabajo que para optar título de Máster en Análisis Avanzado de Datos Multivariantes presenta con el título ***Medicina Basada en la Evidencia y Meta-análisis: una aproximación conceptual, histórica y metodológica***, autorizando expresamente su lectura y defensa.

Y para que conste, firma el presente certificado en Salamanca a 20 de septiembre de 2011.

M^a Purificación Galindo Villardón

Agradecimientos

A la Dra. M^a Purificación Galindo por su dirección en el presente trabajo, por su ayuda a lo largo del curso, por su apoyo constante, dedicación, entusiasmo y por confiar en mí más que yo misma, por hacerme comprender que nada es trivial y todo es posible y, sobre todo por su amistad.

Quiero expresar mi agradecimiento también al resto de profesores del departamento, José Luis, Inmaculada, Ana, Ma. José, Javier, Carmelo, Santiago, Antonio, Puri, Mercedes, Carmen y Rosa.

Y a todos mis compañeros de Máster, especialmente a Adrián, Nuria y Cristina.

A todos, ¡Gracias!

Resumen

El crecimiento exponencial de la literatura médica, el uso cada vez más extendido de las tecnologías de la comunicación y de la información, junto con la dispersión de la literatura científica y la variable calidad de la misma dificulta al investigador, al médico y al profesional sanitario el acceso a la información relevante, impidiéndole mantenerse al día, pudiendo afectar este hecho a la toma de decisiones. La Medicina Basada en la Evidencia (MBE), consecuencia de la revolución científico-técnica de los años 70, propone la utilización consciente de la mejor información (*the best evidence*) para la toma de decisiones sobre la atención a cada paciente individual, contribuyendo de esta manera a aliviar esta situación. Los principios esenciales de esta corriente han penetrado en la práctica clínica, y se han extendido a ámbitos más amplios de la atención asistencial y de la gestión sanitaria. En este contexto las revisiones de la literatura científica han adquirido una importancia fundamental ya que ayudan a mitigar la sobrecarga informativa del profesional sanitario sintetizando en un único documento los datos procedentes de diversos estudios individuales. Las revisiones sistemáticas constituyen la esencia de las mejores evidencias científicas.

El presente trabajo propone un acercamiento conceptual, histórico y metodológico a la MBE, así como al nuevo marco metodológico que subyace en su implementación y desarrollo y que abarca tanto la identificación y recuperación de los estudios primarios como el análisis y combinación de sus resultados mediante técnicas estadísticas meta-analíticas.

Palabras Claves: Literatura Médica, Medicina Basada en la Evidencia, Estadística, Revisiones Sistemáticas, Meta-análisis.

Abstract

The exponential growth of the medical literature, the increasingly widespread use of communication technologies and information, along with the dispersion of the scientific literature and the variable quality makes it difficult for the researcher, the doctor or the healthcare professional to access to relevant information, preventing him from keeping up and affecting his decision-making. The Evidence-based Medicine (EBM), a result of the scientific-technical revolution of the 70's, which proposes the conscious use of the best information (*the best evidence*) before making decisions about individual patient care, contributes to alleviate this situation. The essential principles of this movement have entered clinical practice, spreading to other spheres of care and health

management. In this context the scientific literature reviews have become increasingly important, helping to alleviate the information overload of health professionals by summarizing in a single document data from different individual studies. Systematic reviews constitute the core of the best scientific evidence

This paper proposes a conceptual, historical and methodological approach to EBM, as well as to the new methodological framework underlying its implementation and development. This framework encompasses both the identification and retrieval of primary studies together with the analysis and combination of the results through the use of statistic meta-analytic techniques.

Keywords: Medical Literature, Evidence-based Medicine, Statistics, Systematic Reviews, Meta-analysis

Índice de Contenidos

1. Justificación.....	10
2. Objetivos.....	11
3. Marco teórico.....	12
3.1. Conocimiento científico y comunicación de la ciencia.....	12
3.2. Investigación cualitativa vs. Investigación cuantitativa.....	16
3.3. Estadística en Medicina.....	19
4. Medicina Basada en la Evidencia.....	22
4.1. Orígenes y antecedentes.....	25
4.2. Jerarquía de la Evidencia.....	30
4.3. Etapas y fases.....	37
4.4. Fuentes para la búsqueda de la evidencia.....	52
5. Revisiones sistemáticas y Meta-análisis.....	68
5.1. Revisiones sistemáticas.....	68
5.2. Meta-análisis.....	74
5.2.1. Definición.....	74
5.2.2. Orígenes y antecedentes.....	74
5.2.3. Meta-análisis en Medicina.....	77
5.2.4. Etapas o fases.....	82
5.2.4.1. Formulación del problema.....	83
5.2.4.2. Búsqueda de la literatura.....	84

5.2.4.3. Codificación de los estudios.....	98
5.2.4.4. Medidas de los resultados.....	99
5.2.4.5. Análisis de los resultados.....	102
5.2.5. Limitaciones del meta-análisis.....	104
5.2.6. Representaciones gráficas.....	105
5.2.7. Software para meta-análisis.....	112
6. Conclusiones.....	114
7. Bibliografía.....	116

Índice de tablas

Tabla 1. Investigación cualitativa vs. Investigación cuantitativa.....	18
Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los métodos cualitativos-cuantitativos....	18
Tabla 3. Niveles de evidencia científica (AHQR).....	31
Tabla 4. Grados de recomendación (AHQR).....	32
Tabla 5. Niveles de evidencia SIGN.....	33
Tabla 6. Grados de recomendación SIGN.....	33
Tabla 7. Niveles de Evidencia y grados de recomendación (CEBM).....	34
Tabla 8. Niveles de Evidencia - 2011 (OCEBM).....	35
Tabla 9. Tipos de estudio.....	38
Tabla 10. Principales tipos de estudio.....	39
Tabla 11. Metodología PICO.....	40
Tabla 12. Cálculo de sensibilidad, especificidad, precisión y exactitud.....	47

Tabla 13. Filtros de búsqueda de estudios sobre intervenciones terapéuticas.....	49
Tabla 14. Filtros de búsqueda de estudios sobre diagnóstico.....	50
Tabla 15. Filtros de búsqueda para estudios etiológicos.....	50
Tabla 16. Filtros de búsqueda para estudios sobre prognosis.....	51
Tabla 17. Filtros de búsqueda de guías de predicción clínica.....	51
Tabla 18. Estrategia de búsqueda de <i>Ensayos Clínicos</i> en PubMed.....	55
Tabla 19. Revisiones narrativas vs. Revisiones sistemáticas.....	69
Tabla 20. Tipos de revisiones según Sackett.	71
Tabla 21. Cronología del desarrollo y uso del meta-análisis.....	75
Tabla 22. Interpretación del coeficiente Kappa.....	89
Tabla 23. Checklist – CONSORT 2010.....	94
Tabla 24. Instrumentos de evaluación metodológica de los estudios.....	97
Tabla 25. Métodos estadísticos en meta-análisis.....	103
Tabla 26. Software para Meta-análisis.....	113

Índice de figuras

Figura 1. Comunicación de la Ciencia.....	15
Figura 2. Página de resultados de Google Scholar.....	22
Figura 3. The EBM Triad – The Florida State University	24
Figura 4. Evolución de la MBE en la base de datos MEDLINE/PubMed.....	29
Figura 5. Estrategia PICOT.....	40
Figura 6. Jerarquía de la evidencia. Modelo “5S”.....	42
Figura 7. Jerarquía de la evidencia. Modelo “6S”.....	43
Figura 8. Página principal de PIER.....	44

Figura 9. Página inicial de PubMed.....	48
Figura 10. PubMed Clinical Queries.....	48
Figura 11. Tipos de revisiones.....	72
Figura 12. N° de publicaciones sobre meta-análisis en PubMed (1977-2010).....	79
Figura 13. Gráfico comparativo del porcentaje de publicaciones de Meta-análisis y Medicina Basada en la Evidencia en la base de datos PubMed (1977-2010).....	80
Figura 14. N° de publicaciones sobre Meta-análisis en PubMed según Estrategia II (1920-2009).....	81
Figura 15. Población objetivo y población accesible en un meta-análisis.....	85
Figura 16. Selección de los estudios – Diagrama de flujo.....	88
Figura 17. Diagrama de flujo – CONSORT 2010.....	95
Figura 18. Gráfico de Forest.....	105
Figura 19. Gráfico de l'Abbé.....	107
Figura 20. Gráfico de l'Abbé.....	107
Figura 21. Gráfico de Oldham.....	108
Figura 22. Gráfico de metarregresión.....	109
Figura 23. Diagrama radial o de Galbraith.....	109
Figura 24. Gráfico de sensibilidad.....	110
Figura 25. <i>Funnel Plot</i> o gráfico de embudo. Sin sesgo de publicación.....	111
Figura 26. <i>Funnel Plot</i> o gráfico de embudo. Con sesgo de publicación.....	112

1. Justificación

El presente trabajo se enmarca dentro del módulo *Trabajo Fin de Máster* como requisito final a los estudios de postgrado en Análisis Avanzado de Datos Multivariantes realizados en la Universidad de Salamanca.

El interés por el tema del estudio surge al observar el número creciente de estudios de revisiones sistemáticas y meta-análisis en la literatura médica y biomédica, la diferente calidad de los mismos y el auge del movimiento denominado “Medicina Basada en la Evidencia”.

El trabajo parte de una revisión de los conceptos, de la metodología sobre la MBE y de la utilidad del meta-análisis como herramienta metodológica en el desarrollo de esta nueva corriente de pensamiento iniciada a mediados de los años 80. Trata de enriquecer esta puesta al día mediante la revisión de la literatura existente.

La estructura del trabajo es la siguiente: en primer lugar se lleva a cabo una aproximación teórica a los procesos de investigación, comunicación y transferencia del conocimiento científico. En segundo lugar se analiza la utilización del método científico en medicina, reflexionando sobre el estado evaluativo de la ciencia y sobre los métodos inductivo y deductivo como aproximación a la investigación cuantitativa y cualitativa. Por último se revisa la importancia y generalización del uso de los métodos estadísticos en medicina.

Los capítulos siguientes contienen la parte central del trabajo. Así el capítulo cuarto aborda uno de los temas nucleares del trabajo: los orígenes, principios y evolución de la Medicina Basada en la Evidencia. Se presta especial atención a la identificación de fuentes de información, esenciales tanto para la búsqueda de la evidencia científica como para la realización de revisiones sistemáticas.

El capítulo cinco se centra en las revisiones sistemáticas, cualitativas y cuantitativas. Se analizan sus características esenciales y la diferencia entre éstas y las revisiones narrativas convencionales. Se enfatiza en el papel de las revisiones sistemáticas y, fundamentalmente, en el del meta-análisis como parte esencial del movimiento de la Medicina Basada en la Evidencia.

El estudio se completa con la presentación de las conclusiones y la bibliografía utilizada.

2. Objetivos

Las revisiones sistemáticas y las técnicas meta-analíticas constituyen una metodología esencial para la integración de toda la información disponible, indispensable hoy en día, para la toma de decisiones en cualquier campo de la actividad científica. El objetivo de este trabajo es determinar si la utilización creciente de esta metodología meta-analítica en medicina puede ser explicada por el desarrollo, cada vez mayor, de la corriente de la medicina basada en la evidencia, y por la adopción de estas técnicas por los Servicios de Salud y las Agencias de Evaluación de las Tecnologías sanitarias.

Entre los objetivos secundarios:

- Revisar los principios esenciales de la medicina basada en la evidencia.
- Explorar el grado de implementación de las revisiones sistemáticas y de los métodos meta-analíticos en la práctica médica y asistencial.
- Analizar el uso de estos métodos en estas áreas de aplicación.

3. Marco teórico

3.1. Conocimiento científico y comunicación de la ciencia

La Medicina es una disciplina científica al igual que un arte. Etimológicamente el término procede del latín *medicina*, y, según recoge el Diccionario de la Real Academia de la Lengua en su 22^a edición, «es la ciencia y arte de prever y curar las enfermedades del cuerpo humano».

Así pues, el objetivo general de la medicina es prevenir, diagnosticar, pronosticar y curar las enfermedades. Cañedo Andalia señala que «como ciencia, aplica el método científico para conocer y transformar su objeto de estudio: la salud del hombre y de la población y como arte, requiere de la habilidad, la sensibilidad, el virtuosismo y la maestría del ejecutante para utilizar las tecnologías médico-sanitarias existentes en bien del individuo» (1).

La ciencia se basa en la aportación de los hallazgos y descubrimientos precedentes y en su integración en un conjunto de conocimientos compartidos por los científicos y que constituye su paradigma. Pero además la ciencia se basa en la comunicación y difusión de los resultados. No se puede concebir la ciencia sin que haya comunicación y transmisión de conocimientos.

Ziman señala que una de las características propias del conocimiento científico es que debe ser público y consensado (2).

Como afirma Bunge «La ciencia debe ser comunicable; si un cuerpo de conocimiento no es comunicable, entonces por definición no es científico. La comunicabilidad es posible gracias a la precisión; y ésta es a su vez una condición necesaria para la verificación de los datos empíricos y de las hipótesis científicas» (3).

La necesidad de hacer público el conocimiento científico se formaliza con la Revolución Científica en el siglo XVII y se mantiene hasta el momento actual, debido, entre otros factores, a la progresiva institucionalización y profesionalización de la ciencia, especialmente desde mediados del siglo XIX.

Un hecho universalmente aceptado es, sin duda, que la invención de la imprenta en la segunda mitad del siglo XV supuso un paso de gigante en la difusión del conocimiento científico a gran escala y una condición necesaria para el nacimiento de la ciencia moderna. La Revolución científica del XVII tuvo como consecuencia la creación de las

primeras sociedades científicas, la *Royal Society* de Londres y la *Academie Royal des Sciences* de Paris que fueron el germen de la publicación científica. En la segunda mitad del siglo XVII aparecen el *Journal des Sçavans* (1665) y los *Philosophical Transactions* de la Royal Society (1666). En este tiempo los científicos sienten la necesidad de publicar sus descubrimientos y hallazgos; dos parecen ser los motivos principales, por un lado el deseo de reconocimiento y por otro la preservación de la autoría (4).

Las revistas científicas se constituyeron así en el vehículo perfecto para la comunicación de los nuevos avances científicos, quedando asegurada la calidad de lo publicado a través de un sistema de revisión por pares independiente.

Así pues, el documento científico por excelencia es el artículo publicado en una revista científica cuyo objetivo prioritario es comunicar y difundir los resultados de la investigación.

La UNESCO define el artículo científico como uno de los métodos inherentes al trabajo de la ciencia, cuya finalidad esencial es la de comunicar los resultados de investigaciones, ideas y debates de una manera clara, concisa y fidedigna (5). Si bien es cierto que el artículo científico ha sido y es el vehículo de transmisión del conocimiento científico por excelencia, no es el único canal por el que se establece la comunicación de la ciencia.

Junto a los llamados canales formales de comunicación científica: revistas científicas, libros, actas de congresos y otra literatura gris, existen otros canales, los llamados canales informales o no formales, dentro de los cuales se encontrarían las comunicaciones personales entre especialistas, los *preprints*, la correspondencia privada, las actas de reuniones científicas, conferencias, etc.

Este tipo de comunicación tiene importancia en todas las áreas de la actividad científica y en todos los estratos de la comunidad científica. Sin embargo, su peso y significado no son homogéneos (6).

Según López-Piñero y Terradas, la comunicación informal tiene unas características que le son propias (6). Para referirse a ellas De la Solla Price acuñó en 1961 el término “Nuevos colegios Invisibles”, que aludían al *Invisible College* que en el siglo XVII condujo a la fundación de la Royal Society. Con este término De la Solla Price quería describir las relaciones informales que se establecían entre científicos, al margen de las publicaciones científicas “oficiales” (7).

Unos años más tarde este mismo autor utilizaría ya sólo la expresión “colegios invisibles”. Término éste que da título a uno de los capítulos de su libro *Little Science, Big Science*, publicado el año 1963 (8).

La investigación en torno a los colegios invisibles gira alrededor de dos líneas. Una utiliza como método de estudio las redes de citas, la otra centra su análisis en los aspectos sociológicos (6). Esta última considera que los colegios invisibles se constituyen como auténticos grupos o redes sociales cuya estructura es esencial para la producción y comunicación de la ciencia. Son grupos que trabajan en el mismo campo científico y que se comunican entre ellos por medios informales distintos de las revistas comerciales. Uno de los máximos exponentes de esta corriente es Diane Crane con su libro *Invisible Colleges: Diffusion of Knowledge in Scientific Communities* (9).

En pleno siglo XXI, la organización y características de los colegios invisibles son fácilmente reconocibles en las comunidades y redes sociales científicas generadas en los entornos 2.0 de la web participativa (10).

Por lo tanto, al hablar de comunicación de la ciencia, debemos considerar no solamente la comunicación que se transmite a través de los canales formales, sino también la que tiene lugar a través de canales informales o no formales.

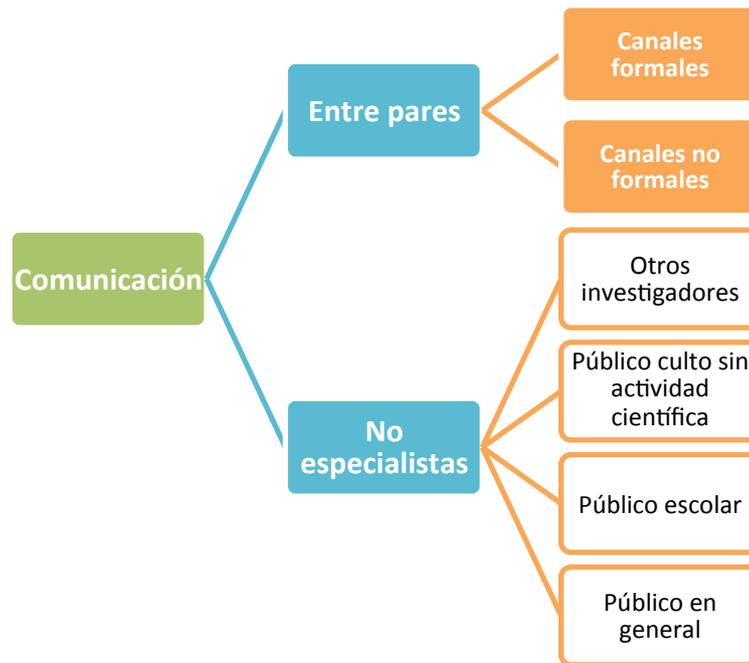


Figura 1. Comunicación de la Ciencia. Adaptada de González Gonzalo (2004) ⁽¹¹⁾

Así pues, el denominado sistema de publicación de la ciencia, constituye tan sólo una pequeña parte del proceso de comunicación científica, que respondería a tres objetivos concretos: divulgar los conocimientos científicos, proteger la propiedad intelectual y lograr el reconocimiento de los pares (12).

La información científica en general y la información científico-médica en particular han experimentado, y lo siguen haciendo en el momento actual, un crecimiento exponencial que hace muy difícil que investigadores y profesionales sanitarios que trabajan en escenarios y situaciones complejas, puedan reunir la información adecuada en el momento preciso para la toma de decisiones clínicas (13).

El exceso de información o sobrecarga informativa, acelerado sin duda por la aparición de Internet, ha producido lo que en la literatura se conoce por “infoxicación”, en inglés *information overload*. Este problema tiene, según señalan Ochoa Sangrador y González de Dios, una dimensión tanto cuantitativa como cualitativa: por un lado la dificultad de encontrar la documentación más pertinente, pese a la facilidad de acceso a la información que proporciona Internet, a las bases de datos bibliográficas y a las revistas biomédicas, y, por otro lado, la escasa preparación, en algunos casos, para interpretar la validez, relevancia y aplicabilidad de la documentación recuperada (14).

La Medicina Basada en la Evidencia, surgida a finales de 1980, intenta ofrecer estrategias, herramientas y oportunidades para minimizar el efecto de esta sobrecarga informativa en la toma de decisiones en la práctica médica.

3.2. Investigación cualitativa vs. Investigación cuantitativa

El objetivo de toda ciencia es adquirir, ampliar y crear conocimientos. Uno de los problemas más importantes a los que se enfrenta cualquier disciplina científica es aceptar como ciertos los conocimientos erróneos. El método más adecuado para conocer la realidad, extraer evidencias y a partir de ellas elaborar leyes generales y aplicarlas a ámbitos más amplios es sin duda el método científico (15). Éste se fundamenta en dos principios fundamentales. El primero de ellos es la reproducibilidad, es decir, la capacidad de repetir un determinado experimento, en cualquier lugar y por cualquier persona. Este pilar se basa, esencialmente, en la comunicación y publicidad de los resultados obtenidos. El segundo pilar es la 'falsabilidad', esto es, la capacidad de una teoría para someterse a todas las pruebas que pretendan mostrar su falsedad.

A lo largo de la Historia de la Ciencia han surgido diversas corrientes de pensamiento que han originado diferentes métodos en la búsqueda del conocimiento. Desde la segunda mitad del siglo XX estas corrientes se han reducido a dos enfoques principales: el método cuantitativo y el método cualitativo de la investigación.

Asociados con la investigación cualitativa se encuentran los métodos inductivos, mientras que los métodos deductivos están asociados frecuentemente con la investigación cuantitativa.

Los fundamentos de la metodología cuantitativa se encuentran en el positivismo aparecido en el primer tercio del siglo XIX, como reacción frente al empirismo.

Algunos de los científicos de esta época, dedicados al arte y ciencia de la medicina como Claude Bernard (1813-1878) plantearon la experimentación en medicina. A principios del siglo XX, se manifiesta el neopositivismo o positivismo lógico siendo una de las aportaciones más importantes la introducción a la teoría de las probabilidades; la clave del positivismo lógico consiste en contrastar hipótesis en el campo de lo probable y en caso de ser aceptadas y demostradas en circunstancias distintas, elaborar teorías generales. La estadística dispone de instrumentos cuantitativos suficientes para contrastar estas hipótesis y poder aceptarlas o rechazarlas con una

seguridad determinada. Por tanto la investigación cuantitativa es aquella en la que se recogen y analizan datos cuantitativos sobre variables.

La diferencia fundamental entre la metodología cuantitativa y cualitativa estriba en que la cuantitativa estudia la asociación o relación entre variables cuantitativas y/o cuantificadas y la cualitativa lo hace en contextos estructurales y situacionales. La investigación cualitativa trata pues de identificar la naturaleza de las realidades, su sistema de relaciones y su estructura dinámica mientras que la investigación cuantitativa trata de determinar la fuerza de asociación o correlación entre variables, la generalización y objetivación de los resultados a través de una muestra para hacer inferencia a una población de la cual procede la muestra. Tras el estudio de la asociación o correlación pretende, a su vez, hacer una inferencia causal que explique por qué las cosas suceden o no, de una manera determinada (16).

En general, los métodos cuantitativos son muy poderosos en términos de validez externa ya que con una muestra representativa de la población hacen inferencia a dicha población a partir de una muestra, con una convicción y exactitud definidas. La investigación cuantitativa, con los contrastes de hipótesis, no sólo admite la eliminación del papel del azar para descartar o rechazar una hipótesis, sino que permite cuantificar la relevancia clínica de un fenómeno, calculando la reducción relativa del riesgo y el número necesario de pacientes a tratar para evitar un incidente (16).

Tal y como señala Pita Fernández el empleo de ambos procedimientos, cuantitativos y cualitativos en una investigación, posiblemente ayudaría a corregir las divergencias propias de cada método, pero el hecho de que la metodología cuantitativa sea la más utilizada no es producto del azar sino de la evolución del método científico. En ese sentido, resulta fácil creer que la cuantificación incrementa y facilita la comprensión del universo que nos rodea (16).

Tabla 1. Investigación cualitativa vs. Investigación cuantitativa. Tomada de Pita Fernández (2002) ⁽¹⁶⁾

Investigación cualitativa	Investigación cuantitativa
Centrada en la fenomenología y comprensión	Basada en la inducción probabilística del positivismo lógico
Observación naturista sin control	Medición penetrante y controlada
Subjetiva	Objetiva
Inferencias de sus datos	Inferencias más allá de los datos
Exploratoria, inductiva y descriptiva	Confirmatoria, inferencial, deductiva
Orientada al proceso	Orientada al resultado
Datos "ricos y profundos"	Datos "sólidos y repetibles"
No generalizable	Generalizable
Holista	Particularista
Realidad dinámica	Realidad estática

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los métodos cualitativos-cuantitativos. Tomada de Pita Fernández (2002) ⁽¹⁶⁾

Métodos cualitativos	Métodos cuantitativos
Propensión a " <i>comunicarse con</i> " los sujetos del estudio	Propensión a " <i>servirse de</i> " los sujetos del estudio
Se limita a preguntar	Se limita a responder
Son fuertes en términos de validez interna, pero son débiles en validez externa, lo que encuentran no es generalizable a la población	Son débiles en términos de validez interna - casi nunca sabemos si miden lo que quieren medir-, pero son fuertes en validez externa, lo que encuentran es generalizable a la población
Preguntan a los cuantitativos: ¿Cuán particulares son los hallazgos?	Preguntan a los cualitativos: ¿Son generalizables tus hallazgos?

La investigación científica proporciona la base sobre la que los médicos deben apoyar la toma de decisiones. La utilización del método científico es parte integral del

paradigma de la medicina basada en la evidencia que postula que las decisiones médicas deben basarse en la mejor evidencia científica disponible (17).

3.3. Estadística en Medicina

*«La buena medicina clínica siempre mezclará el arte
de la incertidumbre con la ciencia de la probabilidad»*

(Sir William Osler, 1849-1919)

El creciente interés, dentro de la propia comunidad científica, en aplicar métodos estadísticos y matemáticos a la ciencia es un hecho. Cuantificar y evaluar la actividad de la ciencia, aunque sea una tarea compleja, es indispensable para medir el rendimiento científico de los investigadores y evaluar el progreso y la calidad de la investigación en los diversos campos de la ciencia.

En el ámbito concreto de la medicina se ha observado también un interés cada vez mayor por la aplicación de los principios y métodos estadísticos, no solamente para mejorar el proceso de investigación sino, sobre todo y fundamentalmente, para mejorar la práctica médica y asistencial. Así, por ejemplo en el ámbito de la Epidemiología, de la Salud Pública ó de la Medicina Basada en la Evidencia, los procedimientos estadísticos se han convertido en elementos indispensables para su desarrollo y aplicación.

¿Qué ha motivado el interés del médico y del profesional sanitario por la Estadística y cuál es la razón de que la Estadística tenga tanta importancia en el desarrollo de la medicina o en el de la práctica médica?

Tal y cómo señala Pérez Flórez, el hecho de que en medicina se dé un fenómeno característico como es la presencia continua de la variabilidad, propiedad inherente a los seres vivos, hace que la toma de decisiones se produzca siempre en un ambiente de incertidumbre y, como consecuencia, que la medicina sea en esencia una ciencia probabilística (18).

Bonfill, Gabriel y Cabello sostienen, por ejemplo, que «el mejor conocimiento para el diagnóstico provendrá de los indicadores probabilísticos derivados de los estudios de pruebas diagnósticas para obtener su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidades, etc.» (19).

Así, en la práctica clínica la presencia de variabilidad se manifiesta en todos y cada uno de los procedimientos o actividades médicas: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Las razones para explicar esta variabilidad pueden ser de distintos tipos: pueden depender de factores biológicos como la edad, el sexo, la constitución genética, etc., de factores ambientales como, por ejemplo, la dieta, el estrés, el esfuerzo, el estilo de vida, etc., del estado de salud de la población, niveles de morbilidad, mortalidad y factores de riesgo, o prevalencia de una determinada enfermedad, pueden depender también de las características del sistema sanitario como recursos humanos, financieros, etc., o incluso de las propias características de los médicos...

Por otra parte, no hay que olvidar que la práctica médica, está fundamentada en datos clínicos y en pruebas de laboratorio, que también presentan una gran variabilidad.

Estos factores, sin duda, explican la variabilidad de la práctica clínica, pero como apunta Gómez de la Cámara, no toda, pues todavía quedarían factores de variabilidad sin explicar. El origen del factor de variabilidad no explicable habría que buscarlo en la calidad de la evidencia científica que subyace a la toma de decisiones (20).

Los principios y métodos estadísticos van a permitir medir, describir y analizar la variabilidad en todas sus manifestaciones, apoyar la toma de decisiones clínicas en situación de incertidumbre y desarrollar herramientas e instrumentos que permitan la revisión sistemática de la bibliografía y la adopción de la evaluación crítica de la literatura científica, conducente a obtener los mejores resultados de la investigación clínica y su aplicación a la práctica médica.

La medicina basada en la evidencia se sustenta, en parte, en estos principios, y promueve la aplicación de la metodología estadística como herramienta metodológica para la toma de decisiones en la práctica asistencial y en la gestión sanitaria.

A pesar de la importancia reconocida del uso de los métodos estadísticos en medicina, en las publicaciones médicas y biomédicas se ha constatado el deficiente uso que se ha hecho del tratamiento estadístico. Hay muchos ejemplos en la literatura sobre el uso de la estadística en medicina y gran parte de ellos coinciden en que un alto porcentaje de los artículos originales revisados presentan errores importantes en la metodología estadística utilizada (21-26).

Las revistas y publicaciones médicas deben realizar un esfuerzo importante para elevar el nivel estadístico de los artículos publicados, rechazando aquellos manuscritos cuya metodología estadística sea deficiente.

A pesar de la crítica, se constata que las revistas médicas prestan cada vez más atención al tratamiento estadístico de los artículos originales. Prueba de ellos es que muchas de ellas se han ido sumando a los requisitos de uniformidad elaborados por el *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver). Recordemos que el esfuerzo ya se inició en la década de los 80, cuando una serie de publicaciones propusieron la conveniencia y la importancia de incluir los intervalos de confianza en los resultados de los estudios de investigación en medicina.

La aparición casi simultánea de diferentes artículos y editoriales en prestigiosas revistas médicas tuvo una importante repercusión (27-35). En el año 1988 las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors* incluyeron la recomendación de incluir los intervalos de confianza en las publicaciones médicas.

Algunas revistas empezaron en esa década, concretamente en los años 1987-1988, a incorporar, además, el resumen estructurado en los artículos originales (36) y otras como *JAMA* o el *British Medical Journal* comenzaron a incluir listas de comprobación adicional centrada exclusivamente en el análisis estadístico.

A pesar de los avances logrados, como afirma Condés (37) «todavía hoy se siguen observando muchos errores asociados a la búsqueda desesperada de un valor de p significativo. Con frecuencia, se publican estudios con resultados estadísticamente significativos en lugar de los de mayor relevancia».

4. La Medicina Basada en la Evidencia

Estamos en la era de la medicina basada en la evidencia (MBE), apuntan algunos autores (38), afirmación esta sin duda exagerada que, sin embargo, pone de manifiesto la popularidad del término, los avances de una nueva corriente de pensamiento y una nueva corriente metodológica en la toma de decisiones médicas y en la práctica clínica.

Una búsqueda simple del término *Evidence-based Medicine* en uno de los buscadores por excelencia, Google, arroja un total de 7.040.000 resultados. Aunque muy probablemente los resultados remitan a portales o sitios web generalistas y sólo una pequeña parte de la información obtenida sea información relevante relacionada con las metodologías y aplicaciones de la MBE. Si realizamos esa misma búsqueda en “Google Scholar”, buscador especializado en literatura académica y científica los resultados, aunque numerosos todavía, se reducen significativamente a 146.000 (ver Figura 2)

The image shows a screenshot of the Google Scholar search results page for the query "Evidence-Based Medicine". The search bar at the top shows the query and the number of results: "Resultados 1 - 10 de aproximadamente 146.000 (0)". Below the search bar, there are several search results listed, each with a title, author information, and a brief abstract. The results are:

- Evidence based medicine** by F Davidoff, B Haynes, D Sackett... - *Bmj*, 1995 - [bmj.com](#)
- Evidence-based medicine** by G Guyatt, J Cairns, D Churchill, D Cook... - *JAMA: The Journal of ...*, 1992 - *Am Med Assoc*
- Evidence based medicine** by DL Sackett, WMC Rosenberg, JAM Gray... - *BMJ: British Medical ...*, 1996 - [ncbi.nlm.nih.gov](#)
- Evidence-based medicine** by G Antes - *Der Internist*, 1998 - *Springer*
- Evidence based medicine: what it is and what it isn't** by DL Sackett, W Rosenberg, JA Gray, RB Haynes... - *Bmj*, 1996 - [bmj.com](#)

Figura 2. Página de resultados de Google Scholar

La literatura médica reciente está repleta de artículos que llevan los términos "basada en la evidencia" o "basada en pruebas" en sus títulos. Encontramos innumerables referencias en todos los campos y ámbitos relacionados con la salud. Así, por ejemplo, se habla de enfermería basada en la evidencia, fisioterapia basada en la evidencia, odontología basada en la evidencia o asistencia sanitaria basada en la evidencia. La influencia es tal que incluso periódicos "no científicos" tan prestigiosos como *The New York Times* dedican o han dedicado alguna de sus columnas a este movimiento (39).

El término "Medicina Basada en la Evidencia" (MBE) fue utilizado por primera vez en 1991 por Gordon Guyatt en un artículo publicado en el *ACP Journal Club* (40). Un año después, en 1992, se creó en Canadá el primer grupo de trabajo sobre MBE, el *Evidence Based Medicine Working Group*, al frente del cual se encontraba David Sackett, profesor de epidemiología de la Universidad de McMaster. Ese mismo año se publicaría en la revista JAMA (41) el artículo fundacional de la MBE, en el cual se propuso un cambio de paradigma para la práctica de la medicina.

De acuerdo al antiguo paradigma, los médicos deben resolver los problemas clínicos a los que se enfrentan reflexionando sobre su propia experiencia o sobre la lógica fisiopatológica, consultando un libro de texto o preguntando a expertos. Este paradigma confiere un elevado valor a la autoridad científica tradicional, y a menudo las respuestas tratan de encontrarse en lo publicado por expertos locales o internacionales (42).

El nuevo paradigma propugna la aplicación del método científico a la práctica médica. Es un intento de integrar la información procedente de la investigación en la práctica clínica.

David Sackett definió la MBE como la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia externa disponible procedente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva (41,43).

Posteriormente la MBE fue definida como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre los pacientes individuales.

«Evidence-based Medicine is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research» (44)

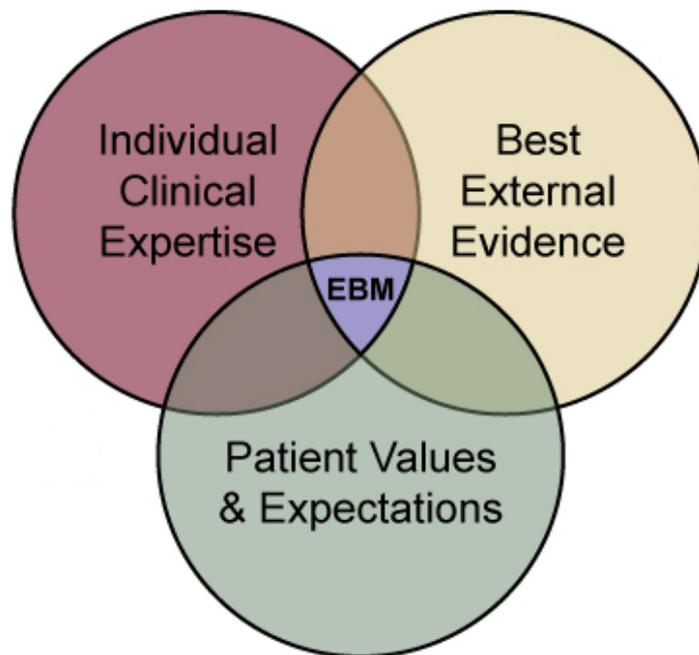


Figura 3. The EBM Triad – The Florida State University. College of Medicine

La MBE formaliza los principios y métodos de revisión y síntesis de las pruebas que se han venido desarrollando durante varias décadas. Por “la mejor evidencia clínica disponible” hemos de entender aquella investigación clínicamente relevante, procedente de las ciencias básicas y que se realiza sobre la exactitud y precisión de las pruebas diagnósticas, el poder de los marcadores pronósticos y la eficacia y la seguridad de los regímenes terapéuticos, rehabilitadores y preventivos (44).

A pesar de las muchas críticas que ha recibido el movimiento de la MBE, éste se ha ido consolidando y ha captado la atención de muchos profesionales sanitarios, organismos de financiación, agencias y sistemas de atención sanitaria. Así, muchas organizaciones como la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, los *National Institutes of Health (NIH)* en Estados Unidos, y europeas como las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias han adoptado la metodología de la MBE para informar de prácticas y políticas sanitarias.

Un claro ejemplo del interés que esta corriente ha suscitado es la proliferación de revistas especializadas como *Evidence Based Medicine*, *Evidence Based Health Care*, *Evidence Based Mental Health*, *Evidence Based Nursing* o el *Journal of Evidence-Based Medicine*, *Bandolier* y muchas otras.

Lo que queda claro es el interés creciente de todo lo relacionado con la Medicina Basada en la Evidencia.

El uso del término “evidencia” en castellano es controvertido. Son abundantes las referencias en la literatura a lo adecuado o no del término en nuestro idioma. Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua el término evidencia procede del latín *evidentia* y se define como «*certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar*», <http://buscon.rae.es/drae/SrvltGUIBusUsual>. El término inglés *evidence* suele utilizarse, tal y como figura en el Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina (45), para indicar un grado mucho menor de certeza y equivale a lo que nosotros llamamos indicios, signos, datos, pruebas, hechos indicativos o hechos sugestivos.

El término *Medicina basada en la evidencia*, según apunta Navarro (45), no deja de ser un calco del término inglés *Evidence-based Medicine* que debería evitarse, siendo más útil, quizá, el término “*medicina científico-estadística*”. No obstante lo anterior, en este estudio utilizaremos el término *Medicina basada en la evidencia* por ser éste el más utilizado en la literatura médica.

4.1. Origen y antecedentes de la Medicina Basada en la Evidencia

La corriente de la Medicina Basada en la Evidencia, originada en la Universidad de McMaster (Canadá) en los años 90 del siglo XX, tiene su raíces, muy probablemente, en las ideas de los escépticos post-revolucionarios franceses del siglo XIX, y en concreto en las de Pierre Charles Alexander Louis (1787-1872). Esta idea es recogida, entre otros, por Ragachari (1997) en su artículo “*Evidence-based Medicine: old French wine with a new Canadian Label?*” (46).

PCA Louis introdujo en 1825, en el campo de la medicina, la *méthode numérique* o razonamiento numérico. De esta manera sería posible medir el grado de gravedad de los síntomas, su evolución, su frecuencia relativa y la eficacia de los tratamientos.

Uno de sus trabajos más conocidos fue el dedicado a determinar la eficacia de la sangría *Recherche sur les effects de la saignée dans plusieurs maladies inflammatoires (Archives générales de médecine 1828;18:231-336)* y que en 1835 publicó en el libro "*Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires, et sur l'action de l'émetique et des vésicatoires dans la pneumonie*".

PCA Louis analizó de manera retrospectiva más de 70 casos de pacientes con neumonía tratados con sangría (*bloodletting*) y demostró la ineficacia de esta intervención. Este trabajo supuso el reconocimiento del razonamiento numérico aplicado a la medicina. Louis creó en 1834 el movimiento que denominó *Médecine d'Observation*, medicina de la observación, que tuvo una gran repercusión en Francia, Inglaterra y sobre todo en Estados Unidos. Esta corriente sostenía que los médicos en su práctica asistencial no deberían basar sus decisiones únicamente en su experiencia personal sino también en los resultados de investigaciones que mostraran sus efectos en términos cuantificables (47).

Otros médicos del XIX franceses, como Bichat y Magenzie, siguieron la estela de las teorías de PCA Louis, marcando un cambio sustancial en la manera de establecer las bases clínicas del diagnóstico precoz, el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades que podemos considerar como el embrión de lo que hoy conocemos como medicina basada en la evidencia.

Sin duda otro médico influyente fue J. Gavarret que en 1840 con su obra *Principes généraux de statistique médicale* sentó las bases de la estadística médica moderna.

Ya en el siglo XX, concretamente en el año 1952, la revista *New England Journal of Medicine* publicó en su número 247, el artículo de Sir Austin Bradford Hill, profesor de estadística, en el que se analizaban los problemas susceptibles de ser evaluados por la metodología de la investigación clínica. Bradford desarrolló las bases del ensayo clínico como un experimento cuidadoso y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a preguntas concretas previamente formuladas.

En la década de los 70 surge la figura de Archibald Lemman Cochrane (1909-1988), epidemiólogo británico que contribuyó de manera fundamental al desarrollo de la epidemiología como ciencia. Cochrane alertó de la escasa fiabilidad que tenían las decisiones sobre temas de salud y sugirió que la efectividad de las intervenciones en salud debería ser juzgada sobre la base de los datos proporcionados por ensayos clínicos aleatorios (ECA). Sus ideas aparecen magistralmente expresadas en su libro

Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services publicado en el año 1972.

En 1979, creyendo que las revisiones sistemáticas actualizadas debían ser la clave para la toma de decisiones bien informadas en el cuidado de la salud, escribió: «Es sin duda una crítica importante a nuestra profesión (médica) el que no hayamos organizado una síntesis crítica por especialidad o subespecialidad, adaptada periódicamente, de todos los ensayos clínicos controlados aleatorizados¹»(48).

A partir de los años 1980, Feinstein, Spitzer y Rothman, entre otros, conceptualizan la epidemiología clínica como disciplina y reclaman la utilización del método científico en la investigación clínica.

También es en esa década cuando las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se empiezan a desarrollar por el norte de Europa y Estados Unidos.

En la década de los 90 surge la corriente de la medicina basada en evidencia como una forma de mejorar y evaluar la atención proporcionada a los pacientes. Implica combinar la mejor evidencia de investigación con los valores del paciente para tomar decisiones acerca de la atención médica.

En esta década se llevó a cabo, por influencia del médico y epidemiólogo Archie Cochrane, la creación del Centro Cochrane en Oxford, Reino Unido y un año después, en 1993, la fundación de la Colaboración Cochrane.

La Colaboración Cochrane, tal y como recoge la página web del Centro Cochrane Iberoamericano, «es una organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro, establecida en el Reino Unido. Su principal objetivo es asegurar que exista información sobre los efectos de las intervenciones sanitarias realizada de forma rigurosa y periódicamente actualizada, y que ésta se encuentre fácilmente disponible para todo el mundo. Para ello produce y divulga revisiones sistemáticas de intervenciones sanitarias y promueve la búsqueda de evidencias en forma de ensayos clínicos y otros estudios confiables que estudian los efectos de las intervenciones» (49)

¹ It is surely a great criticism of our profession that we have not arranged a critical summary, by specialty, adapted periodically of all randomized controlled trials



El propio logotipo de la Colaboración Cochrane representa, tal y como se puede comprobar en la imagen de la izquierda, una revisión sistemática de los datos de siete ensayos clínicos controlados (EC). Cada línea horizontal representa el resultado de un EC (cuanto más estrecha es la línea, más cierto o preciso es el resultado) mientras que el rombo representa los resultados combinados. La línea vertical indica la posición alrededor de la cual las líneas horizontales se concentrarán si los dos tratamientos comparados en los EC tuviesen efectos similares. Si una línea horizontal toca la línea vertical, significa que aquel EC concreto no halló diferencias claras entre los tratamientos. La posición del rombo a la izquierda de la línea vertical indica que el tratamiento estudiado es beneficioso.

El apoyo creciente de la medicina basada en la evidencia en pleno siglo XXI ha dejado claro que médicos, profesionales sanitarios y gestores necesitan de los datos cuantitativos generados por los ensayos clínicos para la toma de decisiones sobre los procedimientos médicos: diagnóstico, pronóstico, tratamiento. El valor de estos datos dependerá en parte de la adecuación del diseño del ensayo.

Tampoco debemos pensar que la MBE se basa sólo en los ensayos clínicos (ECA) o en el meta-análisis. La MBE consiste en localizar en cada caso las mejores evidencias externas disponibles. No siempre será un ECA. En algunas ocasiones pueden ser estudios transversales, estudios de cohortes, casos-controles o estudios observacionales. En otras, las evidencias que necesitamos procederán de las ciencias básicas como la genética, la inmunología o la biología molecular (50).

Analizar toda la literatura y los estudios médicos disponibles, relacionados con un paciente o un grupo de pacientes ayuda a los médicos a diagnosticar correctamente

las enfermedades, a elegir el mejor plan de análisis y a seleccionar los mejores tratamientos y métodos para prevenir enfermedades (51).

El término *Evidence-based Medicine* forma parte del MeSH, descriptores de Ciencias de la Salud, elaborado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, desde el año 1997. En la actualidad se recuperan, a fecha 21 de agosto de 2010, en PubMed, y utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: "*Evidence-based Medicine*"[MeSH Terms] OR "*Evidence-based Medicine*" [Text Word] un total de 45.071 referencias bibliográficas.

La palabra "*Evidence-based Medicine*" aparece por primera vez en MEDLINE en el año 1992 coincidiendo seguramente con la publicación en la revista JAMA del artículo-manifiesto sobre MBE del *Evidence Based Medicine Working Group*.

La evolución del término en la base de datos MEDLINE a través de PubMed se muestra en el gráfico siguiente (Figura 4)

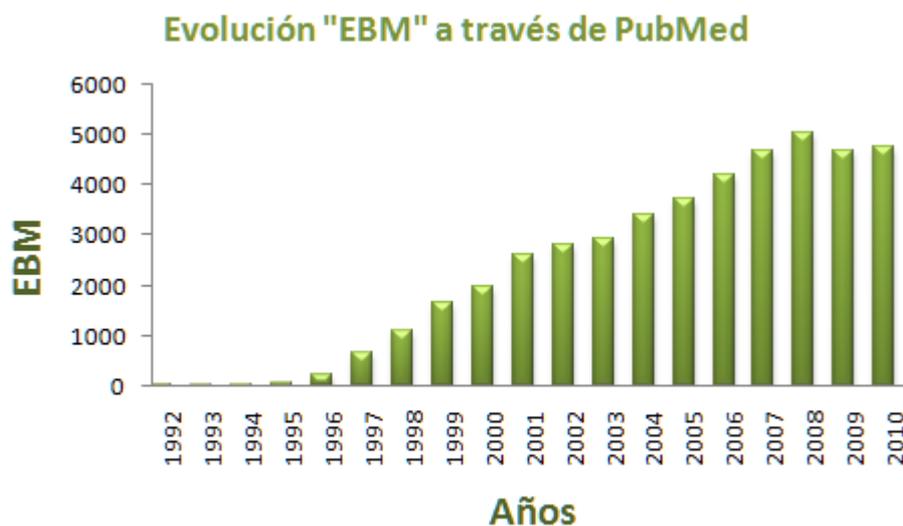


Figura 4. Evolución de la MBE en la base de datos MEDLINE/PubMed

4.2. Jerarquía de la MBE

La medicina basada en la evidencia (MBE) reconoce 2 principios fundamentales. El primero pone de manifiesto que el conocimiento científico, la evidencia, por sí solo no es suficiente para la toma de decisiones clínicas. La MBE establece que cualquier intervención clínica requiere de la integración del conocimiento clínico y los resultados de la investigación, teniendo en cuenta siempre las circunstancias únicas de los pacientes, sus valores y preferencias (52). El segundo manifiesta que existe una jerarquía de las evidencias que nos ayuda en la toma de las mejores decisiones clínicas y nos previene de sesgos y errores arbitrarios (53).

En función del rigor científico del diseño de los estudios, pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (54). Existen diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí. Entre las más importantes: (55).

- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), Oxford
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Clinical Excellence (NICE)

La primera clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación fue desarrollada hace más de 30 años, en 1979, por la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (<http://www.canadiantaskforce.ca/>) para la evaluación de medidas preventivas y adaptada en 1984 por la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) (54).

Durante las últimas décadas, diversos grupos elaboradores de recomendaciones han desarrollado nuevos sistemas con la intención de ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas.

La mayoría de las clasificaciones optan por señalar unos niveles de evidencia y grados de recomendación que sólo tienen en cuenta los estudios sobre intervenciones terapéuticas. Este es el caso de (AHQR) (Tabla 3,4) o SIGN (Tabla 5,6). Por el contrario la clasificación elaborada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (OCEBM), establece la necesidad de evaluar no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas (Tabla 7), sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica. Se pueden consultar las escalas propuestas, que se mantienen permanentemente actualizadas, para los diferentes tipos de estudios en la siguiente dirección www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. En la Tabla 8 se ofrece la última revisión (2011) realizada por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

La clasificación NICE, National Institute for Clinical Excellence, adapta la clasificación de SIGN para estudios de intervención y la clasificación de Oxford para estudios de pruebas diagnósticas (NICE, 2008).

Actualmente se contabilizan más de cien sistemas y, aún siendo indudable la contribución de muchos de ellos, la múltiple proliferación de clasificaciones, distintas numeraciones, símbolos y términos utilizados, ha generado confusión (53), por lo que diferentes autores y grupos de trabajo están trabajando para realizar una descripción de las clasificaciones disponibles, evaluando su calidad y limitaciones (55,56).

Tabla 3. Niveles de evidencia científica (AHQR) ⁽⁵⁷⁾

Nivel	Tipo de Evidencia Científica
Ia	La evidencia científica procede de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 4. Grados de recomendación (AHQR) ⁽⁵⁷⁾

Nivel	Tipo de Evidencia Científica
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la investigación.
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la investigación.
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso.
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención.



- A Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib.
- B Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III.
- C Recoge el nivel de evidencia IV.

Tabla 5. Niveles de evidencia SIGN ⁽⁵⁸⁾

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación se causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Tabla 6. Grados de recomendación SIGN ⁽⁵⁸⁾

Grado de recomendación	Tipo de estudio
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.

Tabla 7. Niveles de Evidencia (CEBM)⁽⁵⁹⁾

Grados de recomendación	Niveles de evidencia	Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones
A	1a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, i.e, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1b	ECA individual con intervalos de confianza estrechos.
	1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, i.e, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).
	2c	Investigación de resultados de salud. Estudios ecológicos
C	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad,
	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.
D	5	Opinión experta

*Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

Tabla 8. Niveles de Evidencia - 2011 (OCEBM) ⁽⁶⁰⁾

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)*	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Hawick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Desde el año 2000, un grupo internacional integrado por expertos en metodología y por clínicos, muchos de ellos procedentes de las organizaciones que han establecido los sistemas de clasificación más conocidos (*US Preventive Service Task Force – USPSTF–*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network –SIGN–*, *Oxford Center for Evidence Based Medicine –OCEBM–*, *National Institute for Health and Clinical Excellence –NICE–*, han trabajado en la iniciativa GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (53).

Entre los objetivos del grupo GRADE internacional están los siguientes (53) :

- 1) evaluar los diferentes sistemas disponibles;
- 2) desarrollar un nuevo sistema de clasificación;
- 3) diseminar el nuevo sistema a través de la comunidad científica.

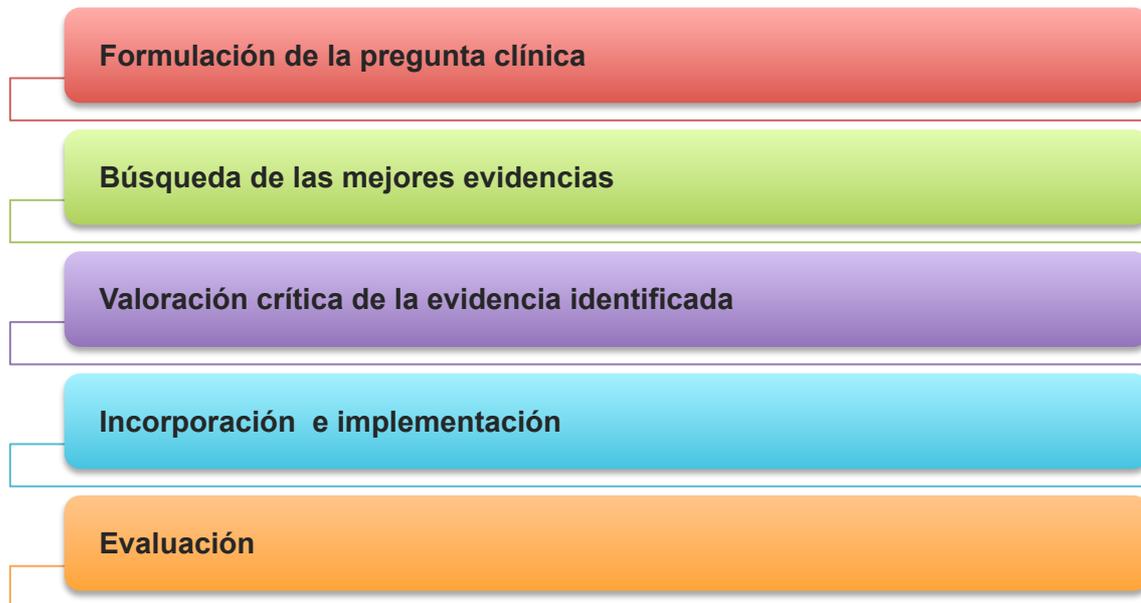
Desde 2006, el *BMJ*, www.bmj.com, ha solicitado en sus «Instrucciones para los autores» que los investigadores utilicen de preferencia el sistema de gradación de la evidencia GRADE.

En el año 2008 se publicaron en esta revista una serie de artículos (61-65) dedicados a la estrategia GRADE, donde se analiza de qué manera el sistema clasifica la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones(61-65).

Algunas de las propuestas del sistema GRADE (65):

- GRADE ofrece cuatro niveles de calidad de la evidencia: alto, moderado, bajo y muy bajo.
- Los ensayos aleatorizados empiezan como evidencia de calidad elevada y los estudios observacionales como evidencia de baja calidad.
- La calidad puede reducirse como consecuencia de limitaciones en el diseño o la implementación del estudio, las imprecisiones en los cálculos (intervalos de confianza amplios), la variabilidad de los resultados, el carácter indirecto de la evidencia o el sesgo de publicación.
- La calidad puede aumentar debido a una magnitud muy amplia del efecto o un gradiente de dosis-respuesta, y también si todos los sesgos verosímiles redujesen el efecto aparente del tratamiento.
- Las variables clínicas determinan la calidad de la evidencia global.
- Los perfiles de evidencia proporcionan resúmenes transparentes y simples.

4.3. Etapas o fases de la MBE



De estas cinco fases propuestas (66) las dos primeras están relacionadas claramente con el proceso de búsqueda de la información, que veremos con detenimiento en apartados posteriores. La primera fase consiste en identificar la necesidad de información y traducirla al lenguaje de recuperación del sistema que se vaya a utilizar, es decir, en diseñar la estrategia de búsqueda. La segunda fase es la de búsqueda propiamente dicha y consiste en la ejecución de la estrategia planteada utilizando para ello las fuentes de información más apropiadas.

La tercera fase consiste en la valoración crítica de la evidencia científica. Una vez recuperada la información hay que determinar su validez, importancia y utilidad. En esta etapa, es fundamental la formación y los conocimientos del evaluador. Dicha preparación debe combinar una formación previa y sólidos conocimientos sobre la materia con habilidades y destrezas adecuadas para identificar y valorar la literatura científico-clínica. Existe una amplia variedad de guías para valorar la calidad de los diferentes tipos de artículos primarios publicados en revistas científicas, de las que se pueden destacar las publicadas en la revista JAMA (<http://jama.ama-assn.org/>) por el Evidence Based Medicine Working Group (1997).

La cuarta fase trata de aplicar la evidencia a la práctica clínica. Una vez encontrada la información que se necesita, y una vez determinada su validez, el siguiente paso consiste en integrar la evidencia aplicando los resultados a la situación clínica particular del paciente.

La quinta y última fase es la de evaluación del rendimiento de la MBE. Los profesionales sanitarios deben evaluar el funcionamiento correcto del proceso a través de la eficacia de los resultados obtenidos con la aplicación de la evidencia encontrada.

Formulación de la pregunta clínica

La primera etapa consiste en la formulación de la pregunta clínica. Ésta debe ser clara, precisa, estar bien estructurada a partir de un problema clínico identificado y debe ser susceptible de respuesta.

Es importante identificar el aspecto clínico al que se refiere la pregunta (diagnóstico, etiología, pronóstico, tratamiento, etc.) y relacionar el tipo de pregunta con el diseño epidemiológico de estudio más apropiado.

No todos los diseños utilizados en las investigaciones publicadas proporcionan la misma validez a los resultados que obtienen. Estas diferencias en los diseños se realizan en función del rigor científico de los mismos y de su sensibilidad hacia los diferentes sesgos conocidos (67). En base a estas diferencias se han propuesto diversas escalas jerarquizadas con los distintos estudios (Tabla 9).

Tipo de pregunta	Tipo de estudio
Diagnóstico	Estudio transversal o cohorte
Etiología	Estudio de cohortes Estudio de caso-control
Pronóstico	Estudio de cohortes
Tratamiento	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)

Tabla 10. Principales tipos de estudio

Ensayo clínico: “Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia” (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos).

Ensayo clínico controlado: ensayo clínico en el que los sujetos son asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento alternativo. En el ensayo clínico controlado aleatorizado la asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el investigador responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación.

Estudio de cohortes: tipo de estudio observacional en el que se hace un seguimiento durante un tiempo determinado a un grupo o grupos de personas (cohorte) que presentan presencia o ausencia de la exposición a un factor de riesgo que se trata de analizar y del que se sospecha es responsable del efecto observado.

Estudios de casos-control: estudios en los que la selección de la población a estudiar se hace en función de la presencia o ausencia de una enfermedad o efecto, eligiéndose un grupo de individuos que tienen la enfermedad o efecto (casos), y otro que no los presenta (controles). Se examina la relación entre el factor o factores relacionados con la enfermedad comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

Revisión sistemática: es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, criticada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Agrupa los estudios individuales sobre una pregunta bien sea de tratamiento, diagnóstico, pronóstico o etiología.

Meta-análisis: técnica estadística que permite integrar los resultados de distintos estudios en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

La pregunta además debe contemplar cuatro características de acuerdo con la metodología PICO (68). (Tabla 11)

Tabla 11. Metodología PICO			
Patient / Problem P	Intervention I	Comparison C	Outcome O
Descripción del paciente, de la población o del problema de salud.	-Agente etiológico -Prueba diagnóstica -Factor pronóstico -Tratamiento	Comparación con otra intervención: -Tratamiento habitual o placebo. -Patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.	Resultado clínico esperado, de interés para el médico o el paciente.

En ocasiones se incluye en la formulación de la pregunta clínica el marco temporal, en este caso hablaríamos de formato o metodología PICOT.

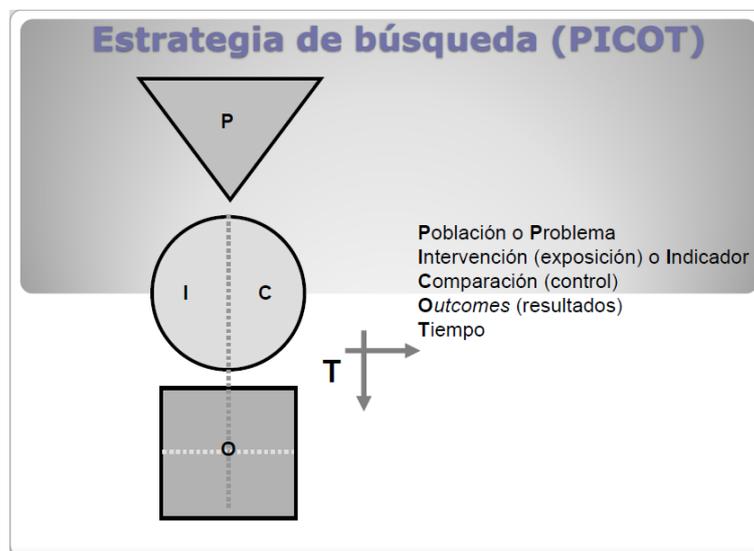


Figura 5. Estrategia PICOT. Adaptada de Jackson R. (2006)

Búsqueda de las mejores evidencia

Localizar las evidencias o pruebas disponibles en la literatura implica establecer una estrategia de búsqueda adecuada para hallar la literatura relevante, publicada o no, que contenga posibles respuestas a las interrogantes establecidas.

Los recursos disponibles para obtener la información adecuada se pueden clasificar de acuerdo a la utilidad de la información que ofrecen y al tiempo necesario para poder acceder a ellos, consultarlos y evaluarlos.

Esto implica saber cómo realizar la búsqueda de la literatura, conocer qué fuente o fuentes de información son las más adecuadas y cómo aplicar criterios de evaluación, análisis y síntesis para poder extraer los estudios clínicos de mayor calidad y aplicabilidad.

Durante los últimos años se han creado muchos recursos que facilitan el acceso a la investigación de alta calidad. A estos recursos se les ha denominado “recursos pre-evaluados” porque conllevan un proceso previo de filtrado. El objetivo de estos filtros es seleccionar e incluir sólo aquellos estudios que presentan una mayor calidad. Se caracterizan además, por su puesta al día constante, de tal forma que la evidencia a la que accedemos está siempre actualizada.

Para facilitar el uso de muchos de estos recursos pre-evaluados, Haynes propuso en el año 2001 una síntesis de los cuatro recursos de información, que a su juicio, eran indispensables para la toma de decisiones clínicas. El modelo se denominó “4S” por las iniciales en inglés de los recursos que forman la pirámide de la jerarquía, *systems*, *synopses*, *syntheses* & *studies* (69); posteriormente, en el año 2006, el modelo fue modificado, dando lugar a un modelo también piramidal denominado “5S”(70). El modelo “5S” (véase figura 6) comienza situando en la base de la pirámide los *estudios* originales individuales; a partir de éstos se construyen los documentos de *síntesis* (revisiones sistemáticas) y ascendiendo en la jerarquía se encuentran las *sinopsis* (descripción sucinta de algunos estudios individuales o revisiones sistemáticas, como las encontradas en las revistas secundarias basadas en la evidencia). A continuación vienen los *sumarios* que integran las mejores evidencias disponibles de los escalones inferiores para desarrollar guías de práctica clínica o documentos que abarcan una amplia gama de pruebas o evidencias, y en la cima del modelo se encuentran los

sistemas informatizados o expertos, donde las características individuales del paciente son automáticamente vinculadas con la mejor evidencia, coincidente además con las circunstancias del médico, y que proporciona a éste los aspectos clave de la gestión del caso _por ejemplo, sistemas informatizados de apoyo a la toma de decisiones_ (71).

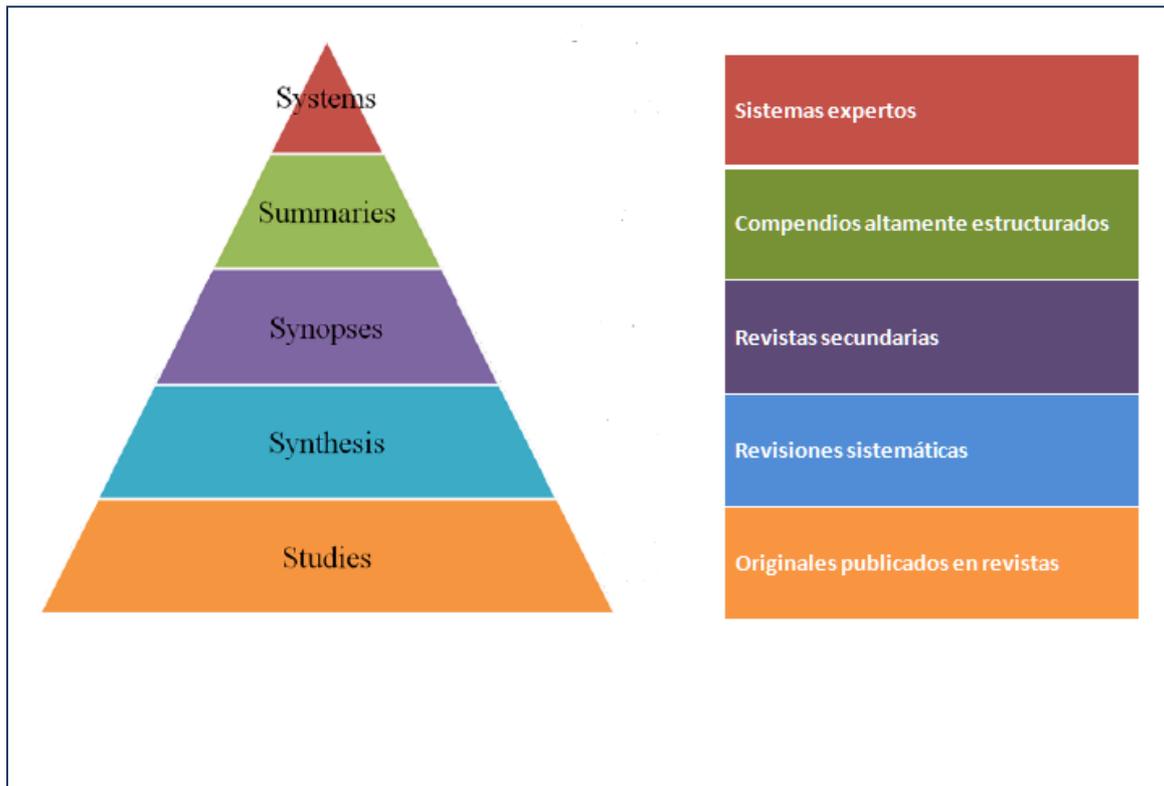


Figura 6. Jerarquía de la evidencia. Adaptada del modelo "5S" de Haynes BR (2006)

En el año 2009 DiCenso, Bayley y Haynes actualizan el modelo y proponen el llamado modelo "6S". Debido a que en la jerarquía de la evidencia la revisión sistemática brinda mejor evidencia que un solo estudio, agregaron un escalón más al modelo para distinguir dos tipos de sinopsis: sinopsis de estudios individuales y sinopsis de síntesis. (Figura 7)



Figura 7. Jerarquía de la evidencia "6S". Modificado de DiCenso A (2009)

La jerarquía de la evidencia propuesta por DiCenso, Bayley y Haynes nos ofrece la siguiente distribución, ordenada de más a menos (71):

1. **Sistemas:** sistemas de información clínica basados en la evidencia que integran y resumen todos los elementos importantes y pertinentes sobre un determinado problema clínico, procedentes de la investigación, que se actualizan conforme aparecen nuevas pruebas y que vinculan automáticamente (a través de la historia clínica electrónica) las circunstancias específicas del paciente con la información relevante. (69,71)
2. **Sumarios:** Son elementos altamente estructurados que presentan la información justa y ordenada de la forma más relevante para la toma de decisiones clínicas. Deben ser actualizados de forma periódica. Ejemplos de sumarios, siguiendo la pirámide de la evidencia representada en la figura anterior, serían el *Clinical Evidence*, *PIER* o la base de datos *UpToDate*, que ofrecen resúmenes de evidencia organizados entorno a problemas de salud concretos.

Figura 8. Página principal de PIER, Physician's Information and Education Resource.

Dentro del nivel “*sumarios*” se encontrarían también las guías de práctica clínica basadas en la evidencia (GPC). Las GPC son «un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, con el objetivo de guiar a los profesionales y a los enfermos en el proceso de toma de decisiones sobre qué intervenciones sanitarias son más adecuadas en el abordaje de una condición clínica específica en circunstancias sanitarias concretas» (72,73).

Una GPC debe basarse en búsquedas amplias y en la evaluación de la literatura (de forma ideal en revisiones sistemáticas actuales, si es que existen); cada recomendación debe ir acompañada de los niveles de evidencia (71).

3. **Sinopsis de síntesis:** En este tercer nivel de evidencia se encontrarían las sinopsis de síntesis. Una síntesis o revisión sistemática es una recopilación completa de toda la investigación relacionada con una pregunta clínica determinada. Se trata de un proceso de múltiples pasos en el que se formula una pregunta, se identifican los estudios pertinentes y se valoran según su calidad; los resultados de los estudios pertinentes se extraen y se sintetizan tanto cuantitativamente (en forma de meta-análisis) como cualitativamente, y se sacan conclusiones (71).

Una sinopsis de síntesis es, por lo tanto, un resumen de los resultados de una revisión sistemática de alta calidad que puede proporcionar información suficiente para apoyar una decisión clínica. Estos resúmenes se pueden encontrar en revistas secundarias basadas en la evidencia tales como el *ACP Journal Club*, *Evidence Based Medicine*, *Evidence-Based Mental Health*, y *Evidence-Based Nursing*. También se pueden encontrar en la base de datos *DARE*, que contiene los resúmenes de documentos de síntesis que han cumplido estrictos criterios de calidad junto a comentarios críticos sobre la calidad de estos. Las ventajas de encontrar una sinopsis relevante de una revisión sistemática son, en primer lugar, que ofrece un resumen práctico de la revisión correspondiente, y en segundo lugar, que viene acompañada, generalmente, de un comentario referido a la calidad metodológica de la síntesis y la aplicabilidad clínica de sus conclusiones (71).

4. **Síntesis:** El siguiente eslabón en la evidencia son las revisiones sistemáticas, de las que hablaremos más detenidamente en el apartado 4.4. Existen diferentes bases de datos de síntesis como [ACPJC PLUS](#), [EvidenceUpdates](#), [Nurses +](#), que contienen revisiones sistemáticas de más de 160 revistas. La [Cochrane Library](#) recoge síntesis sobre la eficacia de las intervenciones de salud y algunas pruebas de diagnóstico, también incluye la base de datos DARE de revisiones sistemáticas. Una iniciativa más reciente, la [Campbell Library](#) que incluye las revisiones relacionadas con educación, leyes penales, y bienestar social (71).
5. **Sinopsis de estudios:** la sinopsis de un único estudio proporciona un resumen breve, generalmente suficientemente detallado, de un estudio de alta calidad que puede dar información para la práctica clínica. Estos resúmenes se encuentran también en revistas secundarias basadas en la evidencia; van acompañados de comentarios orientados a resaltar la aplicabilidad clínica de los hallazgos del estudio (71).
6. **Estudios:** En la base de la pirámide se encuentran los estudios originales. Cuando no es posible encontrar resúmenes, sinopsis de los estudios individuales, la solución es acudir a los estudios originales, a través de fuentes y recursos de información no pre-evaluados. Es el caso de PubMed que, además de proporcionar acceso a MEDLINE, ofrece también interfaces especiales para la búsqueda basada en la evidencia: [Clinical queries](#) o consultas clínicas que incluyen filtros de tipos de diseño de la investigación y permiten a los usuarios

localizar rápidamente estudios pertinentes y metodológicamente sólidos, así como [*special queries*](#) o consultas especiales para servicios de salud e investigación cualitativa. Las bases de datos Ovid MEDLINE, EMBASE / Excerpta Medica, PsycINFO, CINAHL y EBSCO también incorporan estos filtros, como parte de la capacidad de limitar las búsquedas (71).

Los filtros metodológicos

Los filtros metodológicos son herramientas cuyo objetivo principal es facilitar la obtención de información pertinente, así como elevar el nivel de especificidad o sensibilidad de la búsqueda bibliográfica. Los filtros de búsqueda están constituidos por combinaciones de términos o descriptores secundarios relacionados entre sí, que junto con el término o descriptor principal que se desea buscar, permiten la recuperación de información con un alto grado de relevancia y exactitud. Teniendo en cuenta que estructurar estas búsquedas de forma adecuada es un proceso complejo, algunos especialistas han validado filtros de uso frecuente estableciendo su sensibilidad, especificidad, precisión y exactitud (74).

Haynes RB y colaboradores establecieron en 1994 (75) la fórmula para hallar la sensibilidad, especificidad, precisión y exactitud de estudios clínicos metodológicamente sólidos en la base de datos MEDLINE. (Tabla 12)

Tabla 12. Cálculo de sensibilidad, especificidad, precisión y exactitud. Adaptada de Haynes, Wilczynski & McKibbon, et al. ⁽⁷⁵⁾

		Revisión Manual	
		Cumple criterios	No cumple criterios
Términos de búsqueda	Detectado	a	b
	No detectado	c	d
		a + c	b + d

Sensibilidad = $a / (a + c)$.

Especificidad = $d / (b + d)$.

Precisión = $a / (a + b)$

Exactitud = $(a + d) / (a + b + c + d)$. Siendo $(a + b + c + d)$ todos los artículos originales, revisiones, informes de casos clasificados durante la búsqueda manual.

Los filtros metodológicos de búsqueda han estado asociados, desde un principio, al desarrollo de la MBE. El Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Universidad de *McMaster* inició a partir del año 1994 la publicación de una serie de artículos sobre la utilización de las mejores estrategias de búsqueda en MEDLINE para la obtención de evidencias sobre la etiología, el diagnóstico, la terapia y el pronóstico de las enfermedades (76,77). Aunque los filtros de búsqueda fueron planteados originalmente por McKibbon, Haynes y colaboradores, estos se han ido actualizando a la vez que se han ido desarrollado nuevas estrategias que permiten identificar artículos de revisión o revisiones sistemáticas, y que presentan un mejor rendimiento (78-90).

PubMed, sistema de acceso gratuito a MEDLINE y a otras bases de datos de la *NCBI*, *National Center for Biotechnology Information* de la *National Library of Medicine* de los EEUU, ofrece una herramienta de búsqueda especializada llamada *Clinical Queries*. Se trata de un motor de búsqueda que permite recuperar los artículos más relevantes en relación con la etiología, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades, a partir de los filtros metodológicos propuestos por Haynes et al. en 1994 (75).

El acceso a *Clinical Queries* puede realizarse desde la página principal de *PubMed* [_http://www.pubmed.gov_](http://www.pubmed.gov), a través de la sección *PubMed Tools*.

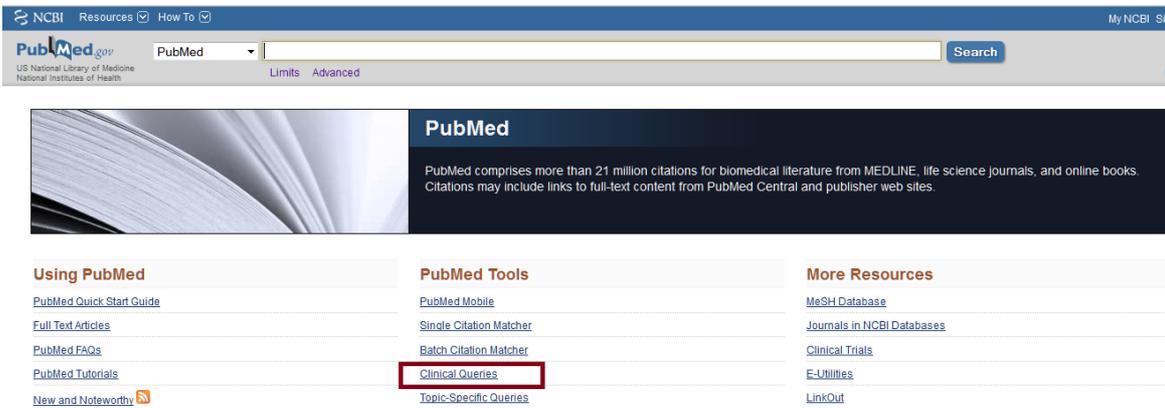


Figura 9. Página inicial de PubMed

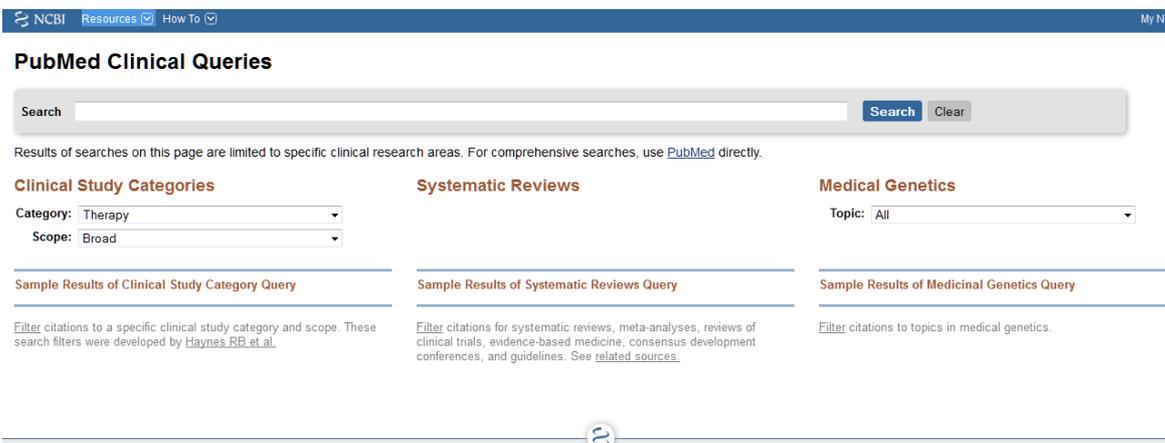


Figura 10. PubMed Clinical Queries

El buscador permite relacionar los términos principales que se desean recuperar con cinco categorías de estudios o filtros: terapéutica (*Therapy*, seleccionada por defecto), diagnóstico (*Diagnosis*), etiología (*Etiology*), pronóstico (*Prognosis*) y guías de predicción clínica (*Clinical prediction guides*).

La herramienta proporciona, además, otras dos categorías o filtros: sensibilidad (*Broad*, seleccionada por defecto) y especificidad (*Narrow*). La primera permite recuperar un buen número de artículos relevantes así como otros artículos con mayor o menor grado de pertinencia con respecto al tema central de la búsqueda. La segunda, mucho más precisa, facilita la recuperación de una menor cantidad de artículos, pero con un alto grado de pertinencia. (Tablas 13-17)

Tabla 13. Filtros de búsqueda de estudios sobre intervenciones terapéuticas (ensayos clínicos) ⁽⁸⁷⁾

Category	Optimized For	Sensitive/Specific	PubMed Equivalent
Therapy	Sensitive / Broad	99% / 70%	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
	Specific /Narrow	93% / 97%	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Tabla 14. Filtros de búsqueda de estudios sobre diagnóstico ⁽⁸⁶⁾

Category	Optimized For	Sensitive/Specific	PubMed Equivalent
Diagnosis	Sensitive / Broad	98% / 74%	(sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])
	Specific /Narrow	64% / 98%	(specificity[Title/Abstract])

Tabla 15. Filtros de búsqueda para estudios etiológicos (estudios de cohorte y casos-control) ⁽⁷⁹⁾

Category	Optimized For	Sensitive/Specific	PubMed Equivalent
Etiology	Sensitive / Broad	92% / 63%	(risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk*[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group*[Text Word])
	Specific /Narrow	51% / 95%	((relative[Title/Abstract] AND risk*[Title/Abstract]) OR (relative risk[Text Word]) OR risks[Text Word] OR cohort studies[MeSH:noexp] OR (cohort[Title/Abstract] AND stud*[Title/Abstract]))

Tabla 16. Filtros de búsqueda para estudios sobre pronosis (estudios de cohortes y longitudinales) ⁽⁶⁰⁾

Category	Optimized For	Sensitive/Specific	PubMed Equivalent
Prognosis	Sensitive / Broad	90% / 80%	(incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word])
	Specific /Narrow	52% / 94%	(prognos*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract])

Tabla 17. Filtros de búsqueda de guías de predicción clínica ⁽⁷⁸⁾

Category	Optimized For	Sensitive/Specific	PubMed Equivalent
Clinical prediction guides	Sensitive / Broad	96% / 79%	(predict*[tiab] OR predictive value of tests[mh] OR scor*[tiab] OR observ*[tiab] OR observer variation[mh])
	Specific /Narrow	54% / 99%	(validation[tiab] OR validate[tiab])

4.4.- Fuentes para la búsqueda de la evidencia

Como hemos visto la recuperación de información sólida y pertinente requiere de estrategias de búsqueda correctamente diseñadas.

Pero no sólo es necesario formular estrategias bien diseñadas sino que es imprescindible conocer las fuentes de información disponibles para dar respuesta a la pregunta formulada y lograr una eficiente recuperación de la información.

Tradicionalmente las fuentes de información bibliográfica han sido clasificadas en fuentes de información primarias, secundarias y terciarias.

Las primeras harían referencia a los documentos originales, producto de una investigación o de la actividad intelectual o creativa de un autor. Se trata de información no filtrada o previamente evaluada. En este grupo estarían los libros, manuales, monografías, artículos de revista, etc.

Dentro del segundo grupo se encontrarían las bases de datos, boletines de resúmenes o *abstracts*.

En el tercer grupo se encontrarían las fuentes de información surgidas tras el nacimiento y desarrollo de la MBE. Se trata de fuentes de información que llevan implícito el análisis, síntesis y/o la valoración crítica de los documentos.

1. Bases de datos de la Colaboración Cochrane: La Cochrane Library

La Cochrane Library _ <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> _ creada en el año 1992 por el *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la Universidad de York y la Colaboración Cochrane, proporciona acceso a los trabajos realizados por la Colaboración. Está compuesta por una colección de bases de datos de alta calidad sobre atención sanitaria basada en la evidencia.

Recordemos que la finalidad de la Colaboración Cochrane es la de preparar, mantener y diseminar revisiones sistemáticas actualizadas de ensayos clínicos sobre las intervenciones sanitarias, y cuando éstos no están disponibles, revisiones de la

evidencia más fiable derivada de otras fuentes disponibles, a fin de ayudar a las personas a tomar decisiones clínicas y sanitarias bien informadas (91).

La Cochrane Library está integrada por seis bases de datos

- [Cochrane Database of Systematic Reviews \(CDSR\)](#)
- [Cochrane Central Register of Controlled Trials \(CENTRAL\)](#)
- [Cochrane Methodology Register \(CMR\)](#)
- [Database of Abstracts of Reviews of Effects \(DARE\)](#)
- [Health Technology Assessment Database \(HTA\)](#)
- [NHS Economic Evaluation Database \(NHS EED\)](#)

The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): La base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas incluye a texto completo todas las revisiones sistemáticas y protocolos Cochrane. Las Revisiones Cochrane son revisiones sistemáticas elaboradas por los Grupos de Revisión de la Colaboración Cochrane (en la actualidad existen 52 grupos de revisión), cuyo objetivo principal es aportar la mejor evidencia disponible y la más actualizada con el fin de facilitar la toma de decisiones a médicos, pacientes, administradores y otros implicados en la asistencia sanitaria (92). Las revisiones son sometidas a revisión por pares. Para la identificación, evaluación y síntesis de las mejores evidencias cuentan con el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1.0*, actualizado en marzo de 2011 y disponible en: <http://www.cochrane.org>. El manual dispone de una versión en castellano el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*, versión 5.0.2, revisado en septiembre de 2009 y accesible a través de la página web del Centro Cochrane Iberoamericano <http://www.cochrane.es>. En el año 2003 se publica *Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews (Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de validez de pruebas diagnósticas)* a día de hoy todavía en desarrollo.

Los protocolos proporcionan información sobre revisiones que se encuentran en fase de preparación. Suelen incluir una introducción, los objetivos y una sección de material y métodos con indicación de la fecha prevista de publicación.

La Colaboración Cochrane dispone de un software especial para preparar y mantener revisiones sistemáticas llamado “RevMan” (Review Manager), suministrado por el equipo Information Management System ([IMS](#)).

Las revisiones Cochrane son actualizadas permanentemente para reflejar los resultados de nuevas evidencias a medida que éstas vayan apareciendo ya que los resultados de nuevos estudios pueden modificar sustancialmente las conclusiones de una revisión.

La Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas se encuentra indexada en el *JCR, Journal Citation Report* desde el año 2007. Dispone en la actualidad (2010) de un FI (Factor de impacto) de 6.183, ocupando el puesto nº 10 (1º cuartil) de un total de 151 revistas pertenecientes a la categoría "*Medicine, General & Internal*".

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): Se trata de una base de datos de referencias de ensayos controlados publicados en revistas indexadas en bases de datos bibliográficas (en particular en MEDLINE y EMBASE) y otras fuentes publicadas y no publicadas. Constituye la mayor base de datos disponible sobre ensayos clínicos controlados. Los Registros incluidos en CENTRAL incluyen los siguientes datos: el título del artículo, los datos bibliográficos (lugar de publicación, fecha, etc.) y, en muchos casos, un resumen. La base de datos no facilita el texto completo.

Alrededor de las tres quintas partes de los registros de CENTRAL se obtienen de la base de datos MEDLINE. Los Grupos de Revisión Cochrane son los encargados de mantener y actualizar una colección de ensayos controlados relevantes para sus respectivas áreas de interés, son los llamados *Specialized Registers*. También pueden incorporar registros no tan relevantes, procedentes de búsquedas manuales, se denominan *Handsearch Results*.

Cada trimestre es lanzada una estrategia de búsqueda (véase Tabla 18) contra la base de datos MEDLINE / PubMed para recuperar nuevos registros relevantes y cargarlos en la base de datos CENTRAL.

Tabla 18. Estrategia de búsqueda básica de recuperación de *Ensayos Clínicos* en PubMed.

#1. Randomized controlled trial[PT]

#2. Controlled clinical trial[PT]

#3. #1 or #2

#4. Limit #3 to human

Mediante la búsqueda de los términos *randomized controlled trial*, *controlled clinical trial* en el campo tipo de publicación o [PT], y estableciendo el límite “human”, *PubMed* recuperará los ensayos controlados randomizados y los ensayos clínicos controlados de la base de datos PubMed limitados exclusivamente a humanos e incluidos en la base de datos desde 1966 hasta la fecha.

Cochrane Methodology Register (CMR): es una bibliografía de publicaciones que informan sobre los métodos utilizados para la realización de los ensayos clínicos. Incluye artículos de revistas, libros, actas de congresos. La mayor parte de la información es obtenida de la base de datos MEDLINE. El CMR incluye también estudios o informes de los métodos utilizados en las revisiones sistemáticas, así como estudios metodológicos que podrían ser relevantes para realizarlas.

Los CMR contienen el título del artículo, su información bibliográfica completa y en algunos casos un resumen. No incluye los textos completos de los artículos.

Database of Abstracts of Review of Effects (DARE): es la única base de datos que contiene resúmenes de revisiones sistemáticas cuya calidad ha sido valorada críticamente. Cada resumen incluye un sumario de la revisión junto con un comentario crítico sobre la calidad general.

DARE es un recurso clave para ayudar a la toma de decisiones. Se puede utilizar para responder a preguntas sobre los efectos de intervenciones específicas. DARE abarca una amplia gama de intervenciones relacionadas con la salud y miles de resúmenes de revisiones en campos tan diversos como las pruebas diagnósticas, la salud pública, promoción de la salud, la farmacología, cirugía, psicología, y la organización y prestación de asistencia sanitaria.

DARE sirve de complemento perfecto a la CDSR ya que mientras esta última elabora revisiones sistemáticas, DARE, evalúa la calidad y valora críticamente las que se han llevado a cabo fuera de la Colaboración Cochrane.

DARE es producido por el CRD, Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, Reino Unido.

Health Technology Assessment Database (HTA): Base de datos que proporciona información completa sobre publicaciones y proyectos llevados a cabo por organizaciones de evaluación de tecnología sanitaria. Las evaluaciones hacen referencia a procedimientos médicos y quirúrgicos, productos y dispositivos farmacéuticos, valoración de las implicaciones de las intervenciones sociosanitarias, etc. No se evalúa la calidad de las publicaciones individuales. La finalidad de HTA es mejorar la calidad y coste-efectividad en ciencias de la salud.

La base de datos de HTA ha sido creada por el CRD, Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, Reino Unido, en colaboración con la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) otras organizaciones de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las Agencias españolas pertenecientes a la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnología sanitarias (INAHTA) son:

- [Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut \(Cataluña\)](#)
- [AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III](#)
- [AETSA Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía](#)
- [AVALIA-T Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia](#)
- [OSTEBA Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias \(País Vasco\)](#)
- [UETS Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Pedro Laín Entralgo \(Madrid\)](#)

The NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): Incluye resúmenes estructurados de artículos sobre evaluaciones económicas en atención sanitaria. El objetivo es ayudar a la toma de decisiones identificando evaluaciones económicas de todo el mundo, analizando su calidad y remarcando sus fortalezas y debilidades.

NHS EED es producido por el CDR, Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, Reino Unido.

La Biblioteca Cochrane Plus proporciona, entre otros recursos, acceso a la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, al Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) y al Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos. Existe un acceso universal gratuito a la Biblioteca Cochrane Plus, en todo el territorio español, gracias a la suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>

2. – Guías de práctica clínica

«Practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances» (72)

Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia constituyen una fuente de evidencia evaluada de gran valor tanto para el médico como para el paciente. Se trata de un conjunto sistematizado de recomendaciones sobre la adopción de las medidas sanitarias más adecuadas ante situaciones clínicas concretas, que contribuyen a disminuir la variabilidad en la práctica clínica (72,93-95).

Las GPC se basan en una amplia y exhaustiva revisión bibliográfica y en una valoración crítica de los artículos recuperados.

Deben cumplir una serie de recomendaciones para garantizar su calidad (96):

- Asegurar que se maneja la evidencia correcta (información científico-técnica evaluada y contrastada). Verificar la validez científica y técnica de la guía.
- Tener en cuenta sus condiciones de uso más frecuentes, lo que significa que debe comprenderse en qué consiste la naturaleza de la práctica clínica y de la atención al paciente. Debe ser percibida por los médicos como algo con relevancia local, no sólo internacional.
- Deben considerarse los factores que influyen en la adopción de nuevas tecnología.

Para la evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica, tanto de la información aportada en el documento como de algunos aspectos de las recomendaciones, ha sido creado por la Colaboración AGREE, <http://www.agreecollaboration.org/>, el instrumento de evaluación AGREE. (97).

AGREE consta de 23 ítems claves organizados en seis áreas. Cada área intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Alcance y Objetivo (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Son muchos los organismos, asociaciones, sociedades, instituciones públicas de los sistemas nacionales de salud y entidades privadas que elaboran guías de práctica clínica.

Entre los principales organismos productores de guías de práctica clínica podemos destacar:

- **NZGG**, New Zeland Guidelines Group (Nueva Zelanda). Promociona la atención sanitaria basada en la evidencia en Nueva Zelanda. Ofrece una relación de sus guías clasificadas según la metodología usada en su desarrollo <http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?>

- **SIGN**, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Escocia). Elabora guías para el Servicio Nacional de Salud Escocés. <http://www.sign.ac.uk>
- **NHMRC**, National Health and Medical Research Council (Australia). <http://www.nhmrc.gov.au/>
- **NICE**, National Institute for Clinical Excellence (Reino Unido). Proporciona guías para la promoción de la salud y para la prevención y el tratamiento de las enfermedades. <http://www.nice.org.uk/>
- **ICSI**, Institute for Clinical Systems Improvement (EEUU). Elabora guías de actuación clínica con metodología MBE, enfocadas a la Atención Primaria. <http://www.icsi.org/index.aspx?catID=2>

Entre las principales bases de datos donde localizar guías de práctica clínica:

- **National Guidelines Clearinghouse** de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), <http://www.guideline.gov>
- **NeLH Guideline Database** del National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.evidence.nhs.uk>
- **CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPGs)** de la Canadian Medical Association, http://www.cma.ca/index.php/ci_id/54316/la_id/1.htm
- **Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS)** de GuíaSalud, organismo del Sistema Nacional de Salud (SNS), <http://www.guiasalud.es/home.asp>
- **Guías clínicas en Fisterra**, http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.asp

3.- Revistas secundarias

La consulta de artículos publicados en revistas científicas ha sido durante años el sistema utilizado por investigadores y profesionales sanitarios para mantenerse actualizados. Sin embargo, y a pesar de que los artículos científicos son revisados por pares con objeto de evaluar su calidad, se ha demostrado que buena parte de los mismos suelen presentar defectos en el diseño, en la metodología utilizada e incluso en la expresión o interpretación de los resultados (98,99).

Así en los años 90 del siglo XX, coincidiendo o más bien como consecuencia de la aparición de la MBE, surgen las denominadas revistas secundarias, elaboradas con metodología de la MBE. Estas publicaciones revisan los artículos más relevantes y los publican en forma de resúmenes estructurados, incorporando comentarios clínicos elaborados por médicos expertos en la materia.

La metodología que suelen seguir estas publicaciones, es la siguiente (66,98,99):

- a) Selección de revistas científicas que, por su prestigio, factor de impacto, etc., tienen gran probabilidad de ofrecer información relevante para el profesional sanitario.
- b) Selección de los artículos más relevantes.
- c) Valoración crítica de los artículos seleccionados, analizando la validez de su diseño, la metodología empleada.
- d) Análisis, por parte de médicos expertos, de la importancia clínica de los resultados de todos aquellos artículos que han superado los filtros metodológicos.
- e) Publicación de los artículos en forma de resumen estructurado seguido de un comentario crítico, en el en el que se analizan las posibles implicaciones de los resultados para la práctica clínica del profesional sanitario.

Dentro de las revistas secundarias más importantes destacamos:

- ACP Journal Club, http://acpjc.acponline.org/shared/menu_about.html
- Evidence-Based Medicine, <http://ebm.bmj.com>
- Clinical evidence, <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/index.jsp>
- Bandolier, <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/>. Existe una versión en español: Bandolera, <http://www.infodoctor.org/bandolera/>

4.- Bancos de datos de temas valorados críticamente - CATs

Los CATs (*Critically Appraised Topic*) son resúmenes de pruebas/evidencias científicas elaboradas a partir de una pregunta clínica, por lo tanto permiten dar una rápida respuesta en la toma de decisiones. Este tipo de documentos cumple con un doble objetivo: por un lado permite tener un registro personal de las preguntas que hemos ido respondiendo, y por otro permite compartir esta información con otros colegas que necesiten responder a las mismas preguntas.

El formato básico de estos documentos es el siguiente:

- Título que resume el contenido del documento.
- La pregunta clínica.
- La estrategia de búsqueda que se ha utilizado para encontrar la información.
- La referencia del estudio utilizado para responder a la pregunta.
- Un resumen de los resultados.
- Un comentario, que guarda relación con las características metodológicas de estudio, la relevancia de los resultados y la aplicación que éstos tienen en la práctica clínica.
- Referencias que complementan la información discutida en los comentarios.

Tienen el inconveniente de que las evidencias no se elaboran a partir de una búsqueda exhaustiva, suelen abordar aspectos parciales de un tema y sus contenidos no se actualizan regularmente. Son numerosas las instituciones y organismos que están generando CATs:

- BETs (Best Evidence Topics), <http://www.bestbets.org>
- CATs from Evidence-Based Pediatrics Web Site University of Michigan, <http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm/cat.htm>
- CEBM. Critical Appraisal, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>
- Critically Appraised Papers and Topics (CiAP), http://www.ciap.health.nsw.gov.au/specialties/ebp_sp_path/index.html
- UNC Critically Appraised Topics, <http://www.med.unc.edu/medicine/edursrc!/catlist.htm>

Existe una herramienta, disponible de forma gratuita, llamada *CatMake*, creada por el *Centre for Evidence Based Medicine (UK)*, que permite elaborar de manera fácil y rápida CATs (100). Dispone de una versión en español disponible en:

<http://www.murciasalud.es/noticias.php?op=ver&id=3759&idsec=2>

5.- Servicios de pregunta-respuesta

Hay organizaciones que ofrecen servicios de respuesta a preguntas clínicas este es el caso de:

- ATTRACT (Ask Trip to Rapidly Alleviate Confused Thoughts), <http://www.attract.wales.nhs.uk>. Servicio de respuestas a preguntas clínicas formuladas por los médicos del National Health Service en País de Gales. Sus responsables realizan el proceso de búsqueda bibliográfica y valoración crítica de la literatura médica, enviando la respuesta vía fax al profesional que efectuó la pregunta. Las respuestas pueden ofrecerse en un plazo mínimo de 6 horas si es preciso.
- ARIF (Aggressive Research Intelligence Facility), <http://www.arif.bham.ac.uk> Equipo especializado en responder a preguntas clínicas formuladas por los médicos del National Health Service británico en la región de West Midlands. En

un plazo no superior a diez días, los miembros de ARIF rastrean la existencia de revisiones sistemáticas que den respuesta a la cuestión planteada.

- FPIN (Family Practice in Quiries Network), <http://www.fpin.org>

6.- Metabuscadores especializados

Existen metabuscadores especializados en localizar evidencia científica de calidad. Estos motores de búsqueda facilitan el acceso simultáneo a la información contenida en diferentes fuentes y recursos de calidad dispersos por la red.

- Trip Database, <http://www.tripdatabase.com>. Se trata de una de las mejores herramientas para la recuperación estructurada de la información y con más opciones de búsqueda. Permite la búsqueda simultánea en recursos y fuentes de información valoradas como relevantes para la identificación de evidencias científicas.

SUMSearch, <http://sumsearch.uthscsa.edu>. Metabuscador interesante, que permite, al igual que el Trip, realizar búsquedas en diversas fuentes de evidencia científica preseleccionadas. Dispone de una interfaz de búsqueda en español. <http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>

- Excelencia Clínica, <http://www.excelenciaclinica.net/>. Es una herramienta que permite ejecutar, desde un punto único, una búsqueda en distintas bases de datos. Integra el acceso a los contenidos de la Biblioteca Cochrane Plus, a revistas secundarias solventes, alertas sanitarias, repositorios de guías de práctica clínica, informes técnicos, entre otros, y traduce automáticamente la búsqueda al inglés para consultar simultáneamente las mejores fuentes de información en este idioma.

Este proyecto se ha desarrollado en el marco del Plan Nacional de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad a través de un acuerdo con el Centro Cochrane Iberoamericano.

7. – Otros recursos WEB: compendios, sumarios...

- UpToDate, <http://www.uptodate.com>
- Clinical evidence, <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>
- PIER - *Physician's Information and Education Resource*-,
<http://pier.acponline.org/index.html>
- eMedicine, <http://emedicine.medscape.com/>
- Dynamed, www.ebscohost.com/dynamed/
- Essential Evidence Plus, <http://www.essentialevidenceplus.com/>

8. Bases de datos bibliográficas

A pesar de las ventajas que puede suponer la utilización de recursos pre-evaluados críticamente. Las búsquedas en bases de datos de estudios originales son un paso obligado a la hora de de efectuar cualquier revisión de la literatura existente.

Entre las bases de datos, sin duda, MEDLINE junto con EMBASE, son las más consultadas.

MEDLINE es una base de datos producida y mantenida por la National Library of Medicine (NLM) de los Estados Unidos. Contiene en la actualidad unos 20.000.000 de referencias pertenecientes a unas 5.516 revistas biomédicas.

Es posible acceder a MEDLINE a través de la red por medio de diversos distribuidores (OVID, EBSCO, etc.) pero, posiblemente, la forma más extendida de acceder a MEDLINE sea a través de PubMed. PubMed, www.pubmed.gov, ofrece diversos sistemas de búsqueda y permite realizar búsquedas muy precisas gracias a la existencia de un lenguaje controlado accesible a través de la opción [Mesh Database](#), que facilita la búsqueda mediante descriptores o términos MeSH. PubMed ofrece, como ya hemos comentado anteriormente, la posibilidad de buscar distintos tipos de estudios relevantes sobre etiología, diagnóstico, terapéutica y pronóstico. Esta opción de búsqueda se denomina [Clinical Queries](#). Se complementa con otros dos filtros

adicionales, "sensitivity" y "specificity" que determinarán el número de estudios identificados.

EMBASE, www.embase.com, es la versión electrónica de Excerpta Médica y es producida por la editorial Elsevier. Ofrece acceso a más de 23.00000 de referencias bibliográficas pertenecientes a unas 7.500 revistas. Pero, al contrario que MEDLINE - que cubre sobre todo revistas anglosajonas -, ofrece una mayor cobertura de publicaciones europeas. Se estima que el índice de solapamiento entre ambas bases de datos es del 30%, por lo que pueden considerarse complementarias. Sin embargo, no es posible acceder a EMBASE de manera gratuita, sino mediante suscripción.

WEB of KNOWLEDGE, www.accesowok.fecyt.es. Plataforma que ofrece acceso integrado a contenido multidisciplinario: publicaciones periódicas, actas de conferencias, patentes, reacciones y compuestos químicos, bases de datos y sitios Web internacionales. Ofrece acceso, entre otras, a la base de datos *Web of Science* que incluye información actual o retrospectiva de aproximadamente más de 9.300 revistas de investigación, de las más prestigiosas y de alto impacto del mundo. Contiene alrededor de 36 millones de registros. Incluye información bibliográfica completa para todos los archivos, incluyendo referencias citadas; y también al *Journal Citation Report*, herramienta única de evaluación de publicaciones periódicas, la cual se actualiza anualmente. Ofrece factores de impacto de 7.460 publicaciones periódicas internacionales de investigación en ciencias puras y sociales.

CINAHL, www.cinahl.com, es una base de datos que desde 1982 cubre información científica sobre enfermería y otras disciplinas afines. Contiene subgrupos específicos de descriptores y búsquedas para Salud Pública.

La BVS -Biblioteca Virtual de Salud-, <http://regional.bvsalud.org/?lang=es>, es una colección descentralizada y dinámica de fuentes de información cuyo objetivo es el acceso equitativo al conocimiento científico en salud. Esta colección pretende satisfacer las necesidades de información de gestores, investigadores, profesores, etc. Incluye criterios de selección de la información bajo criterios de calidad. Entre sus muchos contenidos, destaca la base de datos LILACS, <http://lilacs.bvsalud.org/es/>, la más importante base de datos de literatura científica y técnica en Salud de América Latina y del Caribe, además de ser el instrumento que posibilita la estructuración, alimentación, mantenimiento y organización de las bases de datos bibliográficas de la BVS.

IBECS - Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud, <http://ibecs.isciii.es>. Contiene referencias de artículos de revistas científico-sanitarias editadas en España e incluye contenidos de las diferentes ramas de las ciencias de la salud: Salud Pública, Epidemiología y Administración Sanitaria, Farmacia, Veterinaria, Psicología, Odontología y Enfermería.

Íntimamente vinculada a las fuentes anteriores, SCIELO, <http://www.scielo.org>, es un modelo para la publicación electrónica cooperativa de revistas científicas en internet, trata de responder a las necesidades de la comunicación científica en los países en desarrollo y particularmente de América Latina y el Caribe.

CUIDEN, <http://www.index-f.com/busquedas.php>, es una Base de Datos Bibliográfica de la Fundación Index. Incluye la producción científica de enfermería española e iberoamericana tanto de contenido clínico-asistencial en todas sus especialidades como de contenido metodológico, histórico, social o cultural. Contiene artículos de revistas científicas, libros, monografías y materiales no publicados.

El IME - Índice Médico Español -, <http://bddoc.csic.es:8080/>, se encuentra alojado en la web del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y alberga, en español, casi 300.000 registros sobre biomedicina.

Existen bases de datos pertenecientes a grandes grupos editoriales que integran revistas a texto completo, bases de datos bibliográficas, eBooks, etc., que se han convertido en uno de los principales canales de acceso institucional a publicaciones y bases de datos.

SCIENCEDIRECT, <http://www.sciencedirect.com/>, ofrece una colección de aproximadamente 2.000 revistas en Ciencias de la Salud a texto completo, además de eBooks (también posee revistas de Ciencias Sociales, Humanidades Ciencias de la Vida, Física e Ingeniería). Incluye publicaciones como: “*Evidence-Based Practice of Critical Care*”, “*Evidence-based Healthcare*”, “*Evidence-based Healthcare and Public Health*”, “*Evidence-based Obstetrics & Gynecology*”, “*Evidence-based Oncology*”, entre otras.

PROQUEST, <http://www.proquest.co.uk/en-UK/>, es un recurso de colecciones electrónicas que contiene millones de artículos de revistas, periódicos y otro tipo de publicaciones, muchas de ellas pertenecientes al área de las de Ciencias de la Salud. Contiene revistas a texto completo como el *American Journal of Public Health*,

Canadian Journal of Public Health, European Journal of Public Health, Public Health Reports, Journal of Public Health Policy, entre otras. Distribuye importantes bases de datos como *Dissertation & Theses*, recurso indispensable para localizar más de un millón y medio de tesis doctorales y de máster pertenecientes a más de 500 Universidades de todo el mundo.

OVID, www.ovid.com/, contiene bases de datos como CINAHL, Cochrane, MEDLINE, EMBASE, ERIC, etc., y los textos completos de más de 1.200 publicaciones periódicas, así como más de 500 libros on-line.

EBSCO, <http://ejournals.ebsco.com/Home.asp>, es otro grupo editorial on-line que oferta acceso a más de 150 grandes bases de datos y revistas a texto completo.

SCIRUS, www.scirus.com, es un motor de búsqueda integral sobre información científica en internet. Construido con las últimas tecnologías de búsqueda web, su motor busca en cerca de 415 millones de páginas web específicas del campo científico.

WHOLIS, <http://www.who.int/library/databases/es/index.html>, es la base de datos de la biblioteca de la OMS, Organización Mundial de la Salud. WHOLIS indexa las publicaciones y artículos de revistas de la OMS desde 1948; incluye también los documentos técnicos desde 1986. Su utilización requiere hacer estrategias de búsqueda bien diseñadas, dado el extenso volumen de la base.

5. Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

5.1. Revisiones sistemáticas

Sobrecarga informativa, obsolescencia de la información, desigual calidad de las fuentes de información, son sólo algunas de las características del panorama informativo de hoy en día. En el ámbito médico-sanitario estas circunstancias obligan al profesional a consultar artículos de revisión en lugar de los artículos originales. Las revisiones proporcionan la posibilidad de estar informados y actualizados sin necesidad de invertir una gran cantidad de tiempo.

Tradicionalmente se han realizado un tipo de revisiones llamadas revisiones narrativas. Este tipo de revisiones plantea el inconveniente de que utilizan métodos informales, no explícitos y a menudo personales y subjetivos (101).

Dos son los principales defectos de las revisiones narrativas, el primero, que los autores no especifican el proceso que han seguido para localizar y evaluar la información que les ha llevado a ofrecer sus conclusiones. El segundo y derivado del anterior, que debido a la ausencia de esta información, los lectores no son capaces de repetir y verificar los resultados y las conclusiones de las revisiones (101).

La diferencia entre las revisiones narrativas y revisiones sistemáticas aparecen recogidas en la Tabla 19 (102-104):

Tabla 19. Revisiones narrativas vs. Revisiones sistemáticas. Adaptada de Cook (1997) ⁽¹⁰²⁾

Característica	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta de investigación	Amplia. No estructurada	Estructurada, clara, concreta y centrada en un problema clínico bien definido.
Búsqueda bibliográfica. Selección de fuentes de información.	No detallada. No sistemática. No orientada a localizar todos los estudios disponibles. Probabilidad alta de sesgo	Búsqueda detallada, sistemática y explícita.
Selección de artículos.	No hay criterios de selección. No reproducible. Probabilidad alta de sesgo.	Selección basada en criterios explícitos. Aplicación uniforme de los criterios de selección/exclusión a todos los artículos.
Valoración de la calidad de los estudios.	No hay valoración.	Valoración / evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios.
Síntesis.	A menudo resumen subjetivo, cualitativo, sin un estimador estadístico.	Basada en la calidad metodológica de los estudios. A menudo resumen cuantificado por un estimador estadístico
Interpretación.	A veces basada en la evidencia. Frecuentemente basada en opiniones personales.	Generalmente basada en la evidencia

La necesidad de disponer de herramientas que ayuden a los médicos a recuperar, de entre toda la información disponible, aquella información relevante y clínicamente válida, ha motivado el desarrollo de técnicas de lectura crítica (68), y la utilización de las revisiones sistemáticas.

Una revisión sistemática es aquella en la que existe una búsqueda exhaustiva de estudios relevantes sobre un tema. Una vez identificados y obtenidos los estudios, los resultados son sintetizados de acuerdo con un método preestablecido y explícito. Esta

forma de revisión da al lector una gran ventaja sobre otras revisiones: la posibilidad de replicarla y verificar si se llega a la misma conclusión (101).

Las revisiones sistemáticas constituyen una parte esencial de la medicina basada en la evidencia y van a jugar un papel fundamental en la toma de decisiones, no sólo en la práctica clínica sino también en la atención y gestión sanitaria, pues sintetizan de manera sistemática y explícita la información disponible y la evalúan críticamente para responder a una pregunta de investigación con el fin de minimizar el sesgo y el error aleatorio (105).

Como señalan Gisbert y Bonfill “las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en sí mismas, con métodos prefigurados y un ensamblaje de los estudios originales, que sintetizan los resultados de éstos” (103).

Las características esenciales de toda revisión sistemática serán las siguientes:

- Objetivos claramente definidos con criterios, previamente establecidos, de selección (inclusión/exclusión) de los estudios.
- Metodología explícita y reproducible.
- Búsqueda sistemática y exhaustiva que trate de identificar todos los estudios que cumplan los criterios de elegibilidad.
- Evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo a través de la evaluación del riesgo de sesgo.
- Síntesis y presentación sistemática de las características y resultados de los estudios incluidos.

Existen 2 tipos de revisiones sistemáticas:

- a) Revisiones sistemáticas cualitativas: Cuando se presenta la evidencia en forma descriptiva, sin análisis estadístico. Existen revisiones en las que la síntesis de datos no es posible bien porque sólo existe un estudio o porque los estudios no ofrecen datos combinables.

b) Revisiones sistemáticas cuantitativas o meta-análisis: Cuando mediante el uso de técnicas estadísticas, se combinan cuantitativamente los resultados en un sólo estimador puntual.

David Sackett estableció la diferencia entre los distintos tipos de revisiones: revisión narrativa, sistemática y meta-análisis que recogemos en la tabla siguiente (Tabla 20).

Tabla 20. Tipos de revisiones según Sackett D et al. (1991) ⁽¹⁰⁶⁾

Revisión	<ul style="list-style-type: none"> • "Término general para todo intento que sintetice los resultados y las conclusiones de dos o más publicaciones relacionadas con un tema dado".
Revisión sistemática	<ul style="list-style-type: none"> • "Revisión centrada en la identificación exhaustiva, a través de toda la literatura de un tema dado, valorando su calidad y sintetizando sus resultados".
Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • "Revisión sistemática que incorpora una estrategia estadística específica para reunir los resultados de varios estudios en una sola estimación".

Además de esta clasificación podríamos añadir otra en la que se incluye un 4º nivel. En éste se encontrarían los meta-análisis de datos individuales de pacientes (Figura 11).

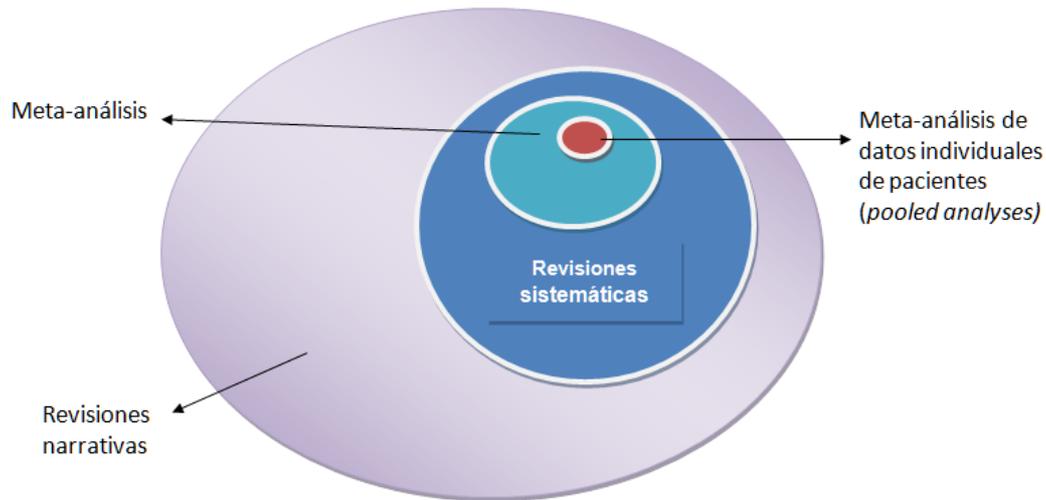


Figura 11. Tipos de revisiones. Adaptado de Madhukar Pai.

En la actualidad el número de revisiones sistemáticas disponibles ha aumentado considerablemente, y si bien las más numerosas son las de ECA, existen revisiones sistemáticas sobre los distintos tipos de estudio.

A pesar de la importancia de las revisiones sistemáticas, MEDLINE, por ejemplo, no indexa el término "*Systematic review*" como tipo específico de publicación. El término indexado en MEDLINE es "*Review*" que hace referencia fundamentalmente a las revisiones narrativas tradicionales. Por lo tanto, la búsqueda de revisiones sistemáticas sigue siendo un obstáculo en la práctica. Por el contrario, el término "Meta-análisis", está indexado en MEDLINE como tipo de publicación y como tópico, aunque recordemos que no todas las revisiones sistemáticas son meta-análisis, y, como veremos más adelante, no todos los meta-análisis están indexados en MEDLINE por este término.

Existen escasos trabajos publicados sobre estrategias de búsqueda en MEDLINE para localizar revisiones sistemáticas (107,108) y muchas veces las estrategias disponibles no están evaluadas. Presentamos aquí dos posibles estrategias de búsqueda para la identificación de las revisiones sistemáticas que utiliza PubMed y disponibles gratuitamente a través de Internet de la National Library of Medicine (NLM) de EE.UU.

1. Clinical Queries Filter. PubMed Clinical Queries

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml>

((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])AND(review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt]))OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab])OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]))

2. Shojania & Bero Filter. Eff Clin Pract. 2001 Jul-Aug;4(4):157-62)

((meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tw] OR metanalysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw])) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidence-based [ti])) BUTNOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR letter [pt]))

5.2. Meta-análisis

5.2.1. Definición

Son muchas las definiciones que del término meta-análisis podemos encontrar en la literatura científica especializada, Chalmers, por ejemplo, lo define como «una nueva disciplina que revisa críticamente y combina estadísticamente los resultados de investigaciones previas» (109). Para Laporte es la «Integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios sobre un problema determinado. Consiste en identificar y revisar los estudios controlados sobre un determinado problema, con el fin de dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles» (110). Guaita señala que el «Metaanálisis es una técnica estadística que combina los resultados de diversos estudios individuales para lograr sintetizar sus resultados y dar una estimación global» (111). Huques lo define como «análisis estadístico que combina o integra los resultados de varios ensayos clínicos independientes que el revisor considera susceptibles de ser combinables» (112). Todas ellas parten del mismo principio: la integración y combinación de resultados cuantitativos extraídos de trabajos científicos individuales.

5.2.2. Orígenes y antecedentes

La idea de combinar estudios independientes no es nueva. Ya en 1904 el matemático Karl Pearson estableció un procedimiento para analizar y combinar resultados de pequeños estudios que no tenían suficiente potencia con el objetivo de poder llegar a conclusiones estadísticamente significativas (113).

En la literatura aparecen recogidos diferentes intentos de uso de lo que podrían considerarse técnicas meta-analíticas. Este es el caso de Fisher en 1932 o Cochran en 1937. Interesante la cronología sobre el desarrollo del concepto y el uso de los meta-análisis propuesta por Dickersin, Higgins y Meinert en 1990 y que recogemos, adaptada, en la Tabla 21(114).

Tabla 21. Cronología del desarrollo y uso del meta-análisis. Adaptada de Dickersin, Higgins y Meinert C L. (1990)		
Año	Autor	Evento
Desarrollo		
1932	Fisher	Descripción del método analítico para combinar el <i>p-valor</i>
1937	Cochran	Descripción del método analítico para combinar valores de Z balanceados
1959	Mantel and Haenszel	Descripción del método analítico para obtener valores de la <i>odds ratio</i>
1972	Peto & Peto	Modificación del método de Cochran para obtener una prueba <i>log-rank</i>
1976	Glass	Uso del término " <i>meta-análisis</i> "
1977	Peto et al.	Descripción del método para combinar datos de diferentes ensayos clínicos. Uso del término " <i>pooling</i> "
Uso		
1974	Stjernsward	Uso del método de Mantel-Haenszel para combinar distintos ensayos clínicos
1977	Chalmers et al.	Uso del método de Mantel-Haenszel para combinar distintos ensayos clínicos. Uso del término " <i>pooling</i> "
1983	Tran	Uso del método de Glass para combinar distintos ensayos clínicos. Uso del término " <i>meta-análisis</i> ".
1985	Yusuf et al	Uso de la prueba <i>log-rank</i> de Cochran-Peto para combinar distintos ensayos clínicos. Uso del término "overview"
1985	Sacks et al.	Uso del método <i>log-rank</i> de Cochran-Peto para combinar ensayos clínicos. Uso del término " <i>meta-análisis</i> ".

Pero realmente, y en esto hay unanimidad de criterios, no fue hasta el año 1976 cuando el psicólogo estadounidense Gene V. Glass acuñó el término meta-análisis para referirse al análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos. Es a partir de ese momento cuando el término meta-análisis adquiere la connotación actual como instrumento

metodológico de investigación. Así Glass en su obra *Primary, Secondary, and Meta-analysis of Research*", define el término como "análisis de los análisis" y señala:

«Meta-analysis refers to the analysis of analysis. I use it to refer to the statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings. It connotes a rigorous alternative to the casual, narrative discussions of research studies which typify out attempts to make sense of the rapidly expanding research literature» (115)

Al referirse a la definición anterior Sánchez-Meca y Ato (116) puntualizan: «más que un mero conjunto de técnicas estadísticas, representa una nueva perspectiva en la acumulación del conocimiento, que se caracteriza por su reproducibilidad, un principio inherente de la investigación científica»

Dos son los elementos que caracterizan un meta-análisis. El primero es que se trata de un procedimiento cuantitativo para evaluar los resultados hallados en un campo concreto de investigación. El segundo que lo que pretende es proporcionar un índice global de la consistencia de esos hallazgos a través de las investigaciones consideradas en el estudio (117).

El objetivo del meta-análisis es realizar un análisis sistemático e integral de la información, como un todo único, sobre el conjunto de resultados de las investigaciones empíricas que analizan un mismo problema, con la finalidad de obtener unas conclusiones susceptibles de ser generalizadas, para perfeccionar el proceso cognoscitivo e investigativo y de toma de decisiones, frente a la incertidumbre informacional en cualquier entorno organizacional, sea científico, empresarial, educacional, social, etcétera (118).

De esta manera se delimita el alcance y propósito de la investigación meta-analítica de otros dos tipos de investigación científica (primaria y secundaria) que emplean métodos y técnicas estadísticas para analizar los datos.

En palabras de SB Thacker «la revisión sistemática y cuantitativa de la experiencia acumulada en un campo de investigación es fundamental para la buena práctica científica. El meta-análisis es una metodología que puede someterse a prueba y evaluación empírica... La importancia de su estudio, ha de ser evidente, en un campo

como la medicina, en el que la información científica se incrementa de forma exponencial y el potencial para la aplicación de estos hallazgos de investigación no tiene precedentes»(119).

El empleo del meta-análisis se ha extendido a casi todos los campos del saber, con diferentes denominaciones. Así según la rama del saber donde se aplique, hablaremos de: "revisión cuantitativa o meta-análisis", "revisión sistemática", "revisión de la literatura", "investigación-revisión bibliográfica", "revisión crítica de la bibliografía", "artículo de revisión", "revisión de investigación", "análisis cuantitativo de dominios de investigación", "síntesis cuantitativa", "revisión integradora de investigación" e "investigación integradora".

Chalmers señala que los británicos han utilizado de manera generalizada el término "overview" como sinónimo de meta-análisis prueba de ello es la frecuencia con la que ha sido utilizado ese término y pone como ejemplo que de esa palabra hacen los investigadores del Grupo de Oxford liderado por Peto & Yusuf et al. Una búsqueda en la base de datos MEDLINE a través de PubMed combinando el término "overview" en el campo título/abstract con Peto R en el campo autor arroja un total de 22 artículos. No obstante, a pesar de la frecuencia de uso del término "overview", hay que tener en cuenta que éste es menos específico que meta-análisis, pues con él se denominan no solamente los meta-análisis sino también las revisiones tradicionales narrativas.

Otros términos abundantes en la literatura son: "*quantitative syntheses*", "*quantitative reviews*", "*summary studies*", "*evaluation research*" a los que hacen referencia Light and Pillemer en su libro *Summing Up* (120) o el controvertido término "*pooling*" que para algunos autores como Egger (121) hace referencia de manera incorrecta a la agregación de los datos de origen. Así pues, hoy por hoy el término meta-análisis, parece estar consolidado y ampliamente aceptado.

5.2.3. El meta-análisis en medicina

En Medicina, una de las primeras publicaciones que pueden ser calificadas de meta-análisis es un trabajo de Beechers sobre la evaluación del efecto placebo publicado en la revista JAMA en el año 1955 (122). El número de meta-análisis en medicina fue creciendo lentamente, en 1976 se recuperaban un total de 10 meta-análisis, aunque las técnicas estadísticas utilizadas eran muy simples. El primero en utilizar un método

estadístico “formal” fue Stjemsward en 1974, que utilizó el método de Mantel-Haenszel para combinar los datos de los ensayos clínicos sobre la radiación post-operatoria en el cáncer temprano de mama (123). A pesar de los tímidos intentos presentes en la literatura médica durante estos años, el meta-análisis fue “redescubierto” para la medicina en la década de los años 80 y utilizado fundamentalmente para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados en campos como las enfermedades cardiovasculares, la oncología o los cuidados perinatales (113,124).

En el momento actual se observa una gran número de meta-análisis publicados, lo que seguramente refleja la importancia creciente de esta metodología y su aceptación en el ámbito médico-sanitario (favorece el conocimiento médico y la toma de decisiones). Una prueba de ello, sin duda, es el hecho de que el término meta-análisis haya sido incluido en los Medical Subject Headings (MeSH) de la National Library of Medicine de los EEUU, como tema o “topic” desde 1989 (2008) y en el que se define como:

«Quantitative method of combining the results of independent studies (usually drawn from the published literature) and synthesizing summaries and conclusions which may be used to evaluate therapeutic effectiveness, plan new studies, etc., with application chiefly in the areas of research and medicine»

En el año 1993 (2008) la NLM indexó el término en el MeSH como tipo de publicación [PT]:

«Works consisting of studies using a quantitative method of combining the results of independent studies (usually drawn from the published literature) and synthesizing summaries and conclusions which may be used to evaluate therapeutic effectiveness, plan new studies, etc. It is often an overview of clinical trials. It is usually called a meta-analysis by the author or sponsoring body and should be differentiated from reviews of literature»

Para ver la presencia y evolución de las publicaciones sobre meta-análisis en MEDLINE a través de PubMed realizamos las siguientes estrategias de búsqueda:

Estrategia I

1. "meta-analysis" [PT] OR "meta-analysis as Topic"[Mesh]
2. meta-anal* [TW] OR metaanal* [TW]
3. #1 OR #2

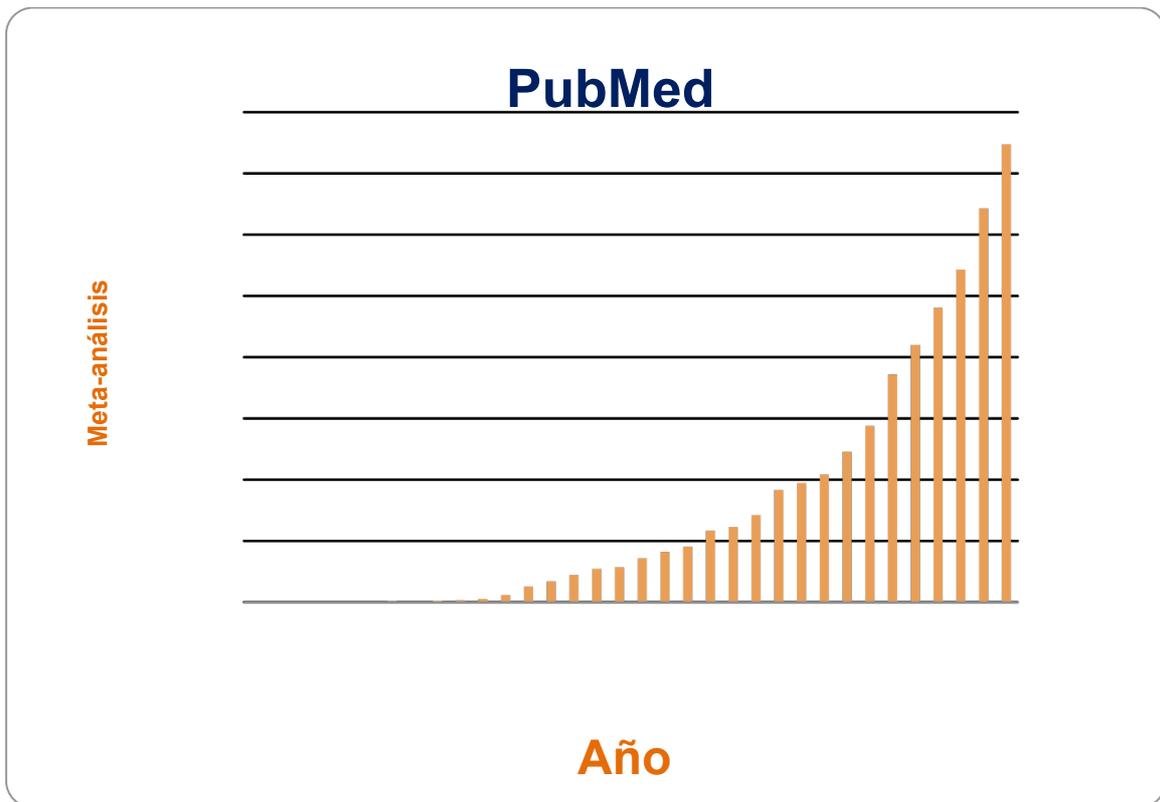


Figura 12. Nº de publicaciones sobre Meta-análisis en PubMed (1977-2010)

Se observa un crecimiento exponencial de las publicaciones sobre meta-análisis, especialmente a partir del año 1992, coincidiendo con el nacimiento y posterior desarrollo del movimiento de la medicina basada en la evidencia.

En las Figuras 13 y 14 se muestra un gráfico comparativo del porcentaje de publicaciones sobre meta-análisis y medicina basada en la evidencia en la base de datos MEDLINE / PubMed.

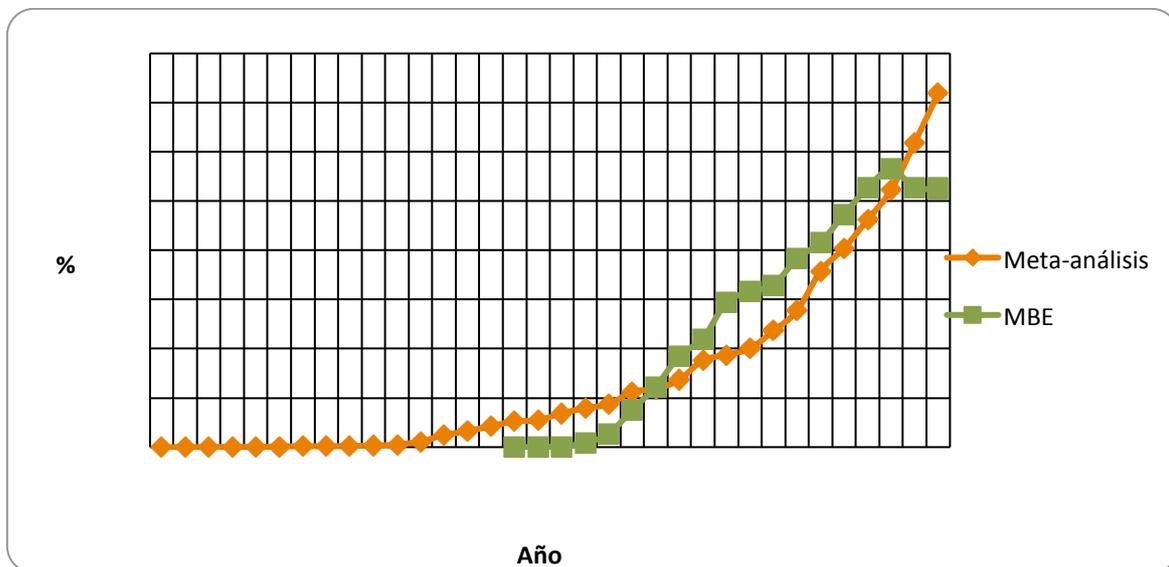


Figura 13. Gráfico comparativo del porcentaje de publicaciones sobre Meta-análisis y Medicina Basada en la Evidencia en la base de datos PubMed (1977-2010)

Estrategia II

1. "meta-analysis" [PT] OR "meta-analysis as topic" [term Mesh] OR "meta-analysis" [TW] OR "metaanalysis"[TW]
2. quantitative review* [TW] OR quantitative overview* [TW] OR systematic review* [TW] OR systematic overview* [TW] OR overview* [TW] OR quantitative syntheses*[TW]
3. "pooling" [TW] OR pooled analys* [TW] OR "Mantel Haenszel" [TW] OR "Peto" [TW] OR Dersimonian [TW] OR fixed effect* [TW]
4. #1 OR #2 OR #3

Esta estrategia de búsqueda, lanzada contra la base de datos PubMed, incorpora algunos de los términos más utilizados en la literatura médica para designar la combinación de resultados de estudios primarios mediante el uso de técnicas y métodos estadísticos. A pesar de que se encuentra desde fechas muy tempranas algún estudio “meta-analítico” no es hasta la década de los 90 cuando se produce el crecimiento exponencial de este tipo de publicaciones (Figura 14)

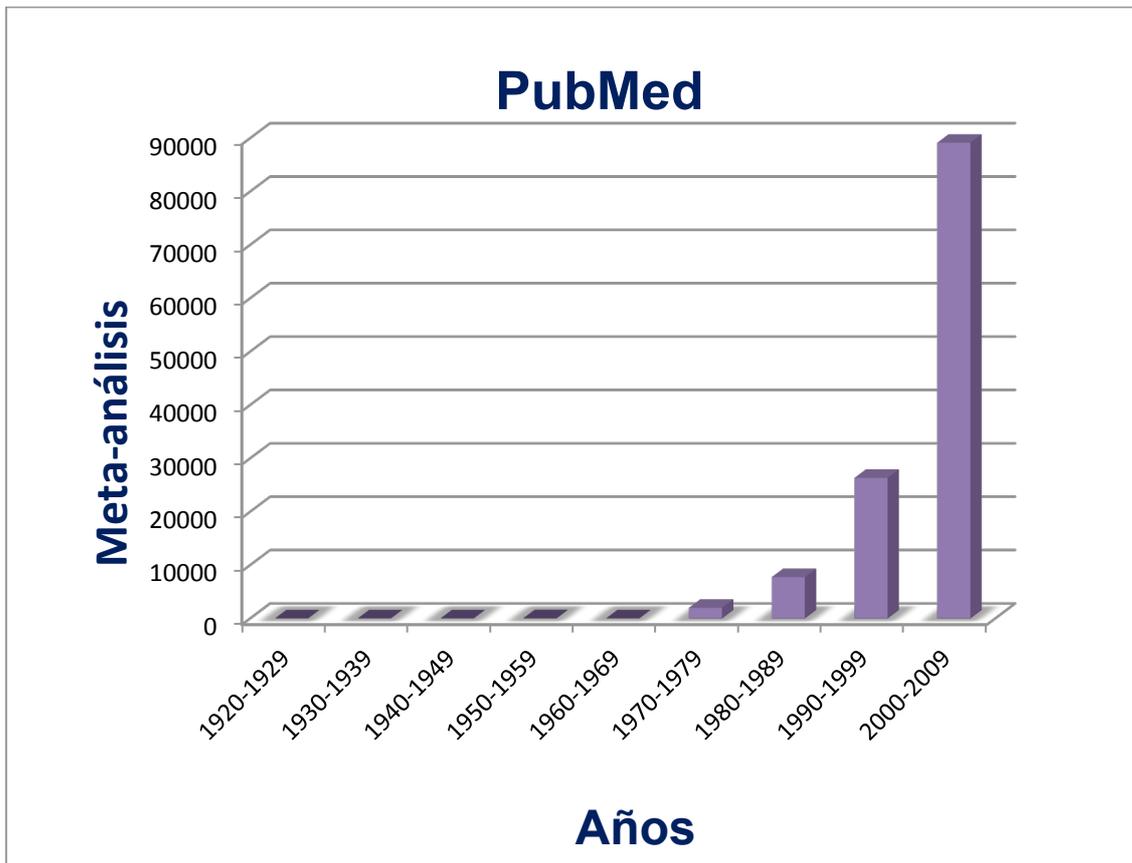


Figura 14. N° de publicaciones sobre Meta-análisis en PubMed según Estrategia II. (1920-2009)

Un meta-análisis en medicina hace referencia a un estudio basado en la integración estructurada y sistemática de la información obtenida de diferentes estudios clínicos, sobre un problema de salud determinado. Consiste en identificar y revisar los estudios controlados sobre un determinado problema, con el fin de dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles. Dado que incluye un número mayor de observaciones, un meta-análisis tiene un poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye. (Wikipedia) <http://es.wikipedia.org/wiki/Meta-an%C3%A1lisis>

Aunque el meta-análisis, como hemos dicho anteriormente, se ha utilizado en medicina, de forma mayoritaria, para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo en los últimos años es frecuente encontrar interesantes aplicaciones en estudios observacionales, de dosis-respuesta, o en estudios de evaluación de pruebas diagnósticas.

5.2.4. Etapas o fases del meta-análisis

Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis deben considerarse como auténticos proyectos de investigación en los que las unidades de observación son los estudios originales, los estudios primarios, que van a aportar información sobre una hipótesis previamente definida (125,126). Para llevarlos a cabo con éxito ha de establecerse una adecuada planificación, esto es, ha de establecerse un protocolo en el que se detalle cuidadosamente los objetivos y cada una de las etapas que han de llevarse a cabo.

El protocolo debe ser preparado antes de comenzar cada revisión y debe establecer detalladamente los procedimientos que van a ser utilizados en cada una de las etapas del meta-análisis.

El protocolo podría presentar la siguiente estructura (125):

- Una introducción del tema donde se centra el estudio y se plantea el impacto del mismo.
- Definición de los objetivos, distinguiendo entre primarios y secundarios. Se deben especificar las variables que se van a utilizar.
- Definición de los criterios de inclusión o exclusión de los trabajos que formarán parte del meta-análisis. Estos criterios deben tener presentes los objetivos planteados en el estudio.
- Identificación de las fuentes más adecuadas para la búsqueda bibliográfica.
- Descripción de la información extraíble de cada uno de los estudios. Se debe incluir un cuestionario de codificación donde se definen las características cualitativas diferenciales de cada estudio.
- Descripción de los análisis que se aplicarán para el cálculo del tamaño del efecto, así como los análisis paralelos del estudio de homogeneidad, etc.

En cuanto a las etapas o fases del meta-análisis, Martín Vallejo, citando a Rosenthal, diferencia seis etapas básicas que deben estar presentes en cualquier síntesis de investigación o meta-análisis (125):

1. – Formulación del problema
2. – Búsqueda de la literatura
3. – Codificación de los estudios
4. – Medida de los resultados
5. – Análisis e interpretación de datos
6. – Publicación del estudio

5.2.4.1. Formulación del problema

La formulación del problema, al igual que en cualquier investigación empírica, es esencial a la hora de realizar una revisión sistemática, sea o no cuantitativa. El primer paso en un meta-análisis consiste en delimitar el problema objeto de la revisión, definiendo con precisión las variables y conceptos implicados.

El problema de investigación va a determinar tanto los objetivos del meta-análisis como las características que han de tener los estudios que se incluyan en la revisión. Es importante que el revisor tenga en cuenta la forma en que se ha investigado previamente el tema, la validez de las conclusiones de esa investigación, las hipótesis con mayor apoyo empírico y las cuestiones para las que todavía no haya una respuesta clara y consistente a lo largo de los estudios (127).

Los objetivos tanto generales como secundarios deben estar bien formulados antes del análisis. Puesto que se trata de un análisis de datos ya obtenidos, es importante actuar con el máximo rigor en todo el proceso para evitar aquellos sesgos inherentes a todo diseño retrospectivo (128).

Según Gisbert y Bonfill (103), el meta-análisis debe tener al menos los siguientes objetivos:

1. Resumir los resultados de los estudios seleccionados y realizar una valoración cualitativa y cuantitativa.
2. Resolver la incertidumbre
3. Mejorar la precisión del estimador del efecto testado i.e., aumentar el efecto estadístico.
4. Comparar y contrastar los resultados divergentes de los estudios individuales.
5. Responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado o no podían responder por no tener suficiente poder estadístico (análisis de subgrupos).
6. Orientar futuros trabajos de investigación, es decir, generar hipótesis.

5.2.4.2. La búsqueda o identificación de la literatura relevante

Como ya hemos comentado con anterioridad uno de los grandes problemas, hoy en día, es el exceso de información en general y de información científica en particular. El número de publicaciones científicas ha experimentado en los últimos años un crecimiento que sobrepasa la capacidad de los sistemas de control de calidad científicos y, probablemente, la de los especialistas para valorar, interpretar y resumir críticamente sus resultados. Ante el aumento de artículos originales, y dado que la evidencia científica no es fruto del resultado de un único estudio de investigación sino de la integración y la reproducción de los resultados de distintos estudios, surge la necesidad de realizar revisiones críticas que integren y sinteticen la literatura médica. Es difícil que un único estudio contribuya de forma definitiva al avance del conocimiento médico. Por el contrario, es frecuente encontrar estudios con planteamientos y objetivos similares que presentan resultados poco homogéneos o, incluso, contradictorios. El análisis individualizado de cada uno de estos estudios y la síntesis de sus resultados pueden ser de gran utilidad no sólo en el marco teórico del conocimiento científico sino también en el de la práctica clínica y asistencial.

La búsqueda de las publicaciones o ensayos que intervienen en la revisión es una de las etapas más largas e importantes de las revisiones sistemáticas y del meta-análisis.

En esta fase el analista debe realizar una búsqueda exhaustiva de la literatura orientada a recuperar el mayor número de estudios pertinentes sobre el tema de investigación que pretende revisar (125).

Debido a las limitaciones que se pueden encontrar en la recuperación de los estudios en un meta-análisis se puede distinguir entre: La población objetivo que estará compuesta por todos los individuos que el revisor espera poder representar en el estudio y la población accesible, que incluirá sólo los que el revisor sea capaz de localizar (125,126). (Figura 15).

Es requisito fundamental en un meta-análisis definir la población objetivo y la población accesible, así como determinar en qué medida pueden diferir, ya que si ambas no coinciden, cosa que ocurre en la práctica totalidad de los meta-análisis, esto puede suponer una importante amenaza para la validez de los resultados (125,126).

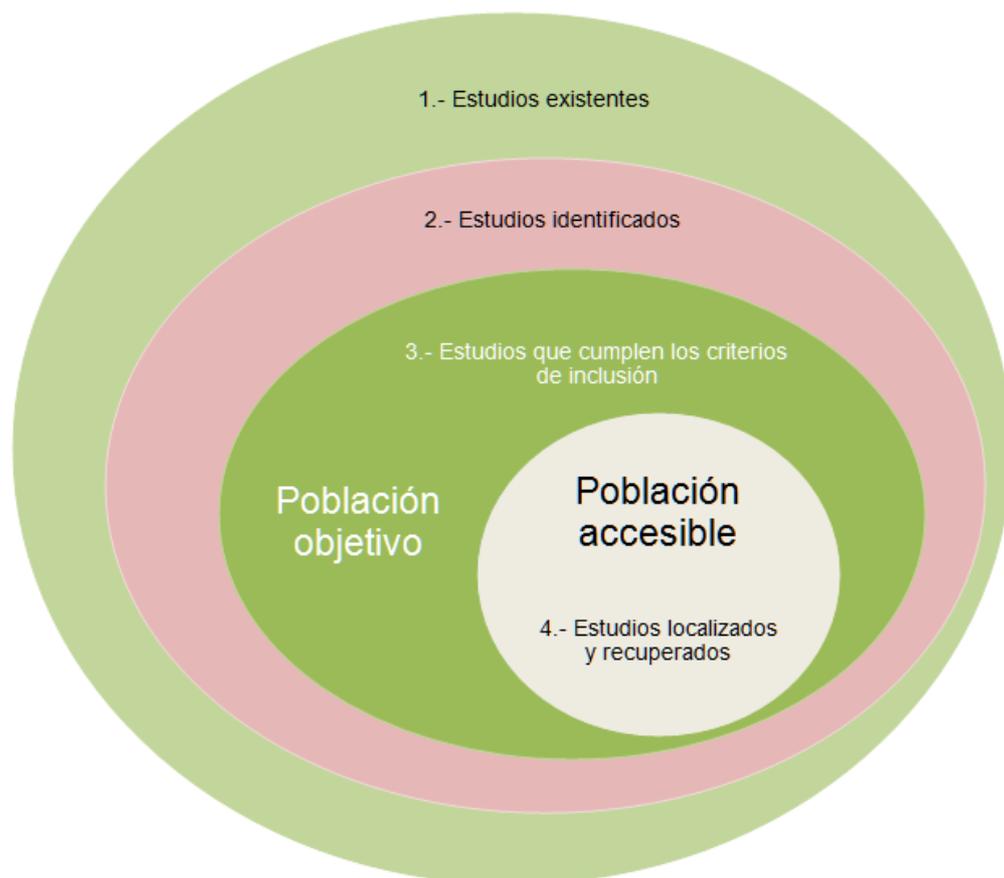


Figura 15. Población objetivo y población accesible en un meta-análisis

Una de las primeras etapas en el proceso de búsqueda es definir los criterios de selección que han de cumplir los estudios empíricos y desarrollar la estrategia de búsqueda más adecuada a los fines de la revisión. Es el momento de establecer criterios como el período temporal de realización de los estudios, el diseño de investigación que deberían tener, el idioma en el que deberían estar escritos y otras consideraciones más específicas determinadas por los objetivos de cada meta-análisis.

Estrategia de búsqueda

Realizar una búsqueda pertinente requiere un conocimiento exhaustivo de las fuentes de información disponibles (en relación a las fuentes de información me remito al apartado anterior “Fuentes para la búsqueda de la evidencia”). La estrategia más utilizada hoy en día es sin duda la realizada en bases de datos electrónicas. Sin embargo la tarea no es sencilla ya que hay un número importante de revistas diseminadas en las diferentes bases de datos y, en algunos casos, puede producirse solapamiento. Así pues, se deberá realizar una búsqueda general en las principales bases de datos bibliográficas como MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, sin descartar la búsqueda en otras bases de datos especializadas como *Current Contents*, *Cochrane Library*, *National Research Register*, etc. y otras bases de datos multidisciplinares, pero igualmente importantes, como *Web of Science*.

Es recomendable iniciar la búsqueda sin establecer restricción de lengua ni límites temporales. La estrategia de búsqueda se deberá adaptar a cada base de datos para poder encontrar los estudios primarios sobre el tópico o tema de investigación que cumplan con los criterios de inclusión-exclusión explicitados previamente. Todas las búsquedas se realizarán utilizando palabras clave y, siempre que sea posible deberán ser combinadas con los descriptores más adecuados. Se utilizarán descriptores o términos MeSH (*Medical Subject Headings*), si se utiliza la base de datos MEDLINE y Emtree si es EMBASE la base de datos seleccionada.

Las búsquedas electrónicas se acompañarán de búsquedas manuales en las listas de referencia de los estudios identificados o en revisiones relevantes de otros trabajos susceptibles de ser incluidos. También deberían ser incorporados aquellos trabajos no publicados como tesis y disertaciones académicas, actas de congresos o informes técnicos, o bien contactando directamente con los autores, a través de los colegios invisibles, para tratar de minimizar el sesgo de publicación.

Documentación de la estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda deberán describirse detalladamente para que el proceso pueda ser reproducido por otros investigadores. Debe hacerse constar siempre la estrategia utilizada en cada una de las bases de datos o metabuscadores, las fuentes de información empleadas para la identificación de los estudios con indicación de los límites usados: temporales, idiomáticos o de cualquier otro tipo y finalmente la fecha en la que se efectuaron las búsquedas.

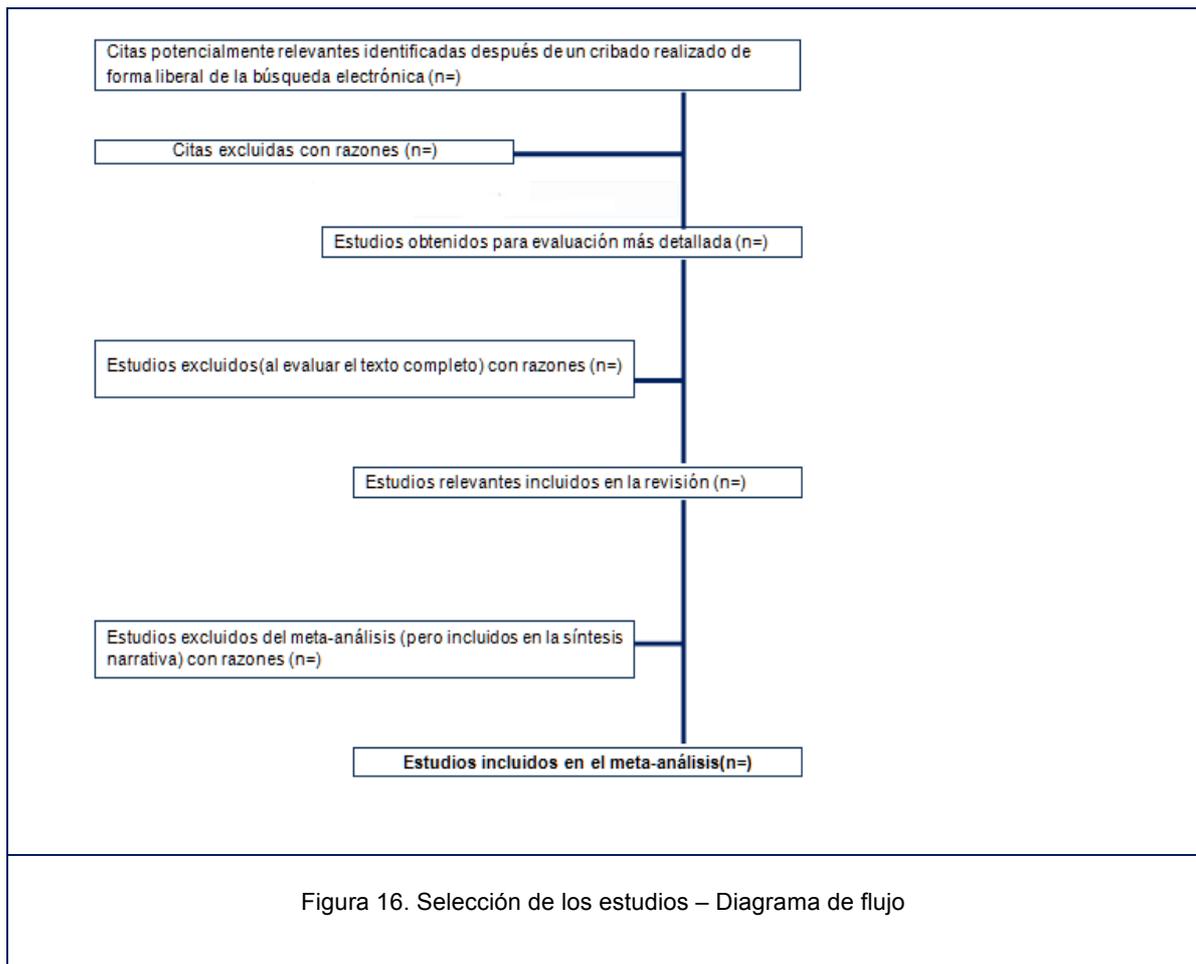
Identificación y selección de los estudios

Al igual que en un estudio primario a la hora de realizar un meta-análisis es necesario definir las características de los estudios que serán combinados. Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios deberán concretarse en un protocolo de acuerdo a los objetivos propuestos. Tendrán en cuenta el diseño del estudio, tamaño de la muestra, tipo de intervención, etc.

Los investigadores que participen en la selección de los estudios deberán evaluar cuidadosamente los mismos para confirmar si cumplen o no los criterios de inclusión establecidos.

Es en esta etapa cuando se debe decidir el número de evaluadores, la especialización y competencia de los mismos y cómo han de resolverse las discrepancias que se produzcan entre ellos.

Cada uno de los investigadores participantes en el estudio realizará un primer cribado de las referencias recuperadas en función del título y/o del abstract, procediéndose a eliminar aquellas referencias cuyo título no corresponda a los objetivos del estudio y/ que no cumplan con los criterios de inclusión. Se deberán además descartar los duplicados. Es conveniente que todo el proceso de localización y selección de estudios se ha de documentar correctamente, indicando en un diagrama de flujo los artículos identificados en cada fase. (Figura 16)



Se recomienda que la selección de los artículos se realice de forma ciega e independiente, al menos por dos investigadores. En todo caso las discrepancias entre los evaluadores siempre se deberán resolver por consenso.

Para analizar las discrepancias, se puede aplicar el índice kappa. Este estadístico es más efectivo que el solo uso del porcentaje, ya que dos personas podrían estar a veces de acuerdo sólo en base al azar. El índice kappa corrige esta posibilidad y asegura la medida de un verdadero acuerdo. (Tabla 22)

Tabla 22. Interpretación del coeficiente Kappa

Interpretación del coeficiente Kappa	
Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Mala
0,01 - 0,20	Leve
0,21 - 0,40	Aceptable
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Buena
0,81 - 1,00	Casi perfecta

Por último se deberán recoger y explicitar los artículos incluidos en el meta-análisis con indicación de sus características generales, el nivel de evidencia alcanzado y el grado de recomendación.

Asimismo se deberá hacer lo propio con los artículos excluidos, relacionando las referencias a los mismos así como los detalles y motivos del rechazo o exclusión.

Evaluación metodológica de la calidad

La importancia de incluir en un meta-análisis sólo aquellos estudios de probada calidad metodológica ha sido cuestionada por algunos autores.

Así Glass propone, a la hora de realizar un meta-análisis, utilizar todos los estudios disponibles sobre un tema, independientemente de la calidad de los mismos (129).

Ésta tendencia es seguida por algunos autores que aconsejan incluir inicialmente todos los trabajos, y luego efectuar un análisis de sensibilidad de los resultados para determinar la calidad de los estudios. El análisis de sensibilidad de los resultados

consiste en preguntar en qué medida se modifican si se excluyen determinados estudios o se cambian ciertos criterios.

Sin embargo, este principio de inclusión exhaustiva, sin consideración de la calidad de los estudios combinados ha sido ampliamente criticado. La mayoría de los autores se decantan por la evaluación de la calidad de los estudios individuales que se incluyen en los meta-análisis como una estrategia importante para identificar, reducir los sesgos y para guiar la interpretación de los resultados (103).

Son elementos importantes a tener en cuenta: a) la evaluación de la validez de los estudios, tanto interna como externa; b) la detección de la presencia de sesgos y c) la utilización de escalas de calidad de los estudios (130).

a) Validez de los estudios

Un estudio tiene validez, cuando su diseño y realización garantizan la detección y eliminación de errores sistemáticos y sesgos. Existen dos tipos de validez (130):

- Validez interna: está relacionada con el diseño y los procedimientos de medición de las variables y los métodos de análisis. Un estudio tiene validez interna cuando mide aquello para lo que ha sido diseñado, relacionándose con los conceptos de exactitud, fiabilidad y reproducibilidad.
- Validez externa: es la capacidad de generalización de los resultados de un estudio a personas o poblaciones distintas del mismo. Dependerá de aspectos relacionados con el muestreo o las características de la población estudiada, los cuales presentan mayor dificultad de control que los condicionantes de la validez interna.

b) Sesgos de los estudios

El término “sesgo” hace referencia a los problemas de validez interna de una investigación, es decir, se plantea si los resultados obtenidos son ciertos en la población de referencia a la que se pretende generalizar los resultados, mientras que la validez externa de una investigación se plantea a la hora de generalizar los resultados obtenidos, es decir, si los resultados encontrados en una población son aplicables a otra (103).

Habitualmente se consideran cuatro tipos diferentes (130):

- Sesgo de selección: se produce, por ejemplo, cuando en un estudio existen diferencias en los participantes asignados al grupo control y al de tratamiento. La aleatorización de los pacientes con ocultación de su asignación a los diferentes grupos, protege contra este sesgo.
- Sesgo de realización: es el originado al producirse diferencias en los cuidados proporcionados a los pacientes, además de la intervención que se está evaluando. Para evitar este sesgo deberá establecerse un protocolo estandarizado de cuidados y el cegamiento de clínicos y participantes, si es posible.
- Sesgo de desgaste: es el que se produce cuando se generan diferencias entre los grupos de comparación, al producirse bajas entre los participantes del estudio. La inclusión de estas pérdidas en el análisis protege contra este sesgo.
- Sesgo de detección: es el originado por diferencias o errores en la medición de los resultados entre los grupos de comparación, evitándose con el cegamiento de los participantes y de los observadores del resultado.

c) Evaluación de la calidad de los estudios

Es importante la valoración crítica de los estudios incluidos en una revisión y está ha de realizarse mediante instrumentos de medida de la calidad de los mismos. Estos instrumentos presentan el problema de la variabilidad inter e intraobservador y otras limitaciones que pueden hacer disminuir su fiabilidad y reproducibilidad.

Los intentos de establecer directrices sobre el *informe* de los estudios de investigación, comenzaron a partir de los años 90.

Dos son los tipos de instrumentos que van a permitir evaluar la calidad metodológica de los estudios de investigación:

- Checklists o listas de comprobación de la calidad: basados en una serie de puntos de calidad, que no se califican numéricamente.
- Escalas de calidad: basadas en puntos de calidad, que se califican numéricamente para proporcionar un cálculo cuantitativo. Las calificaciones se pueden generar ponderando todos los puntos por igual o asignándose diferentes pesos en relación con su importancia. Existen muchas escalas para valorar por ejemplo la validez y la calidad de los Ensayos Clínicos; una de las más utilizadas es la propuesta por Jadad et al. (131), en la que se puntúan por separado tres componentes esenciales: la aleatorización, el doble ciego y la descripción de las pérdidas durante el seguimiento.

Checklists o listas de comprobación

La primera lista de comprobación o *checklist* fue publicada en el año 1961 por R F Badgley (132). En el año 1993 ya había nueve publicadas (133). En cuanto a la primera escala de calidad para ensayos clínicos fue la publicada por Chalmers en 1981 (134), 12 años más tarde ya se habían publicado 24 escalas (133). Una información interesante sobre las *checklists* y escalas de calidad de ensayos clínicos puede encontrarse en el artículo de revisión de Moher et al. (133).

Muchas de estas guías, en su mayor parte dedicadas a los ensayos clínicos randomizados (ECA), ofrecen información similar, diferenciándose unas de otras por la atención que prestan a determinadas dimensiones de la calidad.

Es importante, por ello, describir las características de la metodología empleada en el documento de revisión, ya que esto puede mejorar la fiabilidad y reproducibilidad de las conclusiones.

Las listas de comprobación, en definitiva, son herramientas que van a ayuda al autor a mejorar la calidad de los informes de los estudios científicos; al revisor a juzgar la aportación del estudio y al lector a interpretar correctamente los resultados y sus implicaciones en la práctica clínica (135).

Cabe destacar la publicación de dos documentos casi contemporáneos publicados entre 1994 y 1995 (136,137) que presentaron las primeras directrices para la

publicación de los ECA. Ambos documentos se realizaron de manera independiente por grupos de investigadores y editores preocupados por la mejora de la publicación de los ensayos clínicos. La fusión de ambas iniciativas dio lugar a la Declaración CONSORT de 1996.

Con posterioridad a esta fecha, como veremos más adelante, comenzaron a aparecer recomendaciones de carácter similar sobre otros tipos de estudios. Así pues desde 1996 se han producido iniciativas de grupos similares que han dado lugar a la aparición de recomendaciones de publicación sobre estudios de precisión diagnóstica (STARD), estudios no aleatorizados de evaluación de intervenciones sobre hábitos y de salud pública (TREND), revisiones sistemáticas (meta-análisis) de ensayos clínicos aleatorizados (QUOROM) y de estudios observacionales (MOOSE), de estudios de observación (STROBE), así como sobre estudios de la capacidad pronóstica de los marcadores tumorales (REMARK), entre otras.

Instrumentos de valoración de la calidad

La declaración CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) fue publicada por primera vez en 1996 con la intención de mejorar la publicación de un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA), facilitar a los autores la realización de un ECCA y a los revisores y editores la evaluación de la validez de los resultados. Recordemos que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados y correctamente ejecutados proporcionan la mejor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias. La guía CONSORT sufrió una primera revisión en el año 2001 y posteriormente una segunda revisión en el 2010, dando lugar a la declaración CONSORT 2010. La guía se puede consultar en internet (<http://www.consort-statement.org>). La declaración CONSORT 2010 consta de una lista de comprobación de 25 ítems (Tabla 23) que se consideran críticos y que por tanto deberían incluirse en todo informe de un ensayo clínico, junto con un diagrama (Figura 17) para ilustrar el flujo de individuos participantes a lo largo del ensayo.

Tabla 23 - CONSORT 2010 – Checklist de ECA

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org



CONSORT 2010 Diagrama de flujo

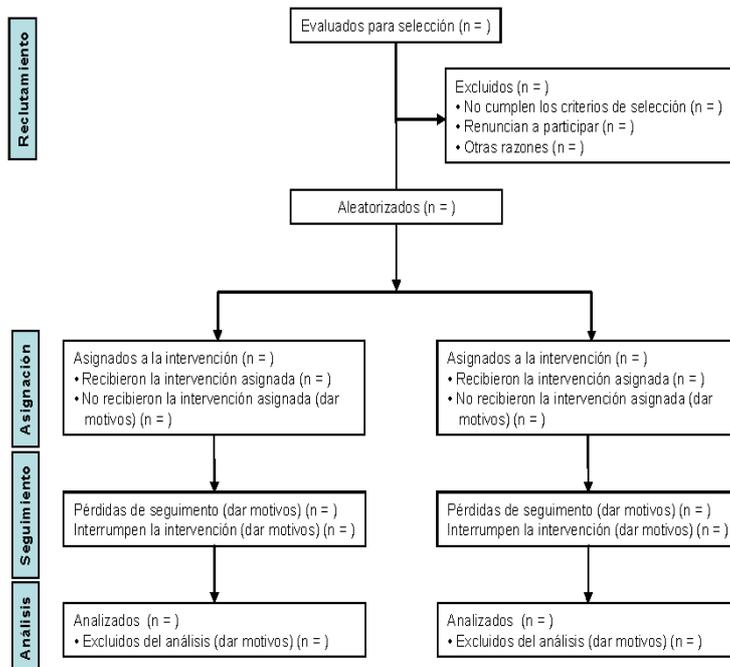


Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de dos grupos (esto es, reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis)

Figura 17. Diagrama de flujo CONSORT 2010

Para complementar la declaración CONSORT original se publicó en 2004 en el *British Medical Journal* (138) una ampliación relativa a ensayos clínicos aleatorizados comunitarios. Se trata de la guía *CONSORT Cluster Randomized Trials*.

Análogamente a las directrices para la publicación de ensayos clínicos, han aparecido recomendaciones de carácter similar sobre otros tipos de estudios, incluidos meta-análisis y revisiones sistemáticas (Tabla 24).

Así para mejorar la calidad y facilitar la elaboración de meta-análisis de ensayos clínicos en el año 1996 se creó el grupo QUORUM (*Quality of Reporting of Meta-*

analyses), grupo de trabajo interdisciplinar constituido por epidemiólogos, clínicos, estadísticos, editores e investigadores, cuyo objetivo era establecer unas normas que mejorasen la calidad de la presentación de los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. En el año 1999 el grupo publicó la declaración QUORUM. Se trata de una lista de comprobación y un diagrama de flujo. La lista está estructurada en 6 categorías, que se corresponden con cada una de las secciones que se corresponden con un artículo científico: título, resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión y 14 subcategorías. En total la lista contiene 18 ítems.

A pesar de la necesidad de mejorar la calidad de los meta-análisis publicados y del interés suscitado por esta lista de comprobación, lo cierto es que no parece haber calado del todo entre los autores, revisores y tampoco ha logrado un nivel adecuado de aceptación por parte de los editores de las revistas biomédicas, a pesar del incremento del número de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

La lista ha sido revisada y actualizada y en el año 2009 se ha publicado la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyse*).

A diferencia de QUORUM, la declaración PRISMA viene acompañada de un extenso documento donde se detallan y justifican cada uno de los 27 ítems propuestos, así como el proceso de elaboración de las directrices.

Otra herramienta que hay que tener en cuenta para la evaluación de meta-análisis de estudios observacionales es la guía MOOSE (*Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology*).

A continuación se presenta algunas de las principales listas de comprobación desarrolladas para cada tipo de estudio. (Tabla 24)

Tabla 24. Instrumentos de evaluación metodológica de los estudios

Diseño de Estudio	Checklist	Dirección electrónica
Guías de práctica clínica	AGREE	http://www.agreecollaboration.org/
	GRADE	http://www.gradeworkinggroup.org/
Ensayos clínicos aleatorizados controlados	CONSORT	http://www.consort-statement.org/
Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios	CONSORT-CLUSTER	http://www.consort-statement.org/
Estudios de intervención no aleatorizados	TREND	http://www.cdc.gov/trendstatement/
Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos	QUORUM	http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7010&sumarioid=13003633
	PRISMA	http://www.prisma-statement.org/
Revisiones sistemáticas y Meta-análisis de estudios observacionales	MOOSE	http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/283/15/2008
Estudios observacionales: cohorte, casos y controles, transversales	STROBE	http://www.strobe-statement.org/
	GRADE	http://www.gradeworkinggroup.org/
Estudios de precisión diagnóstica	STARD	http://www.stard-statement.org/
	QUADAS	http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25/Mozilla/3
Estudios de precisión pronóstica	REMARK	http://www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting/reporting-guidelines/remark/
Estudios de evaluación económica	QHES	http://www.amcp.org/data/jmcp/Formulary%20Management-53-61.pdf
Estudios cualitativos	SANDELOWSKI	http://www.ualberta.ca/~iiqm/backissues/1_1Final/pdf/sandeleng.pdf
Ética y buenas prácticas de ensayos clínicos	ASSERT	http://www.assert-statement.org/

5.2.4.3. Codificación de los estudios – Extracción de datos

En las revisiones meta-analíticas los datos proceden de distintos estudios individuales, de diversa procedencia y calidad por lo que pueden arrojar resultados contradictorios. El revisor deberá codificar las características de los estudios que puedan afectar a dichos resultados (125).

De manera general se debe utilizar un formulario de recogida de datos que incluya las principales variables de los estudios originales. El objetivo de la codificación es concretar el conjunto de peculiaridades que definen cada uno de los estudios recuperados.

Glass (129) distingue entre características metodológicas y características sustantivas. Las primeras hacen referencia a aspectos generales como la fecha, la fuente de publicación, el tipo de diseño de investigación, etc. Las características sustantivas hacen referencia a aspectos específicos del tema de investigación que se estudia y que podrían responder a preguntas sobre población, intervención, comparación, resultados y factor tiempo (PICOT).

No existe un modelo único y universalmente válido para codificar los estudios a combinar. De manera general un formulario puede incluir las siguientes variables (139) :

- Identificación del estudio: autores, país, fuente de financiación.
- Fecha de publicación del estudio.
- Fecha de inicio y final del trabajo.
- Problema estudiado o hipótesis formulada.
- Características de los individuos: sexo, edad...
- Diseño del estudio: experimental (con aleatorización o no) u observacional (prospectivo o retrospectivo).
- Exposición o tratamiento estudiado: dosis, pauta...
- Co-exposición o co-tratamiento.
- Resultados que permiten medir los efectos principales y secundarios: resultados brutos y medidas del efecto ajustadas con sus intervalos de confianza o valores p asociados e interacciones representativas.
- Valoración de la calidad o validez de los estudios.

- Susceptibilidad del estudio a posibles sesgos, aspectos destacables y limitaciones del estudio, y explicaciones que los autores presentan de los resultados.

El proceso de codificación de las características de los estudios puede estar sujeto a deficiencias de fiabilidad y validez del estudio.

La falta de fiabilidad en la codificación pueden deberse a diferencias en el proceso y a la calidad de recogida de la información. Para evitar los sesgos de observación, se intenta que la extracción y codificación de los datos se realice, al menos, por dos codificadores.

Cuanto mayor sea el número de codificadores mayor será la fiabilidad efectiva ya que los errores aleatorios de cada codificador se contrarrestan con los errores de los otros (125,126).

5.2.4.4. Medidas de los resultados

En una revisión cuantitativa la unidad de análisis procede de los estadísticos analizados en los estudios primarios.

Para poder integrar los resultados de un conjunto de estudios es necesario que se expresen en una escala de medida común. Las variables dependientes empleadas en los estudios, de manera general, difieren entre sí, por lo que no son directamente comparables.

Para solucionar este problema se han propuesto la utilización de diferentes estrategias (125,126):

- a) El uso del “*vote counting*”.
- b) El uso de niveles de significación.
- c) El uso de medidas de la magnitud del efecto.

a) Vote counting o Recuento de votos

Fue utilizado por primera vez por Light & Smith en 1971 (140) para valorar los resultados cuantitativos en las revisiones narrativas o tradicionales.

Consiste como señala Martín Vallejo (125) en clasificar los resultados disponibles dentro de tres categorías:

- Resultados significativos en los cuales la diferencia de medias es positiva.
- Resultados significativos en los cuales la diferencia de medias es negativa.
- Resultados no significativos.

Light y Smith (140) describen su método de la siguiente manera: «Se examinan todos los estudios que aporten datos sobre una variable independiente específica de interés. Quedan definidos tres resultados posibles. La relación entre las variables dependiente e independiente puede ser significativamente positiva, significativamente negativa o no significativa en ninguna dirección. Se tabula el número de estudios que se incluyen dentro de cada una de estas tres categorías. Si un número considerable de estudios cae dentro de una de estas tres categorías y muy pocas en las otras dos, entonces esa categoría modal es asumida como la mejor estimación de la verdadera relación entre la variable dependiente y la independiente».

Los inconvenientes de este método son, entre otros, que no tiene en cuenta el tamaño de la muestra, que la magnitud de los efectos queda sin resolver y, la última y más importante, que conducen a conclusiones falsas, ya que si existe un efecto verdadero en una serie de estudios cuya potencia estadística media sea menor de 0,50, la probabilidad de llegar a una a conclusión falsa con este método aumenta con el número de estudios (141).

b) Nivel de significación

Los niveles de probabilidad han sido utilizados en la integración de resultados debido a su amplia difusión en los trabajos e informes de investigación.

Si disponemos del nivel de significación exacto p que corresponde a cada contraste de significación realizado de una hipótesis común, el conjunto de niveles “ p ” unilaterales así obtenido es susceptible de ser analizado estadísticamente ya que convierte los resultados de los estudios a una misma medida (125,126).

No obstante, la significación estadística no proporciona información sobre la fuerza de la relación (tamaño del efecto). Lo que interesa es elegir un indicador que nos

aproxime a la significación clínica a través de la estimación de la magnitud o tamaño del efecto.

Así pues no es aconsejable utilizar esta estrategia en un meta-análisis si no va acompañada de alguna medida del tamaño del efecto.

c) Tamaño del efecto

Son muchos los autores que señalan que la medida más informativa del resultado de una investigación es el tamaño o magnitud del efecto (116,125,142,143). Una ventaja importante de los tamaños del efecto es que, al ser transformaciones a una escala común, los resultados de diferentes estudios o experimentos son directamente comparables. Es precisamente esta característica lo que les hace imprescindibles al realizar un estudio meta-analítico. Cuanto mayor sea el tamaño del efecto que se desea detectar, mayor será la probabilidad de obtener hallazgos significativos y, por lo tanto, mayor será el poder estadístico.

Para algunos autores el primero que introdujo la medida del tamaño del efecto para sintetizar cuantitativamente los resultados de los estudios seleccionados fue Glass en 1976.

«Statistical significance is the least interesting thing about the results. You should describe the results in terms of measures of magnitude – not just, does a treatment affect people, but how much does it affect them.» Gene V. Glass (Kline, 2004, p. 95)(144)

Según las características metodológicas del campo de investigación que se quiera integrar, se podrán utilizar distintos índices o indicadores del tamaño del efecto. En metodología estadística no existe un indicador único o universal. Los más frecuentes son (145):

1º **Coefficientes de correlación:** indicadores que valoran la fuerza de la asociación entre variables. En este grupo estarían los coeficientes de correlación y asociación *r* de Pearson, *r_s* de Spearman. En todos los coeficientes de correlación, los valores asumibles oscilan entre -1 y $+1$, siendo el valor cero expresión de la ausencia de asociación. El grado de magnitud de la asociación entre variables aumentará a medida que se aproxime al valor de la unidad; el signo positivo o negativo informará sobre el sentido de la asociación.

Otra forma de estimar el grado de asociación o magnitud del efecto es a partir del *coeficiente de determinación* R^2 . Este se calcula elevando al cuadrado el coeficiente de correlación y expresa el porcentaje de varianza conjunta entre las variables consideradas.

2º Diferencia de medias: los indicadores pretenden estimar la magnitud de la diferencia entre las medias. En este grupo estarían los índices *d de Cohen*, Δ *de Glass* y *g de Hedge*.

3ª Estimación del riesgo que se obtiene a través de tablas 2x2 al que pertenecen la Odds-Ratio (OR), el Riesgo Relativo (RR), la diferencia de Riesgos (DR), el Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT).

Todos estos índices ofrecen un indicador del tamaño del efecto observado entre las variables sometidas a examen, pero se hayan afectados de un margen de error, que será expresión de su significación estadística.

El cálculo de los intervalos de confianza de estos índices permitirá tomar decisiones sobre su significación estadística y, en el caso del ámbito biomédico, de su significación clínica.

Son mucho los autores y muchos los trabajos escritos sobre los indicadores del tamaño del efecto los diversos índices existentes. Lo cierto es que no hay unanimidad en el uso de estos términos. Autores como Cohen (1977), que es uno de los que más han contribuido a difundir estos métodos, denominan *tamaño del efecto* a cualquier *métrica común* que se utilice, pero en la práctica más habitual, y siguiendo a Glass, McGaw y Smith (1981), el término *tamaño del efecto* se utiliza preferentemente (pero no únicamente) para designar la *diferencia tipificada*.

5.2.4.5. Análisis de los resultados

En esta etapa los resultados son sintetizados para obtener un índice global y representativo del conjunto de ensayos.

Así pues antes de realizar un meta-análisis se debe establecer la medida de resultados que se va a utilizar para describir y representar de manera agregada los resultados de los estudios. Las más utilizadas para variables dicotómicas son la *Odds*

Ratio, el riesgo relativo o la diferencia de riesgos. Para variables continuas se utiliza la diferencia de medias o la diferencia estandarizada de medias.

Existen diversas técnicas estadísticas para la realización de un meta-análisis. La elección dependerá del tipo de medida de resultado / efecto utilizada y de la valoración de heterogeneidad de los resultados de los estudios (146). (Tabla 25)

Básicamente existen dos modelos para combinar estadísticamente los resultados:

Modelo de efectos fijos (fixed effects): Los estudios se combinan considerando que no existe heterogeneidad entre ellos. Las diferencias que se observan entre los estudios se deben únicamente a variabilidad aleatoria. Los principales métodos de efectos fijos son el de Mantel-Haenszel, el de Woolf y el de Yusuf-Peto.

Modelo de efectos aleatorios: No asume la homogeneidad entre los resultados de los estudios. Se suelen aplicar cuando los estudios tienen un grado de heterogeneidad superior al esperado por simple variabilidad aleatoria.

Tabla 25. Métodos estadísticos para el meta-análisis ⁽¹⁴⁶⁾

Variable	Medida del efecto	Modelo	Método
Dicotómicas	Razón de Odds	Efectos fijos	Yusuf-Peto Mantel-Haenszel Woolf
		Efectos aleatorios	Dersimonian-Laird
	Riesgo relativo	Efectos fijos	Mantel-Henszel Woolf
		Efectos aleatorios	Dersimonian-Laird
	Diferencia de riesgos	Efectos fijos	Mantel-Haenszel Woolf
		Efectos aleatorios	Dersimonian-Laird
Continuas	Diferencia de medias	Efectos fijos	Woolf
		Efectos aleatorios	Dersimonian-Laird
	Diferencia estandarizada de medias	Efectos fijos	Woolf
		Efectos aleatorios	Dersimonian-Laird

En ocasiones los estudios no suministran suficientes datos que permitan la agregación o *pooling* estadístico. En estos casos no es conveniente agregarlos al meta-análisis. Sin embargo esos estudios pueden analizarse cualitativamente. Los análisis cuantitativo y cualitativo en una revisión pueden ser complementarios.

5.2.5. Limitaciones del meta-análisis

Heterogeneidad

Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis constituyen una metodología fiable para proporcionar evidencia relativa a aspectos relevantes de la medicina. Pero esta metodología no está exenta de limitaciones. Dos son las más importantes: la heterogeneidad y el sesgo de publicación.

Cuando hablamos de que existe heterogeneidad entre los estudios ¿a qué nos estamos refiriendo? ¿Cómo se mide? Cuando se habla de heterogeneidad hay que tener presente dos aspectos, que por supuesto no tienen por qué coincidir: la consistencia clínica de los estudios incluidos y el concepto estadístico de heterogeneidad (147).

La heterogeneidad clínica se refiere a las diferencias en las características de los estudios que pueden estar motivadas por diferencias en las poblaciones estudiadas, distintos aspectos en el diseño de estudio, diferencias en la intervención, etc.

La heterogeneidad estadística hace referencia a la cuantificación matemática de la discrepancia en el resultado numérico entre los valores de los diferentes estudios.

Como señala Molinero puede ocurrir que encontremos estudios con características clínicas muy homogéneas pero con una alta discrepancia en los resultados numéricos o por el contrario, estudios muy heterogéneos en su diseño clínico pero con resultados numéricos similares (147).

Existen varios estadísticos para cuantificar la heterogeneidad. Los más comunes son el estadístico Q de Cochran, el H, y el I^2 . El estadístico Q se basa en el cálculo de la suma de las desviaciones cuadráticas entre el resultado individual de cada estudio y el resultado global, ponderando esas diferencias con el mismo peso con el que cada resultado interviene en el cálculo global del efecto. Esto se puede llevar a cabo mediante una prueba chi-cuadrado de independencia con $k-1$ grados de libertad, donde k = a número de estudios. Aunque esta prueba resulte significativa suele ser insuficiente para concluir que no existe heterogeneidad entre los estudios. Pero el más fácil de interpretar es el I^2 , indica el grado de inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, expresado como la proporción de la variación entre los estudios

respecto a la variación total. Se suele considerar que si el valor es del 25% hay poca heterogeneidad; del 50% moderada, y del 75%, alta (104,147).

Las herramientas disponibles para explorar la heterogeneidad estadística son el análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad y la metarregresión.

5.2.6. Representaciones gráficas de los resultados

La representación gráfica de los resultados de un meta-análisis va a contribuir a una mejor y más fácil interpretación de los mismos. Los gráficos habituales que aparecen en los meta-análisis varían, desde los más sencillos a los más específicos, debido a las peculiaridades propias de los estudios meta-analíticos. Veamos en este apartado algunos de los más característicos.

Forest Plot

El diagrama de árbol (*Forest Plot*) muestra los datos de los estudios individuales junto con una representación del peso estadístico de cada estudio en relación con los intervalos de confianza y el error estándar de la media (Figura 18)

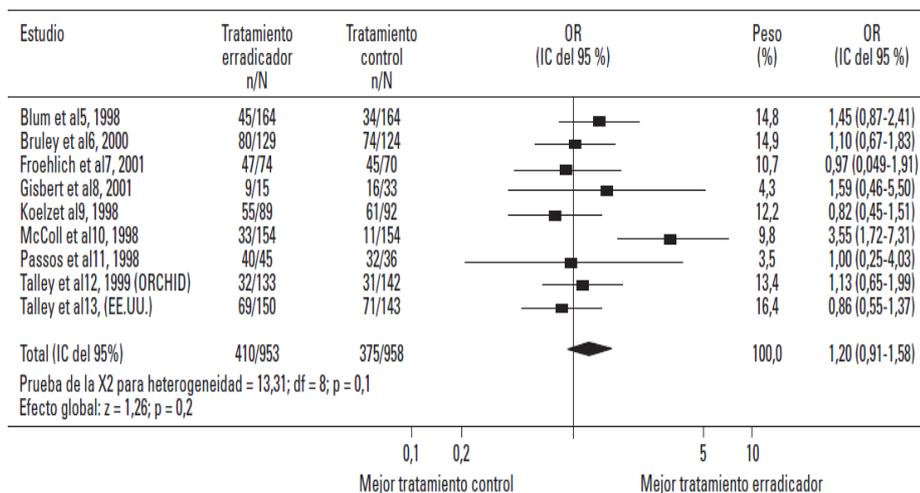


Figura 18. Gráfico de Forest. Tomado de Gisbert JP et al. (2002) ⁽¹⁴⁸⁾

El resultado de cada estudio está representado por un cuadrado que significa el efecto final del estudio y una raya horizontal que constituye el intervalo de confianza 95%. Cuanto más amplia sea la línea, más amplio es el IC95%. El tamaño del cuadrado es proporcional a la cantidad de información aportada. En la parte inferior del gráfico se ubica el resultado combinado o global de todos los estudios, representado por un rombo.

La línea vertical está situada en el punto de no efecto, de manera que un intervalo que la incluya indica que no se ha logrado establecer el efecto de la intervención.

Análisis de subgrupos

Existen diversas herramientas, como hemos mencionado anteriormente, para determinar la presencia de heterogeneidad entre estudios, una de ellas es el análisis de subgrupos. El objetivo es intentar determinar qué factores pueden explicar las diferencias observadas en los resultados de los estudios analizados. Para ello se debe efectuar el meta-análisis en diferentes grupos de estudios, reunidos según determinadas características de los mismos o de los pacientes incluidos y comprobar si existe relación entre la tasa de respuesta y el riesgo base.

La mejor herramienta gráfica para verificarlo es sin duda el gráfico de l'Abbé que representa la respuesta obtenida en ambos grupos en comparación para cada estudio y permite conocer si el efecto de la intervención es el mismo, sea cuál sea el nivel de respuesta en el grupo control. Si, por ejemplo, tanto los estudios con respuesta grande como pequeña en el grupo control se encuentran al mismo lado y a la misma distancia de la diagonal principal, puede aceptarse que el efecto de la intervención no varía en función de la respuesta en el grupo control. La presencia de puntos dispersos en el gráfico de l'Abbé indica heterogeneidad, mientras que si se agrupan en una zona estrecha es señal de resultados más homogéneos (Figura 19-20).

Para resaltar más estas diferencias con la diagonal algunos autores recurren al gráfico de Oldham (Figura 21), que representa la diferencia entre ambas respuestas, o magnitud del efecto de la intervención en función de la respuesta promedio.

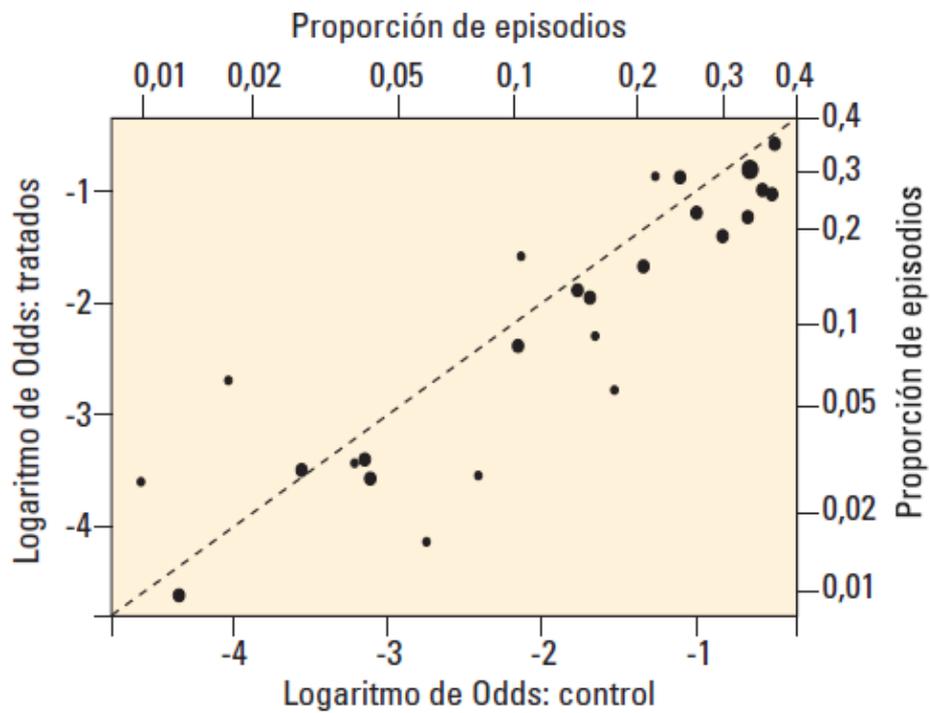


Figura 19. Grafico de l'Abbé. Tomado de Miras y Cobo (2007) ⁽¹⁴⁹⁾

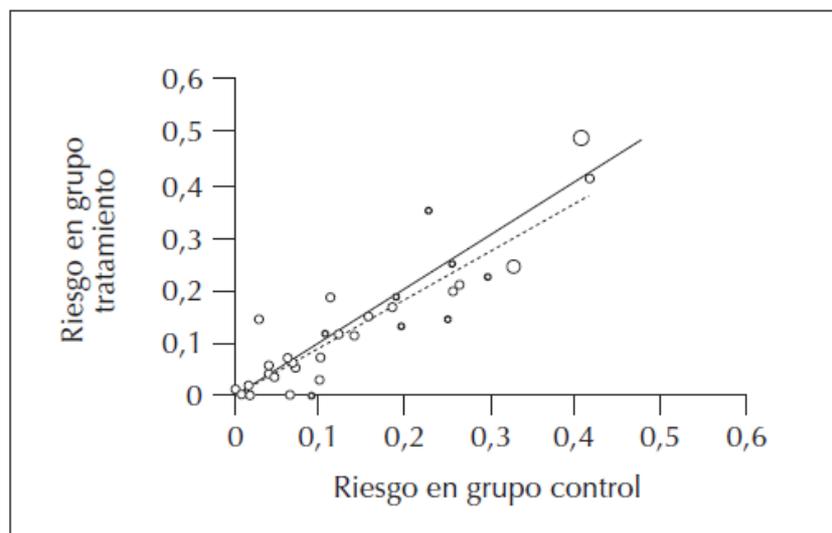


Figura 20. Gráfico de l'Abbé. Tomado de Molinero LM (2008) ⁽¹⁴⁷⁾

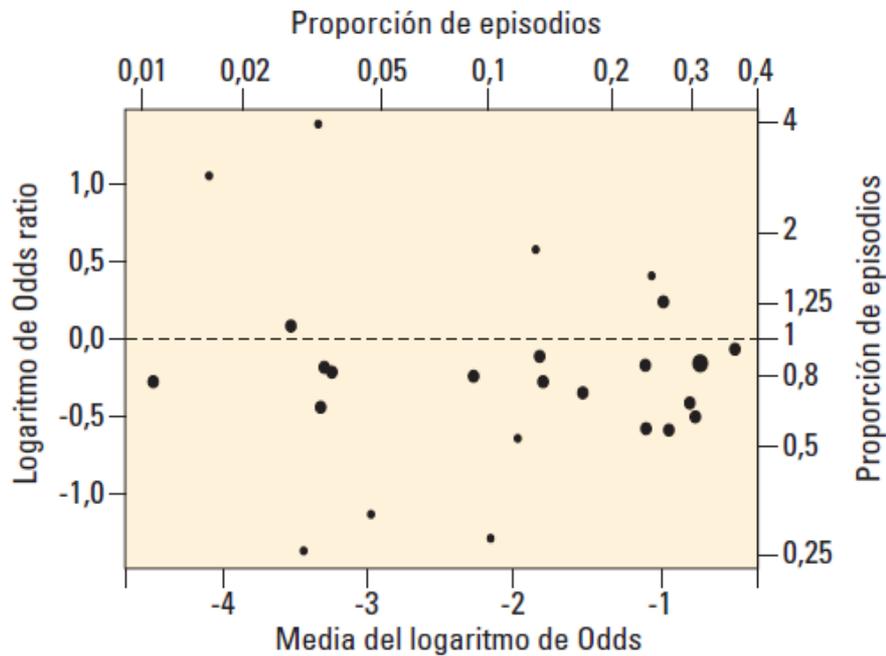


Figura 21. Gráfico de Oldham. Tomado de Miras y Cobo (2007) ⁽¹⁴⁹⁾

Metarregresión

El término metarregresión hace referencia a los análisis en los cuales las características de los estudios, o las características de los sujetos que intervienen en ellos se utilizan como variables independientes (explicativas) en una ecuación de regresión simple o múltiple, en la cual la variable dependiente (a explicar) es el resultado de cada estudio (efecto medio), o alguna medida de la desviación del resultado de cada estudio con respecto al efecto global calculado en el meta-análisis (147). (Figura 22)

En el eje de abscisas se representa la variable explicativa y en el eje de coordenadas la variable efecto analizada en el meta-análisis. En el ejemplo de la Figura 22 se observa como el efecto disminuye a medida que aumenta el valor de la variable explicativa. Cada punto representa un estudio, siendo el tamaño de cada punto proporcional al peso del estudio en el meta-análisis. En la meta-regresión la unidad de observación es el estudio (147).

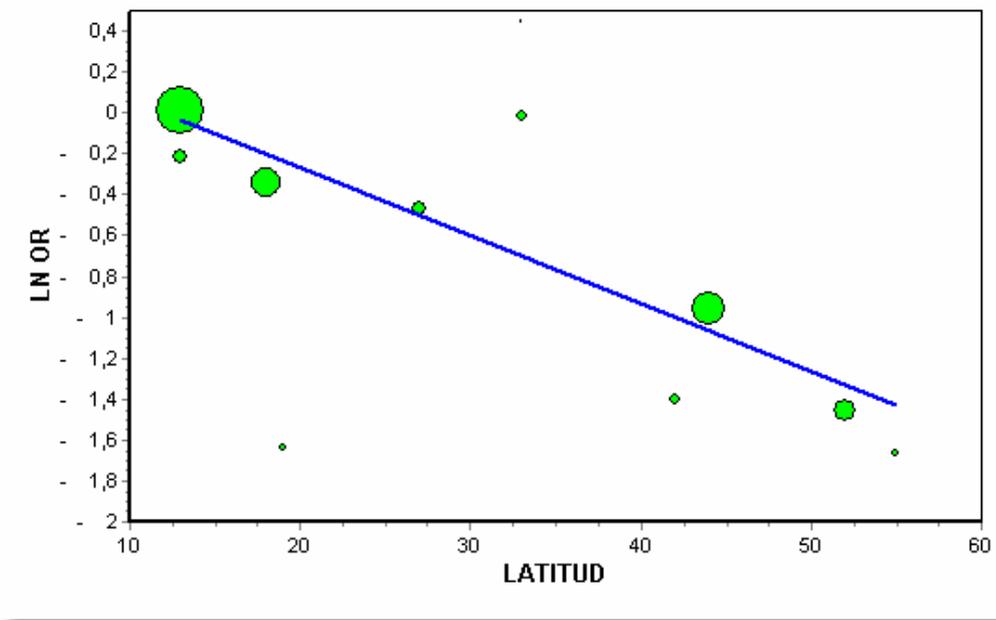


Figura 22. Ejemplo de gráfico de metarregresión. Tomado de Molinero LM (2008) ⁽¹⁴⁷⁾

Otro gráfico utilizado para detectar la presencia de heterogeneidad es el gráfico radial o diagrama de Galbraith, en el que se representa el resultado del efecto medio en cada estudio dividido entre la raíz cuadrada de su varianza (estadístico z) en el eje vertical frente al inverso del error estándar en el eje horizontal (Figura 23).

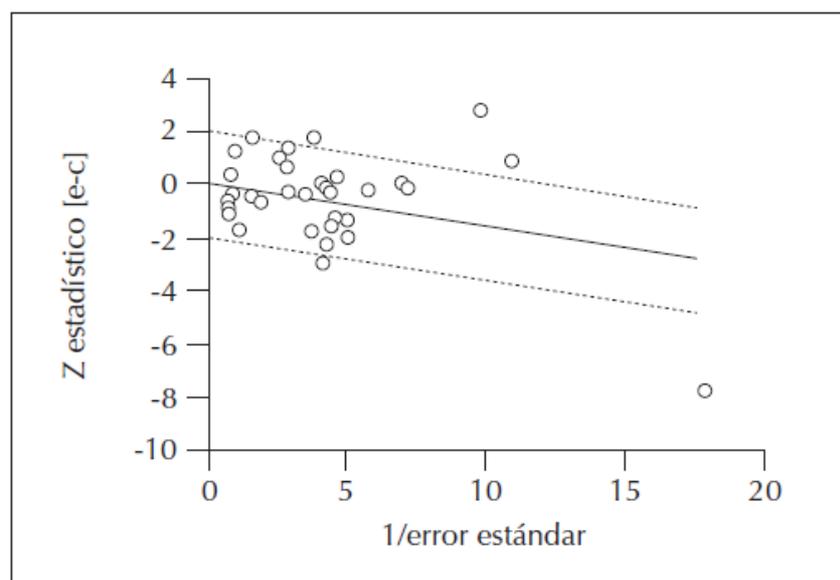


Figura 23. Diagrama radial o de Galbraith. Tomado de Molinero LM (2008) ⁽¹⁴⁷⁾

Análisis de sensibilidad

Para estudiar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto, podemos realizar un análisis de sensibilidad, que consiste en repetir los cálculos de los resultados del meta-análisis excluyendo un estudio cada vez y ver cómo afecta esto al meta-análisis. Podemos representar gráficamente el resultado del análisis repetido con un estudio excluido frente al efecto global calculado con todos los estudios y su intervalo de confianza. Esto nos permite visualizar cómo afecta cada estudio concreto al resultado global (147). (Figura 24)

Pero no hay que olvidar, como señala Molinero, que se tratan de técnicas heurísticas que deben ser interpretadas con cautela (147).

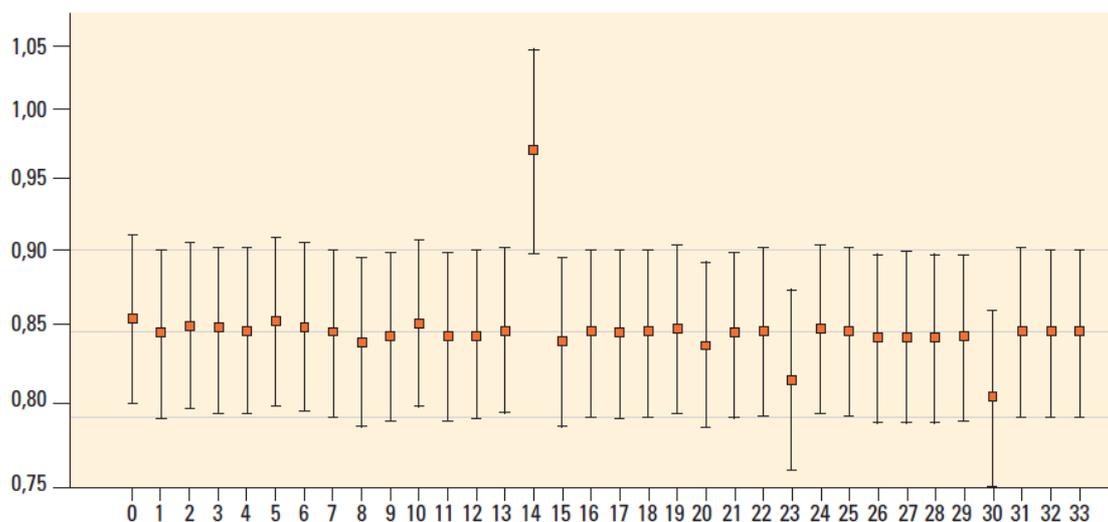


Figura 24. Gráfico de sensibilidad. Tomado de Molinero LM (2002) (150)

Sesgo de Publicación

Como hemos visto, los meta-análisis están sujetos a distintos tipos de sesgos. Uno de ellos es el sesgo de publicación que ha sido ampliamente tratado en la literatura por diferentes autores. Se acepta, de manera general, que los trabajos con resultados

estadísticamente significativos tienden a publicarse más que aquellos que no presentan diferencias y que de los trabajos que se publican, los que tienen resultados estadísticamente significativos tienen mayores posibilidades de ser publicados en revistas importantes.

Al sesgo de publicación hay que añadir el sesgo de selección que puede añadir el autor del meta-análisis a la hora de incluir y excluir los estudios.

Se han propuesto varios índices, como el índice de Rosenthal (151) para cuantificar en qué medida la presencia de estos sesgos puede afectar al resultado del meta-análisis. También existen diversas herramientas gráficas que nos van a permitir analizar y detectar la posible existencia de sesgos.

Entre estas herramientas se encuentra el gráfico de embudo o *Funnel Plot* (Figura 25). En el eje vertical se mostrarán los estudios ordenados por una medida del tamaño en función de la medida del efecto analizado en el eje horizontal. El gráfico que se espera obtener tendrá la forma de un embudo invertido. Indicará más variabilidad en los estudios pequeños y simetría si no hay sesgo de selección.

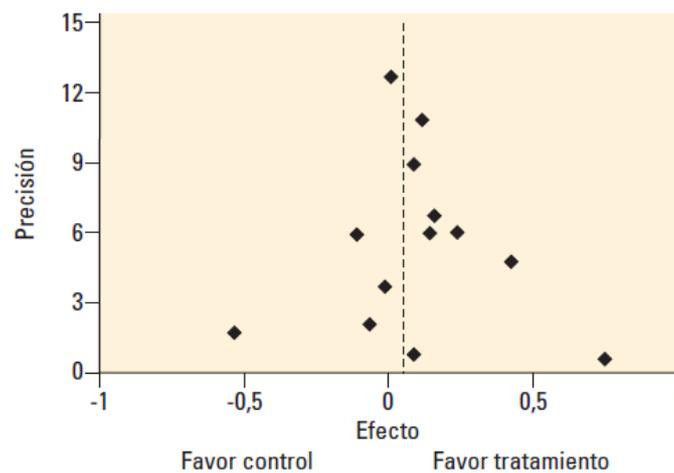


Figura 25. Funnel Plot o gráfico de embudo. No hay sesgo de publicación. Tomado de Miras y Cobo (2007) ⁽¹⁴⁹⁾

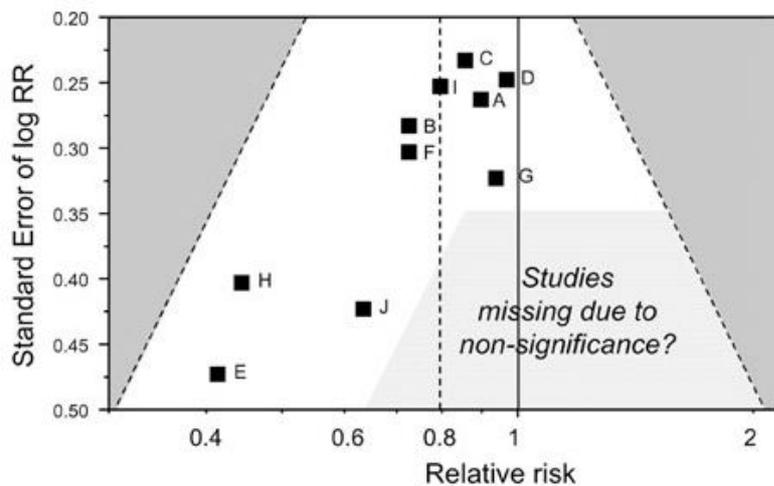


Figura 26. Funnel Plot. Muestra sesgo de publicación. Tomado de Sauerland y Seiler (2005) ⁽¹⁵²⁾

5.2.7. Software para meta-análisis

Como hemos visto anteriormente las revisiones sistemáticas y los meta-análisis son utilizados cada vez más como herramienta metodológica para la síntesis de la evidencia científica en medicina. La teoría y fundamentos estadísticos del meta-análisis están evolucionando continuamente, proporcionando soluciones a los diferentes problemas o situaciones que van surgiendo. En la práctica, la mayoría de los meta-análisis se llevan a cabo con cierta facilidad, gracias a los paquetes estadísticos generales como STATA, SAS, SPSS, etc., o a programas específicos de meta-análisis disponibles tanto de manera gratuita como comercial.

Un estudio comparativo de las características de algunos paquetes estadísticos ha sido realizado recientemente por Bax et al. (153). En esta revisión se analizan de manera exhaustiva los siguientes programas: *Comprehensive Meta-analysis* (CMA), *MetaAnalysis*, *MetaWin*, *MIX*, *RevMan* y por último *WEasyMA*.

La publicación Biomed Central (BMC) ha publicado una serie de artículos monográficos que analizan en detalle algunos de estos *software* específicos para meta-análisis.

A continuación presentamos una tabla con algunos de los programas disponibles más utilizados, con indicación de las características de su sistema operativo, interfaz y dirección electrónica donde obtener información (caso de los software comerciales) y opciones de descarga en caso de programas de software libre. (Tabla 26)

Tabla 26. Software para Meta-análisis			
Software	Sistema operativo	Interfaz	Dirección electrónica
Comercial			
Comprehensive Meta-analysis	Windows	Gráfica	http://www.meta-analysis.com/
MetaWin	Windows	Gráfica	http://www.metawinsoft.com/
WEasyMA	Windows	Gráfica	http://weasy-ma-educationaluniversities.soft32.com/
Software libre			
RevMan 5	Windows	Gráfica	http://ims.cochrane.org/revman
Meta-Analyst	Windows	Gráfica	http://tuftscaes.org/meta_analyst/
Epi Meta	DOS	Menú MS-DOS	http://ftp.cdc.gov/pub/Software/epimeta/
Easy MA	DOS	Menú MS-DOS	http://www.spc.univ-lyon1.fr/easyma.dos/
Meta-Analysis 5.3	DOS	Menú MS-DOS	http://userpage.fu-berlin.de/~health/meta_e.htm
Meta-DiSc	Windows	Gráfica	ftp://ftp.hrc.es/pub/programas/metadisc/Metadisc_update.htm
Meta-Stat			
MIX	Windows	Gráfica	http://www.mix-for-meta-analysis.info/
META	DOS	Menú MS-DOS	http://davidakenny.net/meta.htm
Epidat 3.1	Windows	Gráfica	http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=62715

6. Conclusiones

1.- Se constata que han bastado sólo unas décadas para que la comunidad científica haya reconocido el valor de la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia, no sólo en cuanto a los aspectos relacionados con el cuidado del paciente sino en torno a cuestiones relacionadas con la toma de decisiones y políticas sanitarias.

2.- No existe acuerdo generalizado sobre cuál es la evidencia que debe ser considerada como la más relevante. Gran parte de la literatura médica sigue la tendencia más tradicional de considerar que la mejor evidencia viene dada por los ensayos clínicos controlados aleatorizados. Si bien se detecta un nueva corriente crítica de autores e investigadores que reconocen que la mejor evidencia ya no tiene que buscarse exclusivamente en los ECA sino que puede y debe proceder también de los estudios observacionales, de los ensayos clínicos no aleatorizados o de cualquier otro tipo de información.

3.- El meta-análisis se ha convertido en una de las herramientas indispensables, aunque no la única, para la evaluación de la evidencia científica.

4.- Se observa, coincidiendo con la aparición y desarrollo del movimiento de la MBE, un aumento exponencial en la publicación de meta-análisis. La importancia de estas revisiones cuantitativas se debe a que aportan, a diferencia de las revisiones sistemáticas cualitativas o las revisiones tradicionales, criterios explícitos y reproducibles que permiten cuantificar los tamaños del efecto.

5.- Los meta-análisis permiten, además:

- Generalizar sus resultados en relación a los estudios individuales, presentando una mayor validez externa.
- Aumentar la potencia estadística con lo que no sólo se incrementa la capacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas, sino que también se aumenta la precisión en la estimación del efecto.
- Valorar las diferencias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de la heterogeneidad.

6.- A pesar de las evidentes ventajas de estas técnicas también presentan limitaciones, centradas fundamentalmente en cuestiones metodológicas, tales como la calidad de los datos, la búsqueda y selección de los trabajos realizados y la extracción de la información. Evidentemente, la calidad estará limitada por la calidad de los estudios originales y las conclusiones obtenidas a partir de estudios sesgados estarán sesgadas, por muy alto que sea el número de estudios.

7.- Es imprescindible exigir rigor al propio Meta-Análisis y a los informes derivados de ellos.

7. Bibliografía

1. Cañedo Andalia R. Medicina basada en la evidencia y medicina basada en la genómica: nuevos retos para el bibliotecario clínico. *Acimed* [Internet]. 2004 [citado 2011 Ago 24];12(6):1. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol12_6_04/aci01604.htm
2. Ziman J. El conocimiento público : un ensayo sobre la dimensión social de la ciencia. 1a ed. México: Fondo de Cultura Económica; 1972.
3. Bunge M. La ciencia: su método y su filosofía. Buenos Aires: Siglo Veinte; 1966.
4. Veiga de Cabo J, Martín-Rodero H. Open Access: nuevos modelos de edición científica en entornos 2.0. *Salud Colectiva*. De próxima aparición 2011.
5. Martinsson A. Guía para la redacción de artículos científicos destinados a la publicación. 2a ed. Paris: UNESCO; 1983.
6. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (II). La comunicación científica en las distintas áreas de las ciencias médicas. *Medicina Clínica*. 1992;98(3):101-6.
7. Price DJS. *Science since Babylon*. New Haven: Yale University Press; 1961.
8. Price DJS. *Little science, big science*. New York: Columbia University Press; 1963.
9. Crane D. *Invisible colleges: diffusion of knowledge in scientific communities*. Chicago: University of Chicago Press; 1972.
10. Torres-Salinas D. El paradigma 2.0 en las grandes revistas científicas. En: 3rd International LIS-EPI Meeting Innovación en información. Valencia: Lis-Epi. 2008. p. 24–5.
11. González Gonzalo E. La edición científico-técnica en el ámbito universitario: prepublicación y producción de libros en el marco editorial salmantino 1994-2000 [Trabajo de Grado]. [Salamanca]: Universidad de Salamanca, Facultad de Traducción y Documentación; 2002.
12. Okubo Y. *Bibliometric Indicators and Analysis of Research Systems: Methods and Examples*. OECD Science, Technology and Industry Working Papers [Internet]. 1997/01:1-71. Available from: <http://ideas.repec.org/p/oec/stiaaa/1997-1-en.html>

- 13.** Guerra JA, Muñoz PM, Santos JM. Las revisiones sistemáticas, niveles de evidencia y grados de recomendación. Fiesterra.com. Atención Primaria en la Red [Internet]. 2003 [citado 2011 Ago 24]. Available from:
http://www.fisterra.com/mbe/mbe_temas/19/mbe_rev_sistematicas2.pdf
- 14.** Ochoa Sangrador C, González de Dios JG. Remedios frente a la «infoxicación». Papel de las fuentes de información secundarias. Bol Pediatr. 2006;46:1–6.
- 15.** Álvarez Cáceres R. El método científico en las ciencias de la salud. Las bases de la investigación biomédica. Madrid: Díaz de Santos; 1996.
- 16.** Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. Investigación cuantitativa y cualitativa. Cad Aten Primaria. 2002;9:76-8.
- 17.** Pérez Lloret S, Vigo D, González C. Objeto y método de la investigación científica en medicina. Rev Nefrol Diálisis Transpl. 2008;28(1):29–34.
- 18.** Pérez Flores D. Cuestiones estadísticas básicas. En: Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. Murcia: Consejería de Sanidad; 2007. p. 181-202.
- 19.** Bonfill X, Gabriel R, Cabello J. La medicina basada en la evidencia. Rev Esp Cardiol. 1997;50(12):819–25.
- 20.** Gómez de la Cámara A. La medicina basada en evidencias científicas: mito o realidad de la variabilidad de la práctica clínica y su repercusión en los resultados en salud. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [Internet]. 2003 [citado 2011 Ago 24];26(1):11-26. Available from:
http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/index26_1.html
- 21.** Jamart J. Statistical tests in medical research. Acta Oncol [Internet]. 1992 [citado 2011 Ago 24];31(7):723-7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1476751>
- 22.** Altman DG. Statistics in medical journals: developments in the 1980s. Stat Med [Internet]. 1991 Dic [citado 2011 Ago 24];10(12):1897-913. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1805317>
- 23.** Nolasco A, Gascón E, Mur P, Ferrándiz E, Alvarez-Dardet C. [The use of statistics in medical publications: an international comparison]. Med Clin (Barc) [Internet]. 1986 May 24 [citado 2011 Ago 24];86(20):841-4. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3724285>

24. Elster AD. Use of statistical analysis in the AJR and Radiology: frequency, methods, and subspecialty differences. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1994 Sep [citado 2011 Ago 24];163(3):711-5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8079874>

25. Emerson JD, Colditz GA. Use of statistical analysis in the *New England Journal of Medicine*. *N. Engl. J. Med* [Internet]. 1983 Sep 22 [citado 2011 Ago 24];309(12):709-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6888443>

26. Avram MJ, Shanks CA, Dykes MH, Ronai AK, Stiers WM. Statistical methods in anesthesia articles: an evaluation of two American journals during two six-month periods. *Anesth. Analg* [Internet]. 1985 Jun [citado 2011 Ago 24];64(6):607-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4003779>

27. Berry G. Statistical significance and confidence intervals. *Med. J. Aust* [Internet]. 1986 Jun 9 [citado 2011 Ago 23];144(12):618-9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3713599>

28. Berry G. Statistical significance and confidence intervals. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1988 Nov [citado 2011 Ago 23];42(11):465-8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3256336>

29. Braitman LE. Confidence intervals extract clinically useful information from data. *Ann Intern Med* [Internet]. 1988 Feb [citado 2011 Ago 23];108(2):296-8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3341659>

30. Bulpitt CJ. Confidence intervals. *Lancet* [Internet]. 1987 Feb 28 [citado 2011 Ago 23];1(8531):494-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2881050>

31. Fleiss JL. Confidence intervals vs significance tests: quantitative interpretation. *Am J Public Health* [Internet]. 1986 May [citado 2011 Ago 23];76(5):587-8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3963291>

32. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Mar 15;292(6522):746-50.

33. Gardner MJ, Altman DG. Estimating with confidence. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1988 Abr 30 [citado 2011 Ago 23];296(6631):1210-1. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133015>

- 34.** Langman MJ. Towards estimation and confidence intervals. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1986 Mar 15 [citado 2011 Ago 23];292(6522):716. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3082408>
- 35.** Report with confidence. *Lancet* [Internet]. 1987 Feb 28 [citado 2011 Ago 23];1(8531):488. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2881045>
- 36.** Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 Jul 1 [citado 2011 Ago 24];113(1):69-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190518>
- 37.** Condés E. La bioestadística: una herramienta fundamental en la elaboración de artículos radiológicos. *Radiología*. 2008;50(4):265-70.
- 38.** Lau J. Evidence-based medicine and meta-analysis: Getting more out of the literature [Internet]. En: Greens RA, editor. *Clinical Decision Support*. Burlington: Academic Press; 2007 [citado 2011 Jul 25]. p. 249-64. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012369377850012X>
- 39.** Hitt Jack. The Year in Ideas: A to Z. *Evidence-Based Medicine - New York Times* [Internet]. 2001 Dic 9 [citado 2011 Jul 22]. Available from: <http://www.nytimes.com/2001/12/09/magazine/the-year-in-ideas-a-to-z-evidence-based-medicine.html>
- 40.** Guyatt GH. Evidence-based medicine. *ACP J Club*. 1991;112(Supl.2):A16.
- 41.** Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* [Internet]. 1992 Nov 4 [citado 2011 Jul 18];268(17):2420-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1404801>
- 42.** Roa PPR. MBE: un cambio de paradigma en la práctica de la medicina [Internet]. *Medicina Familiar*. 2008 Sep 24 [citado 2011 Jul 18]. Available from: <http://medicinafamiliar.blogspot.com/2008/09/mbe-un-cambio-de-paradigma-en-la.html>
- 43.** Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* [Internet]. 1996 Ene 13 [citado 2011 Jul 21];312(7023):71-2. Available from: <http://www.bmj.com/content/312/7023/71.short>

44. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina Basada en La Evidencia: cómo ejercer y enseñar la MBE. Madrid [etc.]: Churchill Livingstone; 1997.
45. Navarro FA. Diccionario Crítico de Dudas Inglés-Español de Medicina. 1ª. ed. Madrid [etc.]: McGraw Hill Interamericana; 2000.
46. Rangachari PK. Evidence-based medicine: old French wine with a new Canadian label? J R Soc Med. 1997 May;90(5):280-4.
47. La Medicina Basada en Evidencias [Internet]. IAMBE. Instituto Argentino de Medicina Basada en la Evidencia. [citado 2011 Ago 2]. Available from: http://www.iambe.org.ar/que_es_mbe.htm
48. Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. En: Medicine for the year 2000. London: Office of Health Economics; 1979
49. La Colaboración Cochrane | Centro Cochrane Iberoamericano [Internet]. [citado 2011 Ago 2]. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/259>
50. Solanich Valldaura T. Qué es y qué no es la medicina basada en la evidencia. Angiología. 2010;62(5):165–6.
51. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. Evidence-Based Medicine. JAMA: The Journal of the American Medical Association [Internet]. 2006 [citado 2011 Jul 22];296(9):1192. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/296/9/1192.short>
52. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. ACP J Club [Internet]. 1996 Dic [citado 2011 Jul 26];125(3):A14-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8963526>
53. Marzo Castillejo M, Rotaeché del Campo R, Basora Gallifa J. semFYC también adopta el sistema GRADE. Atención Primaria. 2010;42(4):191–3.
54. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día. 2003;2:39–42.
55. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to Rate the Strength Of Scientific Evidence [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002 Abr [citado 2011 Ago 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33881/>

- 56.** GRADE Working Group. Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. BMJ [Internet]. 2004 Jun 19 [citado 2011 Ago 10];328(7454):1490. Available from: <http://www.bmj.com/content/328/7454/1490.abstract>
- 57.** Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence-Based Reports [Internet]. Rockville: AHRQ; 2002. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>
- 58.** Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ [Internet]. 2001 [citado 2011 Ago 22];323(7308):334-6. Available from: <http://www.bmj.com/content/323/7308/334.1.short>
- 59.** Centre for Evidence Based Medicine. The CBME Levels of Evidence (2009) [Internet]. 2011 Abr 15 [citado 2011 Ago 23]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- 60.** OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. 2010 Jun 10 [citado 2011 Ago 23]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- 61.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ [Internet]. 2008 May 10 [citado 2011 Ago 23];336(7652):1049-51. Available from: <http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.short>
- 62.** Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008 Abr 26 [citado 2011 Ago 23];336(7650):924-6. Available from: <http://www.bmj.com/content/336/7650/924.short>
- 63.** Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ [Internet]. 2008 May 17 [citado 2011 Ago 23];336(7653):1106-10. Available from: <http://www.bmj.com/content/336/7653/1106.short>
- 64.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ [Internet]. 2008 May 24 [citado 2011 Ago 23];336(7654):1170-3. Available from: <http://www.bmj.com/content/336/7654/1170.short>

- 65.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? BMJ [Internet]. 2008 May 3 [citado 2011 Ago 23];336(7651):995-8. Available from: <http://www.bmj.com/content/336/7651/995.short>
- 66.** Sackett DL, Straus SE, Richardson W S, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina Basada En La Evidencia: cómo practicar y enseñar La MBE. 2a ed. Madrid [etc.]: Harcourt; 2001.
- 67.** Navarro-Mateu F, Martín Garcí-Sancho JC. Formulación de preguntas clínicas e introducción a la estrategia de búsqueda de información. [Internet]. En: Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. [Murcia]: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia; p. 1-50. Available from: http://murciasalud.es/recursos/ficheros/136606-capitulo_2.pdf
- 68.** Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH, the Evidence-Based Medicine Working Group, Bass E, Brill-Edwards P, et al. Users' Guides to the Medical Literature. JAMA: The Journal of the American Medical Association [Internet]. 1994 Nov 2 [citado 2011 Jul 25];272(17):1367-71. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/272/17/1367.short>
- 69.** Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, and systems: the «4S» evolution of services for finding current best evidence. ACP J Club [Internet]. 2001 Abr [citado 2011 Jul 28];134(2):A11-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280129>
- 70.** Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the «5S» evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. Evidence Based Medicine [Internet]. 2006 Dic 1 [citado 2011 Jul 28];11(6):162-4. Available from: <http://ebm.bmj.com/content/11/6/162.2.short>
- 71.** DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evidence Based Nursing. 2009;12(4):99.
- 72.** Field M J, Lohr K N, editors. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Washington, D.C.: The National Academies Press; 1990.

- 73.** Jovell AJ, Navarro-Rubio MD, Aymerich M, Serra-Prat M. Metodología de diseño y elaboración de guías de práctica clínica en atención primaria. *Atención Primaria*. 1997;20(5):259-66.
- 74.** Arencibia Jorge R, Perezleo Solórzano L, Araújo Ruiz JA. Los filtros metodológicos como herramientas eficaces para la búsqueda de evidencias clínicas. *Acimed*. 2004;12(3):1–17.
- 75.** Haynes RB, Wilczynski N, McKibbin KA, Walker CJ, Sinclair J. Developing Optimal Search Strategies for Detecting Clinically Sound Studies in MEDLINE. *Journal of the American Medical Informatics Association* [Internet]. 1994 Nov 1 [citado 2011 Jul 30];1(6):447-58. Available from: <http://jamia.bmj.com/content/1/6/447.abstract>
- 76.** McKibbin KA, Walker-Dilks CJ. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for diagnostic problems. *ACP J. Club* [Internet]. 1994 Oct [citado 2011 Jul 31];121 Suppl 2:A10-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8069494>
- 77.** McKibbin KA, Walker-Dilks CJ. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE to solve clinical problems. *ACP J. Club* [Internet]. 1994 Abr [citado 2011 Jul 31];120 Suppl 2:A10-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8143141>
- 78.** Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically relevant qualitative studies in MEDLINE. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2004 [citado 2011 Ago 1];107(Pt 1):311-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15360825>
- 79.** Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound causation studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc* [Internet]. 2003 [citado 2011 Ago 1]:719-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728267>
- 80.** Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* [Internet]. 2004 Jun 9 [citado 2011 Ago 1];2:23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15189561>
- 81.** Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB, Ramkissoonsingh R. Developing optimal search strategies for detecting sound clinical prediction studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc* [Internet]. 2003 [citado 2011 Ago 1]:728-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728269>

- 82.** Bhandari M, Montori VM, Devereaux PJ, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Doubling the impact: publication of systematic review articles in orthopaedic journals. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2004 May [citado 2011 Ago 1];86-A(5):1012-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118046>
- 83.** Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2001 [citado 2011 Ago 1];84(Pt 1):390-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11604770>
- 84.** Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann. Intern. Med* [Internet]. 1997 Abr 1 [citado 2011 Ago 1];126(7):532-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9092319>
- 85.** Wilczynski NL, Haynes RB, Lavis JN, Ramkissoonsingh R, Arnold-Oatley AE. Optimal search strategies for detecting health services research studies in MEDLINE. *CMAJ* [Internet]. 2004 Nov 9 [citado 2011 Ago 1];171(10):1179-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534310>
- 86.** Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *BMJ* [Internet]. 2004 May 1 [citado 2011 Ago 1];328(7447):1040. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073027>
- 87.** Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* [Internet]. 2005 May 21 [citado 2011 Ago 1];330(7501):1179. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894554>
- 88.** Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ* [Internet]. 2005 Ene 8 [citado 2011 Ago 1];330(7482):68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619601>
- 89.** Wilczynski NL, Haynes RB. Robustness of empirical search strategies for clinical content in MEDLINE. *Proc AMIA Symp* [Internet]. 2002 [citado 2011 Ago 1]:904-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463956>
- 90.** Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Systematic reviews: a cross-sectional study of location and citation counts. *BMC Med* [Internet]. 2003 Nov 24

[citado 2011 Ago 1];1:2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633274>

91. García Flórez MT, Valverde Carrillo MD. La Colaboración Cochrane. Rehabilitación (Madr). 2001;35(6):357–64.

92. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5. 0. 2. [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2010 [citado 2011 Ago 1]. Available from: <http://www.cochrane.es/node/242>

93. Aymerich M, Sánchez E. Del conocimiento científico de la investigación clínica a la cabecera del enfermo: las guías de práctica clínica y su implementación. Gaceta Sanitaria. 2004;18(4):326–34.

94. González de Dios JG. El neuropediatra y la medicina basada en la evidencia. Rev Neurol. 2008;47(Supl 1):S75–S95.

95. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA [Internet]. 1999 Oct 20 [citado 2011 Ago 11];282(15):1458-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10535437>

96. Browman G, Gómez de la Cámara A, Haynes B, Jadad A, Gabriel R. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (y II): Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia de abajo-arriba. Med Clin (Barc). 2001;116:267–70.

97. The AGREE Collaboration OT. AGREE Instrument Spanish version. 2001. Available from: www.agreecollaboration.org

98. Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez MP. Búsquedas bibliográficas a través de Internet. Cómo encontrar la mejor evidencia disponible: bases de datos de medicina basada en la evidencia. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2003 [citado 2011 Ago 11];5(17):109-32. Available from: <http://www.pap.es/files/1116-281-pdf/294.pdf>

99. Oliván JAS, Ullate JMA, Ruiz MJF, Avilés RA. Fuentes de información en medicina basada en la evidencia. El Profesional de la Información. 2006;15(1):53–61.

100. Centre for Evidence Based Medicine. CATmaker [Internet]. 2009 Feb 3 [citado 2011 Ago 21]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1216>

- 101.** Sáenz AM. Leer e interpretar una revisión sistemática. *Bol Pediatr.* 2001;41(177):201–44.
- 102.** Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Inter Med.* 1997;126(5):376.
- 103.** Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27(3):129–49.
- 104.** Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. [citado 2011 Jul 4];In Press, Corrected Proof. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893211004507>
- 105.** Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic Reviews of Interventions.* version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
- 106.** Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH. *Clinical Epidemiology.* 2a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1991.
- 107.** Shojania KG, Bero LA. Taking Advantage of the Explosion of Systematic Reviews: an Efficient MEDLINE Search Strategy. *Eff Clin Pract* [Internet]. [citado 2011 Ago 13];4(4):157-62. Available from: http://www.acponline.org/clinical_information/journals_publications/ecp/julaug01/shojania.htm#appendix
- 108.** Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and Reports of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 1998 Jul 15 [citado 2011 Jul 26];280(3):278 -80. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/280/3/278.abstract>
- 109.** Chalmers TC. Meta-analysis in clinical medicine. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1988;99:144-50.
- 110.** Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica.* Madrid: Zeneca Farma; 1993.

- 111.** Guaita FM. Lectura crítica de un metaanálisis y de una revisión sistemática. En: Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. Murcia: Cosejería de Sanidad de la Región de Murcia;2007. p. 297-328
- 112.** Huque MF. Experiences with meta-analysis in NDA submissions. Proc Biopharm Section AM Stat Assoc. 1988;2:28-33.
- 113.** Molinero LM. Meta-análisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. Hipertensión. 2001;18(5):232-40.
- 114.** Dickersin K, Higgins K, Meinert CL. Identification of meta-analyses: The need for standard terminology. Controlled Clinical Trials. 1990;11(1):52-62.
- 115.** Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. Educational Researcher [Internet]. 1976 Nov 1 [citado 2011 Jul 15];5(10):3-8. Available from: <http://www.jstor.org/stable/1174772>
- 116.** Sánchez-Meca J, Ato M. Meta-análisis: una alternativa metodológica a las revisiones tradicionales de la investigación. En: Arnau J, Carpintero H. Historia, Teoría y Método. Tratado de psicología general. Madrid: Alhambra; 1989. p. 617-69.
- 117.** Vázquez C. Revisiones cuantitativas de la literatura: el meta-análisis. Evaluación Psicológica. 1990;6(3):261-88.
- 118.** Avilés Merens R, Morales Morejón M, Sao Avilés A, Cañedo Andalia R. La colaboración Cochrane en Cuba. Los metanálisis: aproximaciones útiles para su comprensión. Acimed. [Internet].2004 [citado 2011 Jul 15] ;12(4). Available from: bvs.sld.cu/revistas/aci/vol12_4_04/aci04404.htm
- 119.** Thacker SB. Metanálisis: un enfoque cuantitativo para la integración de investigaciones. Bol of Sanit Panam. 1993;115(4):328-39.
- 120.** Light RJ, Pillemer DB. Summing up: the science of reviewing research. Harvard:University Press; 1984.
- 121.** Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. BMJ. 1997 Nov 22;315(7119):1371-4.
- 122.** Beecher HK. The Powerful Placebo. JAMA [Internet]. 1955 Dic 24 [citado 2011 Jul 15];159(17):1602 -6. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/159/17/1602.short>

- 123.** Stjernsward J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet*. 1974;2:1285-6.
- 124.** Egger M, Smith GD. Meta-analysis bias in location and selection of studies. *BMJ* [Internet]. 1998 Ene 3 [citado 2011 Jul 4];316(7124):61-6. Available from: <http://www.bmj.com/content/316/7124/61.short>
- 125.** Martín Vallejo FJ. Métodos estadísticos en meta-análisis [Tesis Doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca;1996.
- 126.** Galindo-Villardón MP. Meta-análisis: el uso de los métodos estadísticos en revisiones de estudios de investigación relacionados. *Cirugía española*. 1991;54(3):201-3.
- 127.** Martínez FM, Meca JS, López JAL. El metaanálisis en el ámbito de las Ciencias de la Salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Fisioterapia*. 2009;31(3):107–14.
- 128.** Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Martí-Henneberg C. Metaanálisis: síntesis e integración de los resultados de estudios independientes en medicina. *Medicina Clínica*. 1991;96:382-7.
- 129.** Glass GV, McGaw B, Smith ML. *Meta-Analysis in Social Research*. Beverly Hills: Sage Publications; 1981.
- 130.** Atienza Merino G, Maceira Rozas MC MC, Valiñas LP. Las revisiones sistemáticas. *Guías clínicas* [Internet]. 2008 [citado 2011 Ago 25] ;8(Supl 1). Available from: <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/rrss.asp>
- 131.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* [Internet]. 1996 Feb [citado 2011 Ago 25];17(1):1-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
- 132.** Badgley RF. An asessment of researh methods reported in 103 scientific articles from two Canadian medical journals. *Can Med Assoc J*. 1961;85:246-50.
- 133.** Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* [Internet]. 1995 Feb [citado 2011 Ago 22];16(1):62-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7743790>

- 134.** Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* [Internet]. 1981 May [citado 2011 Ago 22];2(1):31-49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7261638>
- 135.** Cobo E, Domínguez R, Pulido M. Aspectos metodológicos comunes y específicos de las listas de comprobación. *Med Clin (Barc.)*. 2005;125(Supl 1):14-20.
- 136.** A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA* [Internet]. 1994 Dic 28 [citado 2011 Ago 31];272(24):1926-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7990245>
- 137.** Checklist of information for inclusion in reports of clinical trials. The Asilomar Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. *Ann. Intern. Med* [Internet]. 1996 Abr 15 [citado 2011 Ago 31];124(8):741-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633835>
- 138.** Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2004 Mar 20 [citado 2011 Ago 22];328(7441):702 -8. Available from: <http://www.bmj.com/content/328/7441/702.short>
- 139.** González de Dios J, Balaguer Santamaría A. Revisión sistemática y metanálisis (I): conceptos básicos. *Evidencias en pediatría*. 2007;3:107.
- 140.** Light RJ, Smith PV. Accumulating evidence: procedures for resolving contradictions among different research studies. *Harvard Educational Review*. 1971; 41(4):429-71.
- 141.** Sánchez Meca J. La revisión cuantitativa: una alternativa a las revisiones tradicionales. *Anales de Psicología*. 1986;3:79-107.
- 142.** Cooper H. *The Handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage Foundation; 1994.
- 143.** Rosenthal R. *Meta-analytic procedures for social research*. rev.ed. Newbury Park: Sage Publications; 1991.

- 144.** Kline RB. Beyond Significance Testing: Reforming Data Analysis Methods in Behavioral Research. 1a ed. Washington, DC: American Psychological Association (APA); 2004.
- 145.** Iraurgi I. Evaluación de resultados clínicos (II): Las medidas de la significación clínica o los tamaños del efecto. NORTE de Salud Mental. 2009;34:94–110.
- 146.** Serra M, Espallargues M. Metaanálisis de ensayos clínicos. Pharm Care Esp. 2000;2(2):83-92.
- 147.** Molinero LM. Metaanálisis, una guía rápida para lectores y usuarios. Hipertensión [Internet]. 2008 May [citado 2011 Jul 16];25(3):108-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021282410870882X>
- 148.** Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. [Helicobacter pylori infection and functional dyspepsia. Meta-analysis of efficacy of eradication therapy]. Med Clin (Barc) [Internet]. 2002 Mar 30 [citado 2011 Sep 3];118(11):405-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943102>
- 149.** Miras F, Cobo E. Metaanálisis. JANO. 2007; 2-8(1636):44-6.
- 150.** Molinero LM. Interpretación, utilidad y limitaciones del metaanálisis. Gastroenterol Hepatol Continuada. 2002;1(6):311-8.
- 151.** Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. Psychol Bull. 1979;86:638-41.
- 152.** Sauerland S, Seiler CM. Role of Systematic Reviews and Meta-analysis in Evidence-based Medicine. World J. Surg. [Internet]. 2005 Abr [citado 2011 Jul 4];29(5):582-7. Available from: <http://www.springerlink.com/content/n016235316372x35/>
- 153.** Bax L, Yu L-M, Ikeda N, Moons KG. A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies. BMC Med Res Methodol. 2007;7:40-40.