

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS Y META-ANALISIS

Dr. Alberto César Manterola

Dra. Graciela Demirdjian

Nota: una versión corregida fue utilizada como parte del Curso a Distancia de Atención Médica que lleva a cabo Medicina y Sociedad en 1999.

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

Denominamos **medicina basada en evidencias (MBE)** a la utilización consciente, explícita y previa evaluación de la mejor certeza científica, para tomar decisiones relacionadas con el cuidado de la salud de las personas. ^{(1) (2)} **(CUADRO N°1)**. También el concepto puede ser aplicado a los propios receptores de los cuidados de la salud, ya que con la difusión de los conocimientos a través de múltiples sistemas automatizados un paciente o una comunidad están hoy en condiciones de obtener conocimientos científicos que los ayuden a tomar decisiones sobre aspectos que hacen a su propia salud o a sistemas sanitarios.

CUADRO N°1: Definición de Medicina Basada en Evidencias.

Utilización consciente, explícita y previa evaluación de la mejor certeza científica, para tomar decisiones relacionadas con el cuidado de la salud de las personas.

Si sólo se tuviera en cuenta la **experiencia profesional** se perderían todos los avances que la ciencia nos ofrece día a día para mejorar la salud de las personas y las comunidades. Sin la experiencia profesional una excelente evidencia externa podría ser inaplicable o inapropiada para un paciente individual, o para grupos humanos de distintas características culturales, socioeconómicas o epidemiológicas.⁽³⁾

La medicina basada en evidencias tiene relación con la **medicina basada en problemas** ya que lo que se busca es la mejor certeza para resolver un problema, ya sea de un paciente individual, como de una comunidad o la administración de un servicio. Esta utilización puede ser realizada por múltiples agentes de salud: médicos, odontólogos, kinesiólogos, obstétricos, nutricionistas, cuando atienden pacientes individuales; los profesionales a cargo de un servicio de atención, cuando toman decisiones sobre uno o más pacientes de ese servicio; los administradores de un hospital cuando programan una determinada adquisición de insumos; o los responsables políticos de la salud de una comunidad cuando deciden una campaña de prevención de cualquier tipo.

La práctica de la medicina basada en evidencias significa en cada oportunidad integrar la experiencia profesional de una persona o un equipo con la mejor evidencia externa disponible.

CONTROVERSIAS ACERCA DE LA MBE ⁽¹⁾ (CUADRO N°2)

- ❑ **No es algo que hagan o hayan hecho siempre los profesionales a cargo del cuidado de la salud de los pacientes y de las poblaciones:** La experiencia de todos los días nos hace ver que muchas decisiones médicas individuales se basan en lecturas superficiales de literatura provista por laboratorios medicinales, en **modas no siempre basadas científicamente** o en **criterios personales** avalados por los resultados con algunos casos de pacientes. La respuesta de un médico ante una demostración que contradice su práctica habitual no es siempre: “Voy a estudiar más a

fondo el tema”, sino algunas veces: “A mí me da resultado lo que hago”. En el caso de decisiones que hacen al campo sanitario, ellas están muchas veces influidas por **criterios políticos** antes que basadas en criterios científicos. La utilización de los recursos de una comunidad para acciones preventivas o terapéuticas contemplan más los intereses de la población que puede hacerse escuchar en los **medios masivos de comunicación** que a los intereses globales de la comunidad. Si se trata de un servicio o de un hospital, las decisiones tienen generalmente más en cuenta la **presión de los profesionales** que utilizan tecnología de punta y no las bases científicas que contemplan las mejores prioridades de organización, compra de insumos y equipamiento. Sin embargo cada vez más, tanto a nivel de la atención de las personas como a nivel sanitario y de los servicios, se va imponiendo el concepto de que toda acción de salud debe estar basada en la mejor evidencia disponible.

El envejecimiento paulatino de la población, las mayores expectativas de las comunidades en cuanto a calidad y cantidad de servicios y la aparición de nuevas tecnologías, está planteando a todos los países del mundo el problema del costo de la atención médica. Esto no puede resolverse de acuerdo a cualquier criterio. La MBE es un arma importante para lograr lo mejor utilización de los recursos.

- ❑ **De ninguna manera es una acción reservada a "iluminados":** Como veremos después, puede ser utilizada por cualquier profesional o grupo de trabajo que use técnicas de búsqueda de los mejores trabajos científicos.
- ❑ **La experiencia personal o grupal de los profesionales debe influir también sobre la decisión final:** Si bien el resultado final de una buena búsqueda de la mejor evidencia son una serie de recomendaciones para aplicar a distintos problemas, estas recomendaciones **no son “recetas”** que haya que seguir en forma absoluta. Consideraciones relacionadas con los costos, la aceptación de los pacientes o las comunidades de las medidas a tomar, deben ser tenidas permanentemente en cuenta por los encargados de aplicación de técnicas de diagnóstico o tratamiento o de una política sanitaria o de administración de servicios.

En este tema insistiremos varias veces, ya que consideramos que la **MBE**, viene a complementar la experiencia personal o grupal de los profesionales.

- ❑ **La MBE no tiene como finalidad bajar los costos de la atención:** Por el contrario, en muchas oportunidades, para lograr una mejor eficacia de las intervenciones, es necesario aumentar los costos, pero para lograr una mayor efectividad de los programas.

La implementación de técnicas de manejo de la atención médica denominadas “cuidado gerenciado” (“managed care”), está confundiendo un poco el tema en los últimos años, ya que los términos pueden ser interpretados como una forma de aumentar las ganancias (para los administradores de los sistemas) o como una vía para el mejoramiento de la calidad de la atención (para los grupos médicos organizados).

La MBE es un instrumento que puede ser utilizado en una u otra manera, según las circunstancias, Lo importante sería que siempre sirva para la toma de las decisiones más favorables para el paciente o la población.

CUADRO N°2: Controversias.

- ❑ No todos los profesionales aplican MBE.
- ❑ No es para iluminados.
- ❑ No son recetas. La experiencia es importante.
- ❑ No sirve para bajar costos. Sí para aumentar la eficiencia y la efectividad.

RAZONES DE LA CONVENIENCIA DE LA MBE ⁽¹⁾ (CUADRO N°3)

- **Nuevas evidencias se están generando:** Los conocimientos en las ciencias médicas avanzan a un ritmo cada vez mayor. Los estudios (especialmente los grandes estudios randomizados y controlados) prueban permanentemente la utilidad o inutilidad de nuevos o antiguos métodos de diagnóstico, preventivos, terapéuticos, formas de organización de servicios o de contención de gastos innecesarios. Estos avances se suceden a tal velocidad que la única manera de adaptarse a los cambios es con métodos científicos, que nos permitan conseguir de la forma más simple y en el menor tiempo posible las mejores certezas.
- **No tenemos disponible toda esa base científica para nuestra toma de decisiones,** sea a nivel individual como sanitario, a menos que nos organicemos en forma conveniente y nos capacitemos para obtenerla.
- **Nuestra puesta al día se deteriora con el tiempo:** Esto ocurre como resultado de lo anterior. Estudios realizados en Canadá comprobaron que la capacidad de tomar decisiones clínicas consideradas adecuadas se deterioraba en relación directa con el tiempo de graduación.
- **La capacitación basada en la solución de problemas se ha demostrado eficaz:** De acuerdo a estudios realizados en la **Universidad de Oxford**, las formas de capacitación de postgrado habituales (cursos, conferencias, congresos) si bien pueden mejorar los conocimientos de los profesionales, no provocan un cambio sustancial de actitudes frente a los problemas, sean éstos problemas de pacientes individuales como situaciones sanitarias o de organización de servicios. En cambio sí lo hace la capacitación basada en problemas.^{(1) (4)}
- **La evaluación ha demostrado que se puede mejorar la capacitación para aplicar la mejor evidencia científica mediante dos estrategias:**
 - **Aprendiendo cómo aplicar la MBE:** Esto puede ser un aprendizaje sistemático y para toda la vida. Un método desarrollado por la **Universidad Mc. Master de Canadá** con sus alumnos de pre y postgrado ha demostrado buenos resultados en cuanto al desarrollo de habilidades para búsqueda de la mejor evidencia científica, su juicio crítico y su aplicación en todos los campos. Muchas universidades en el mundo están adoptando este método. Pero para aquéllos que han pasado el tiempo de capacitación intensiva, se pueden aplicar métodos basados en la resolución de problemas, juicio crítico de trabajos científicos y evaluación permanente de las decisiones tomadas. Otra forma de capacitación es buscar la ayuda de expertos en decisiones basadas en la evidencia o inclusive la asistencia a cursos sobre el tema.
 - **Buscando y aplicando los resúmenes de revisiones sistemáticas generados por otros:** Esta puesta al día de MBE, lo que intenta es promover entre los participantes del curso, el interés por acceder a una enorme bibliografía (denominada secundaria, porque se trata de revisiones de trabajos), que ya existe y orientar para la búsqueda de la mejor verificación científica.

CUADRO N°3: Razones para aplicar la MBE.

- Nuevas evidencias se están generando.

- No disponemos fácilmente de toda la información científica que permita tomar decisiones adecuadas.
- Nuestra puesta al día se deteriora con el tiempo.
- Las formas habituales de capacitación han demostrado que no son suficientes para cambiar conductas.
- Mediante técnicas sistemáticas de aprendizaje se puede lograr una buena capacitación para aplicar la mejor evidencia científica posible.

EL PROCESO DE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS (CUADRO N°4)

CUADRO N°4: El proceso de la MBE.

- Identificación de una necesidad
- Conversión de los datos en preguntas contestables.
- Determinación del tipo de estudios que mejor contesten a las preguntas.
- Búsqueda de la mejor evidencia para responder.
- Evaluación crítica de la evidencia disponible.
- Aplicación del conocimiento a la situación problema
- Evaluación de las decisiones tomadas.

1. IDENTIFICACIÓN DE UNA NECESIDAD:

Lo primero que se requiere para iniciar el proceso de búsqueda de evidencias científicas es que exista un problema o una necesidad. La mismo puede ser:

- De un paciente** = diagnóstica, terapéutica con sus beneficios y sus efectos adversos, pronóstica o de prevención.
- De una comunidad** = mortalidad, morbilidad, riesgos.
- De un servicio o sistema sanitario** = prioridades, costos, organización; efectividad de medidas preventivas o terapéuticas.

En todos los casos la necesidad debe tener en cuenta variables epidemiológicas como edad y sexo de los pacientes o proporción de los grupos de edad y sexo de una población, condiciones socioeconómicas, culturales y del hábitat.

2. CONVERSIÓN DE LOS DATOS EN PREGUNTAS CONTESTABLES:

La búsqueda de la mejor demostración científica debe ser precisa y concreta, ya que lo que importa es que pueda aplicarse a una **situación problema**. Por lo tanto las **preguntas** cuya respuesta se debe buscar no pueden ser vagas e indefinidas; tienen que adaptarse al tipo de problema que se presenta y especificar claramente el tipo de paciente o situación sanitaria a la que se va a aplicar.

Ejemplos de la práctica clínica:

- **Hallazgos clínicos:** ¿Cómo se pueden recoger datos e interpretar hallazgos en los registros clínicos de los pacientes y del examen físico?

Ejemplo: ¿Cuál es la mejor técnica de interrogatorio para que un adolescente exponga sus hábitos sexuales? ¿Cuál es la mejor forma de calcular el tamaño de una glándula tiroidea mediante la palpación?

- **Diagnóstico:** Denominamos test de diagnóstico a la aplicación de cualquier tecnología clínica, de laboratorio, de imágenes u otras destinada a determinar la existencia de una enfermedad o su etiología o su evolución.

Pregunta: ¿Cómo se selecciona o interpreta un test de diagnóstico para una enfermedad particular?

Ejemplo: ¿Cuál es el mejor método de diagnóstico de una osteopenia en mujeres menopáusicas de 50 a 60 años?

- **Pronóstico:** ¿Cómo estimar el probable curso evolutivo de una enfermedad y como anticiparse a las probables complicaciones?

Ejemplo: ¿Cuál es la probabilidad de supervivencia de un niño de 5 años con una leucemia linfoblástica aguda al que se le aplica un tratamiento A y cual será la probabilidad de que padezca episodios de neutropenia febril?

- **Tratamiento:** Denominamos tratamiento a cualquier intervención que tenga por finalidad mejorar el estado de salud de una persona, un grupo o una comunidad.

Pregunta: ¿Cómo seleccionar un tratamiento que tenga más efectos beneficiosos que adversos para un paciente y que justifique los esfuerzos y el costo de realizarlo?

Ejemplo: ¿En que casos se justifica una angioplastia en un paciente de 40 años con insuficiencia coronaria?

- **Prevención:** ¿Cómo reducir las probabilidades de aparición de una enfermedad y cómo se pueden modificar los factores de riesgo relacionados?

Ejemplos: ¿El control mensual en la evolución de un embarazo normal ha demostrado efectividad? ¿El tratamiento social de familias de alto riesgo mejora la desnutrición de los niños menores de 1 año de esa familia?

Ejemplos de la práctica sanitaria y de la organización de servicios ⁽²⁾:

Muchas de las preguntas que se puede formular el profesional que atiende a un paciente, son también preguntas que puede y debe hacerse el administrador de salud o de los servicios de atención médica. Esto se aplica especialmente en lo referente a las técnicas de diagnóstico, a los tratamientos y a las acciones de prevención. Sin embargo el enfoque será algo diferente:

- **Diagnóstico:** Frente al diagnóstico las preguntas pueden referirse no sólo a cuál es el **mejor método** para diagnosticar una determinada enfermedad, sino también cual es el de **menor costo** o el que permite con la organización actual de los servicios de diagnóstico, la mayor cantidad de determinaciones con los recursos disponibles. Otro tema que hace al diagnóstico es la realización de programas de **pesquisa de enfermedades**. Estos se distinguen de la práctica clínica en la que una persona que sufre un problema de salud solicita ayuda sabiendo que no todos los pacientes como ella se beneficiarán con las técnicas de diagnóstico y que algunas personas experimentarán efectos secundarios. En los programas de pesquisa, las personas están sanas, sólo se beneficiarán una

proporción muy pequeña y sufrirán daño todas las personas falsas positivas. Por lo tanto las preguntas del administrador de salud pueden ser:

Ejemplos: ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad (**ver pie de página N°1**) de la prueba con la que se realizó la pesquisa? ¿Qué proporción de falsos positivos espero encontrar? ¿De qué recursos debo disponer para pruebas diagnósticas más completas? ¿Los tengo? ¿Cuento con una terapéutica adecuada para la enfermedad a detectar? ¿Tengo los recursos disponibles?

- ❑ **Tratamiento:** Respecto a tratamientos, el administrador de salud, y especialmente el administrador de servicios debe plantearse permanentemente las preguntas que hagan a la **introducción de nuevas terapéuticas o nuevos servicios**.

Ejemplos: ¿Cuál es la efectividad del tratamiento combinado de drogas para los enfermos del síndrome de inmunodeficiencia adquirido y en ese caso cual sería la relación costo-beneficio de incorporarlos en los servicios del hospital? ¿La organización de servicios de atención específica de asmáticos graves, ha demostrado ser efectiva para disminuir su morbilidad?

¹ **Pie de pagina N° 1:**

Conviene repasar algunas definiciones: (**esquema N° 1**)

- ❑ **Prevalencia (p):** proporción de pacientes (o portadores) en una población determinada, en un momento o período dado.
- ❑ **Sensibilidad (s):** es la capacidad que tiene una prueba diagnóstica (también se puede aplicar a un tratamiento o a prevención) para detectar los que tienen la condición buscada en una población (verdaderos positivos).
- ❑ **Especificidad (e):** la capacidad que tiene una prueba para detectar los que no tienen la condición buscada en una población (verdaderos negativos).
- ❑ **Valor predictivo positivo (VPP):** es la probabilidad cuando la prueba es positiva, que corresponda a un verdadero positivo.
- ❑ **Valor predictivo negativo (VPN):** es la probabilidad cuando la prueba es negativa, que corresponda a un verdadero negativo.

Esquema N°1: Valor de la prueba de detección de anticuerpos anti virus de inmunodeficiencia humana por técnica de ELISA. (Ejemplo con datos ficticios.)

Detección de anticuerpos	Pacientes HIV (+)		Total
	Si	No	
Positivo	a) 99	b) 99	a+b 188
Negativo	c) 1	d) 9801	c+d 9802
Total	a+ c 100	b+d 9900	a+b+c+d 10000

Prevalencia = $a+c / a+b+c+d. = 100/10000 = 1 \%$

Sensibilidad = $a/a+c = 99/100 = 99 \%$

Especificidad = $d/b+d = 9801/9900 = 99 \%$

V.P.P. = $a/a+b = 99/188 = 50\%$

V.P.N. = $d/b+d = 99.99 \%$.

Observe que la sensibilidad y la especificidad de una prueba dependen de la propia prueba. En cambio el V.P.P. y el V.P.N. dependen de la S. y la E. y de la prevalencia del problema de salud que se busca en la población. Para entenderlo calcule los mismos valores con igual S. y E. pero con una prevalencia del 10 %.

- ❑ **Prevención:** Los problemas de prevención son típicos de los administradores sanitarios y de servicios. Las preguntas a formular son las clásicas:

Ejemplos: ¿En qué condiciones es efectiva una vacuna contra la hepatitis A, en una población con bajos niveles de abastecimiento de agua potable? ¿Cuál sería la relación costo-beneficio de una campaña de vacunación frente a la alternativa de mejorar los servicios sanitarios? ¿Cuáles serían las mejores técnicas de vigilancia epidemiológica de infecciones hospitalarias en servicios de terapia intensiva?

Además de los temas que con distinto enfoque comparten con los profesionales clínicos, los administradores de salud y de servicios pueden plantearse **otro tipo de preguntas que requieren también respuestas científicas:**

- ❑ Referidas a las ventajas de introducción de **programas de mejoramiento de la calidad** o la **efectividad de programas de capacitación del personal.**
- ❑ Relacionadas con la mejor forma de lograr la participación de los profesionales en la **gestión de los recursos** y de medir la **satisfacción del personal.**
- ❑ Atinentes a los pros y los contras de diversas formas de **informatización de los servicios** y del enfoque de los **costos en la atención médica.**
- ❑ Sobre ventajas y desventajas de sistemas de **orientación diagnóstica y terapéutica a los profesionales**, para inducir, por un lado a la mejoría de la calidad y por otro a la reducción de los costos.

Si bien en la práctica clínica con pacientes individuales, debe tenerse en cuenta su relación con el hábitat y los sistemas económico-sociales, a nivel de la medicina sanitaria y la administración de servicios estas relaciones se expresan de manera más intensa. Por lo tanto las preguntas que busquen respuestas científicas deben considerar esas relaciones. Se puede argüir que cada sociedad tiene características diferentes y lo que es exitoso en un lugar puede no serlo en otro; sin embargo hay múltiples temas en los que la evidencia científica disponible puede orientar la toma de decisiones de los administradores; por supuesto (lo hemos comentado y lo volveremos a hacer) la medicina basada en evidencias no deja de lado la experiencia profesional del que tiene que tomar la decisión.

3. TIPO DE ESTUDIOS A BUSCAR PARA RESPONDER A LAS PREGUNTAS:

Las mejores certezas científicas provienen seguramente de **revisiones sistemáticas de buenos estudios randomizados y controlados** ^{(1) (2) (5)} (ver pie de página N° 2). El esquema de clasificación de **grados de validez de la evidencia** desarrollado por la **Universidad de Mc. Master en Canadá** ⁽¹⁾ y que es seguido por muchos de los mejores centros de investigación es muy claro en ese sentido (**CUADRO N°5**).

CUADRO N°5: Niveles de evidencia.

- ❑ Evidencia bien fundada al menos en una revisión sistemática de varios estudios randomizados controlados correctamente diseñados.
- ❑ Evidencia bien fundada al menos en un estudio randomizado controlado correctamente diseñado y del tamaño adecuado.
- ❑ Evidencia de estudios no randomizados, estudios de un único grupo antes y después de una intervención, estudios de cohortes, de series cronológicas y de casos y controles.

- ❑ Evidencia de estudios no experimentales correctamente diseñados con más de un centro o grupo de investigadores.
- ❑ Opiniones de autoridades respetadas o de comité de expertos, basadas en evidencias clínicas o estudios descriptivos.

Sin embargo no siempre es posible la realización de estudios randomizados y controlados y la MBE no tiene sus fuentes solamente en esos trabajos:

- ❑ Cuando se trata de conocer la validez de una técnica de **diagnóstico** necesitamos encontrar estudios de corte transversal con un número apropiados de pacientes, donde se compare la técnica que queremos evaluar frente a un **“patrón de oro” diagnóstico**.
- ❑ Para responder a preguntas sobre **pronóstico** se requieren estudios de seguimiento de pacientes con una determinada patología, con la condición de que se los siga desde una misma fase de evolución de la enfermedad (**estudios de cohorte**). (ver pie de página 2)
- ❑ En cambio para establecer evidencias sobre **tratamientos** es conveniente que los estudios tengan un **diseño experimental, randomizado y controlado** ^{(1) (6) (7)} ; sin embargo la evidencia de intervenciones exitosas para condiciones antes siempre fatales sólo requieren un relato descriptivo.
- ❑ La determinación de **factores de riesgo** que sean base para medidas de prevención, puede comenzar con **estudios de caso y control** (ver pie de página N°2) y luego seguir con **estudios de cohorte o experimentales**.

² Pie de página N° 2:

- ❑ Las definiciones y las características de las **revisiones sistemáticas** se comentarán en la última parte de este trabajo.
- ❑ Los **estudios randomizados y controlados** tienen un diseño experimental por el cual un grupo de población con características parecidas se divide por azar en a) un subgrupo tratado (con el tipo de tratamiento que se quiere estudiar) y b) un subgrupo control (es conveniente que ni el observador ni las personas sepan quien pertenece a cada subgrupo. Se los sigue durante un tiempo determinado y se observa el comportamiento de cada uno en relación a morbilidad, mortalidad, secuelas, tiempo de duración de una dolencia.
- ❑ **Estudios de cohorte**: son estudios, que en forma no experimental, realizan el seguimiento de un grupo de personas con una característica particular (a+b en el esquema 2), para detectar la aparición de un problema de salud (a). Al mismo tiempo, y para poder comparar se sigue una población que no tiene esa característica (c+d). En la mayor parte de los estudios de este tipo, la característica sería un factor de riesgo del problema de salud. El análisis de los estudios de cohorte se hace por el denominado riesgo relativo (RR), que es igual a la proporción de personas con problemas de salud que tienen la característica (a/a+b), dividido por la proporción de personas con problemas de salud entre los que no toenen la caracteriastica (c/c+d).

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

Esquema N° 2:

Característica a estudiar	Problema de Salud		Total
	Si	No	
Presente	a	b	a+b
Ausente	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

- ❑ Los **estudios de caso y control** parten de un grupo de personas con un problema de salud o casos (a+c) y lo comparan con otro grupo sin el problema o controles (b+d) , y analizan en los dos la proporción de personas con la o las

- ❑ Las investigaciones acerca de **causas de enfermedades** también se comienza con **estudios de caso y control** y lo mismo para intentar demostrar los **efectos adversos de una intervención**.
- ❑ Algunos **problemas sanitarios**, sobre todo los que se refieren a intenciones y satisfacción del personal, cumplimiento de tratamientos y satisfacción de los pacientes y las familias pueden ser encarados con éxito por **estudios cualitativos (encuestas, opiniones de informantes clave)**. Estos estudios pueden ser parte también de programas de investigación con componentes cuantitativos y cualitativos y para complementar otras investigaciones cuantitativas; también para generar hipótesis sobre la resolución de un problema.

4. BUSQUEDA DE LA MEJOR EVIDENCIA:

La búsqueda de certezas científicas debe comenzar por el intento de encontrar demostraciones con validez científica de nivel 1, después pasar a las de validez de nivel 2 y si éstas no se encuentran se seguirán buscando evidencias de validez de nivel 3, 4 ó 5.

Se debe tener en cuenta que en la bibliografía se pueden encontrar muchos más **estudios de problemas poco comunes**, que aquellos que afectan a gran número de personas. Esto es un inconveniente serio para la toma de decisiones de todo tipo pero influye mucho más cuando las decisiones son de tipo organizativo o sanitario, ya que los problemas de salud que afectan a la mayoría de las personas son los que más interesan. La única excepción a esta constante son los estudios sobre problemas cardio-circulatorios, que son la principal causa de muerte en casi todos los países y han merecido un número muy alto de estudios de muy buena calidad. En los últimos años esta tendencia se va revirtiendo y algunas entidades gubernamentales están promoviendo investigaciones que muestren evidencias para la toma de decisiones sanitarias más adecuadas.

Otro problema que afecta a la búsqueda de la mejor evidencia es la **no publicación de estudios** (veremos también la importancia de este tema al hablar de revisiones sistemáticas). En general la publicación está sesgada ya que es más común que se publiquen resultados positivos que negativos, sobre todo si éstos últimos tienen muestras chicas, aun cuando el diseño de los estudios sea correcto y pueda aportar valores científicos.

Haremos una revisión de las **principales fuentes de evidencia científica**, siempre con la idea de buscar en primer lugar revisiones sistemáticas o estudios randomizados controlados ^{(1) (2) (8)}:

- **Biblioteca Cochrane de la Cochrane Collaboration:** Es en estos momentos la más importante **fuerza de revisiones sistemáticas (RS) y estudios randomizados controlados (ERC)**. Fue creada en **1995 en Oxford** y se actualiza periódicamente con la participación de especialistas de varios países del mundo Se ha dedicado en los últimos años a preparar protocolos prospectivos para meta-

características buscadas. El análisis de los estudios de caso y control se realiza calculando el ODDS RATIO (OR, razón de las desigualdades), que se obtiene por la fórmula:

$$OR = \frac{a.d}{c.b}$$

Tanto en los estudios de cohorte como en los de caso y control, un resultado mayor que 1 significa que hay una relación positiva entre la característica estudiada y el problema de salud; un resultado menor a 1 hablaría de relación negativa. En ambos casos se deben tener también en cuenta las variaciones de la población a la que se refiere el estudio que se mide por los intervalos de confianza. Convendría que los participantes del curso profundicen este tema en algún libro de estadística.

análisis de ensayos clínicos y divulgar valiosa información relacionada con intervenciones en el área de la Salud. La institución está coordinando grupos dedicados a la búsqueda de ensayos clínicos randomizados para revisión en las distintas categorías temáticas, y también ha difundido pautas para el control de calidad de la evidencia seleccionada. Es un proyecto multidisciplinario a gran escala, que asegura la **actualización periódica** a medida que se realizan nuevas revisiones sistemáticas o se agregan nuevos estudios a los ya existentes.

Contiene:

1. **Base de datos de RS de Cochrane** (útil para los que deben tomar decisiones tanto clínicas como sanitarias). Hasta diciembre de 1998 incluía más de 900 revisiones sistemáticas, de las cuales la mitad eran producción propia de Cochrane y la otra mitad habían sido revisadas y recomendadas.
2. **Base de datos de resúmenes de RS sobre la efectividad** (publicado por el **Centro de Revisiones y Divulgación del Servicio Nacional de Salud inglés en la Universidad de York**; especialmente destinado a los que deben tomar decisiones sanitarias).
3. **Registro de ensayos controlados de Cochrane**. Son resúmenes de alrededor de 250.000 ensayos con una evaluación crítica de cada uno.
4. **Base de datos sobre metodología de las revisiones** (muy útil para la capacitación de los que realizan revisiones sistemáticas, y de los que tienen que juzgarlas críticamente para poder tomar decisiones).

Además el **Centro de Revisiones y Divulgación del Servicio Nacional de Salud inglés** realiza y publica revisiones sistemáticas de gran importancia para la toma de decisiones sanitarias, especialmente en temas relacionados con problemas materno-infantiles y cardiológicos.

Todo este material puede obtenerse en forma de resúmenes en **Internet**, y mediante suscripción a la biblioteca se obtienen los artículos completos que están disponibles en forma de **CD** y se actualizan periódicamente.

- **American College of Physicians (ACP) Journal Club**: Publican resúmenes detallados muy bien elaborados y estudios de interés extraídos de las 50 principales revistas sobre medicina general y especialidades afines. Se actualiza cada dos meses y puede conseguirse también en **CD**. Por la índole de los trabajos que selecciona es útil tanto para las decisiones clínicas como para las sanitarias.

Un **suplemento del ACP Journal Club** es una publicación denominada **Evidence-Based Medicine**, que abarca además de medicina general, temas de obstetricia y ginecología, psiquiatría, cirugía anestesia y pediatría.

- **Bases de datos electrónicas:**

1. **MEDLINE**: es la base de datos de la **Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos**; contiene las citas y resúmenes de casi todas las revistas científicas que se publican en idioma inglés y un alto porcentaje de las de otros idiomas. Tiene una clasificación por temas y subtemas que permite búsquedas adecuadas.
2. **EMBASE**: desarrollada en **Europa**, se centra en revistas y publicaciones europeas, pero también incluye las más importantes revistas de Estados Unidos y Canadá. También tiene una clasificación útil.

3. **LILACS:** Con base en **San Pablo (Brasil)** depende de un centro de documentación de la **OPS**, y se especializa en revistas y publicaciones producidas en **América Latina y el Caribe**. Además está conectada con las otras bases de datos.
4. **Base de datos especializadas:** En varias especialidades médicas, se han desarrollado bases de datos con temas relacionados con cada especialidad, con la ventaja de que en muchas ocasiones se vuelcan los informes completos de los estudios. Los **Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), Estados Unidos**, publican en forma sistemática estudios randomizados y controlados atinentes a problemas epidemiológicos, y también recomendaciones para la acción sanitaria basadas en los criterios de evidencia (consideran evidencia de validez 1 a los criterios 1 y 2 de Mc. Master, evidencia de nivel 2 a los criterios 3 y 4 y evidencia de nivel 3 al criterio 5).

En todos los casos de búsquedas en las bases de datos existe un problema adicional, que es el de **fallas en la indexación** de los trabajos; estas fallas se van subsanando poco a poco mediante sistemas de múltiples índices pero todavía puede afectar las búsquedas, sobre todo para los que tienen poca experiencia en esta tarea (**VER CUADRO N°6**).

Lo primero que se debe hacer cuando se busca en las base de datos es orientarse hacia las revisiones sistemáticas, que en todas las bases tienen un rubro especial de clasificación. Después se debe seguir con otros estudios.

Es importante de entrada eliminar no sólo aquellos artículos que no están relacionados con la decisión a tomar sino también aquellos en los que el resumen hace pensar en **fallas metodológicas**. Como una guía hay que sospechar si: el resumen no está estructurado, si no se especifican bien claramente los métodos utilizados, o si se vuelcan sólo los resultados positivos.

- ❑ **Investigaciones en curso:** Este es un tema más importante para los investigadores que para los que tienen que tomar decisiones. Para conocer las investigaciones en curso se pueden consultar registros de investigaciones tanto clínicas como sanitarias que existen en varios países. En **Estados Unidos** el registro depende la **Biblioteca Nacional de Medicina**; en **Gran Bretaña** del **Servicio de Nacional de Salud**.
- ❑ **Internet:** Una búsqueda directa en Internet puede proporcionar una enorme cantidad de trabajos de distintos lugares, pero es muy lento y probablemente poco efectivo su acceso. Consideramos que es preferible utilizar los sistemas que hemos señalado.
- ❑ **Ayuda especializada:** Hasta hace poco tiempo las bibliotecas médicas eran un depósito ordenado y clasificado de libros y revistas, con índices cada vez más complejos para la búsqueda y lectura. Con la incorporación de las **técnicas electrónicas de acceso a la información**, la computadora y el acceso a redes están complementando rápidamente sus antiguas funciones. Y los **bibliotecarios** son hoy **especialistas en información** y son los profesionales más adecuados para colaborar con las búsquedas científicas y para capacitar a aquellos que quieren realizar las búsquedas. Todo centro médico y todo servicio sanitario de envergadura debe tener entre sus recursos más destacados un servicio de información médica y profesionales bien capacitados en el área.

La **capacitación de los profesionales en las técnicas de búsqueda** puede seguir dos líneas diferentes, que pueden ser complementarias:

- a) en forma rutinaria mediante cursos y talleres; o bien:
- b) en forma práctica, ante una necesidad (en este caso es útil el asesoramiento de un experto).

CUADRO N°6: Búsqueda en MEDLINE.

- ❑ Búsqueda por palabras claves (“key-words” = KW)
- ❑ Titulares (“Subject-headings” = SH)
- ❑ Filtro de tipo de publicación (“publication type” = PT) → Ejemplos: ensayos clínicos (“clinical trials” = CT); ensayos clínicos randomizados (“randomized controlled trials” = RCT).
- ❑ Filtro de año o años de publicación (“publication year” = PY).
- ❑ En todos estos casos se deben usar las variables lógicas “y”, “o”, “no” (“and”, “or”, “not”).

5. EVALUACION CRITICA DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE:

La búsqueda realizada de acuerdo a lo expuesto en el capítulo anterior nos ha proporcionado un grupo de revisiones sistemáticas y meta-análisis, estudios randomizados y controlados, estudios no experimentales (cohorte, caso y control) o estudios cualitativos. Debemos realizar ahora una **evaluación crítica** de todo ese material para llegar a conclusiones sobre su validez, su importancia para resolver el problema que nos planteábamos y sobre la posibilidad de aplicar los resultados al caso particular.

La evaluación crítica de las revisiones sistemáticas y meta-análisis la trataremos más adelante, por lo que aquí nos referiremos a todos los otros estudios. Como ya lo hemos expresado, las buenas revisiones sistemáticas representan en general la mejor evidencia científica.

Lo primero que hay que plantearse es si el **diseño del estudio** que estamos juzgando es el más adecuado para responder a la pregunta. Y lo segundo es si la **calidad de la investigación** nos permite establecer que los resultados representan buena evidencia.

- ❑ **Evaluación de trabajos sobre tests de diagnóstico:** Un trabajo que intente probar un test de diagnóstico debe ser diseñado como la aplicación del test en un grupo de personas, que se sabe con seguridad que padecen o no determinada enfermedad, avalado por un patrón de referencia. Los estudios deben reunir las siguientes características de calidad y aplicabilidad.
 1. Los pacientes deben tener un **espectro adecuado**, lo más parecido posible a aquél o aquellos que originaron la pregunta. Deben estar cursando formas leves, ya que el diagnóstico de las formas graves, cuando la enfermedad es obvia no es muy informativo.
 2. Los que informan el resultado del test no deben conocer las características clínicas ni epidemiológicas de los testeados, para evitar **subjetividades**, sobre todo cuando el test es una prueba clínica (auscultación cardíaca, extensión de una lesión).
 3. Los resultados del test no deben provocar cambios en el seguimiento de los pacientes, que debe basarse en el resultado diagnóstico dado por el **patrón de referencia** (“patrón de oro” o “gold standard”).
 4. Debe haber definiciones precisas del **punto de corte entre salud y enfermedad**.
 5. Para juzgar la importancia de los hallazgos se pueden utilizar la **sensibilidad** y la **especificidad** demostrada por la prueba, junto a sus **valores predictivos positivo y negativo**. Estos valores predictivos se deben ajustar a la prevalencia de la población a la cual se va a aplicar la evidencia.
- ❑ **Evaluación de trabajos sobre pronóstico:** El diseño clásico de los estudios de pronóstico es el de seguimiento de pacientes para conocer su evolución a lo largo del tiempo.

1. Los estudios deben tomar una **muestra representativa de pacientes bien definidos**, que tengan en común una misma etapa de la enfermedad, generalmente al comienzo de los síntomas.
 2. Los pacientes deben ser **seguidos por un tiempo suficiente** para que se manifiesten los resultados que se buscan. Aquí se presenta uno de los problemas de este tipo de estudios, que es la **pérdida de pacientes al seguimiento**; si las personas que se pierden tuvieran la misma evolución que las que continúan en el estudio, no se afectarían los resultados; pero esto no puede ser asegurado ya que no se conoce la evolución de las que se pierden. Para enfrentar este problema hay dos enfoques, que pueden ser complementarios:
 - Se considera que una **pérdida de menos del 5 % de los sujetos del estudio** es poco relevante; que **entre 5 y 20%** es dudosa y habría que hacer esfuerzos para conocer la evolución de algunos perdidos, y **más del 20 %** es muy alta y afecta a la validez del estudio.
 - El otro enfoque utiliza la denominada **peor situación**: **Ejemplo**: Supongamos que queremos averiguar la supervivencia a 5 años de 100 pacientes con leucemia linfocítica aguda. A los 5 años 10 fallecieron, 15 se perdieron y 75 continúan vivos. Si no tenemos en cuenta los perdidos la mortalidad sería $10/85 = 11.8\%$. En cambio si consideramos a los perdidos en la peor situación y los damos a todos por muertos, la mortalidad es de $25/100 = 25\%$. La diferencia es más del doble y es evidente que se afecta la validez del estudio pronóstico.
 3. Las **definiciones de los resultados** deben ser muy precisas, sobre todo si lo que se juzga no es el fallecimiento. **Ejemplo**: alivio de síntomas. El resultado puede estar influenciado por causas ajenas a la enfermedad y su tratamiento; la determinación de la existencia de estas causas puede ser subjetiva, por lo que se aconseja que los que tienen que juzgar el resultado no conozcan las características clínicas o factores pronósticos de los pacientes (**ciego**).
 4. Si se detectan **subgrupos con diferente pronóstico** los resultados deben ajustarse según esos subgrupos.
 5. La forma de expresar el pronóstico es generalmente con **gráficos de supervivencia o de supervivencia libre de síntomas**: Esto permite establecer características del pronóstico a lo largo del tiempo. **Ejemplos**: en los primeros años baja mortalidad que se incrementa con el tiempo, o al contrario: de entrada la mortalidad es mayor y después se estabiliza. Otra forma de medir el resultado es en un **punto fijo**: a 1 año, a 5 años, sin tener en cuenta que pasó en ese intervalo.
 6. Los estudios de pronóstico nos dan los resultados que corresponden a la muestra correspondiente. De acuerdo al tamaño de la muestra, la realidad de lo sucede en toda la población de pacientes se mide con los **intervalos de confianza** (se usa generalmente el de **95%**).
- **Evaluación de trabajos sobre tratamiento**: Los estudios sobre tratamiento para tener validez deben cumplir una serie de condiciones:
1. Deben ser **comparativos**, es decir a un grupo de pacientes se les aplica el tratamiento a evaluar (**grupo tratado o experimental**) y a otro (**grupo control o testigo**) otro tratamiento, o eventualmente ninguno o placebo.
 2. La **asignación** a un grupo u otro debe ser **randomizada**.

3. Las **características epidemiológicas** de los dos grupos deben ser lo más parecidas posible. Si alguna de esas características pudiera influir en forma independiente sobre el resultado final, conviene estratificar los grupos por esa variable y randomizar en cada grupo.
4. A todos los participantes en el estudio se les deben hacer los **mismos controles y terapéutica secundaria**, pertenezcan al grupo tratado o al control.
5. Todos los pacientes que entran en el estudio deben continuar hasta su conclusión. Si hubiera **pérdidas** deberían ser consideradas de la misma manera que lo señalamos en los estudios de pronóstico.
6. Idealmente, ni los profesionales que aplican el tratamiento ni los pacientes deben conocer a que grupo están asignados (**doble ciego**).
7. Las definiciones sobre las variables epidemiológicas y los **resultados** deben ser establecidos previamente y seguidos en forma estricta.

Este tipo de estudios es el denominado **ensayo clínico randomizado y controlado**^{(9) (10)}; si el número de casos es suficientemente grande y el diseño es correcto se consideran de máxima validez.

Junto con los estudios de los beneficios de los tratamientos deben ser considerados los del daño que pueden producir ⁽¹⁾. Como muchas veces el porcentaje de pacientes que son dañados por el tratamiento es menor que el porcentaje de los que se benefician, el número de casos debe ser mayor para que puedan aparecer los **efectos adversos del tratamiento**. Este tema es muy importante porque podemos tener tratamientos que producen pequeños efectos beneficiosos y pocos daños, pero muy graves; el balance beneficio versus daño es el que guiará la aplicación del tratamiento. Los mejores estudios para evaluar daños son también los randomizados y controlados, con una duración suficiente para que el daño se pueda expresar; la exposición al tratamiento debe ser previa a la aparición del daño. La evidencia aumenta si el daño es dosis dependiente y si desaparece al dejar el tratamiento y reaparece al reanudarlo.

Si el efecto adverso es poco frecuente, el estudio debe tener un número de casos muy grande; en esos casos son útiles, y pueden aportar a la evidencia **estudios no experimentales de caso y control y de cohorte (ver pie de página N°3)**.

- **Evaluación de estudios de prevención:** Como ya dijimos estos estudios son muy importantes para el administrador sanitario y el administrador de servicios, cuando busca evidencias que justifiquen nuevas políticas, campañas, habilitación o cambio en los servicios.

Valoración de programas de pesquisa: El diseño más útil para evaluar programas de pesquisa es nuevamente el **randomizado y controlado**. Algunos investigadores han utilizado **estudios de cohorte** para el seguimiento de personas que se han sometido a pesquisa comparándolo con el de los que no la hicieron. Pero se presenta generalmente en estos casos el denominado **sesgo del adelanto diagnóstico**. Si la enfermedad es detectada por la pesquisa en un período pre-sintomático, no se puede comparar la evolución de este grupo con la de aquellos en los que la patología se diagnostica cuando aparecen los síntomas. Con la pesquisa se puede producir un alargamiento, por ejemplo, de la supervivencia, que no tenga nada que ver con los beneficios de la pesquisa.

1. Los estudios de pesquisa se deben evaluar, en primer lugar, por la **calidad de su diseño**, que permita aportar buena evidencia.
2. Pero además es importante que quien tiene que aplicar la pesquisa tenga en cuenta:

- ¿Cuántas personas hay que pesquisar para detectar un caso o evitar una muerte, y cuantas sufrirán **daños** por ser falsos positivos?
- ¿Cuál será el **costo** del programa de pesquisa y que **beneficios** se obtendrían utilizando los recursos que se invierten en la pesquisa aplicados al tratamiento de la misma enfermedad o para otras enfermedades?

Valoración de programas preventivos: Este es el caso de temas como exámenes en salud sistemáticos, vacunaciones, uso de tratamientos preventivos (**Ejemplo:** flúor para prevenir caries). Los mejores estudios para evaluar estos temas por parte de las autoridades sanitarias son siempre los **randomizados y controlados**. En algunos casos (exámenes sistemáticos de salud) es difícil el logro del doble ciego, pero se debe tratar de asegurar el resto de las condiciones de esos estudios.

- **Estudio de factores de riesgo:** Los mejores estudios de este tipo son los de seguimiento a largo plazo de un número múltiple de personas con diferentes características epidemiológicas, para detectar cuál o cuáles de esas características están relacionadas con la aparición de una enfermedad. Es muy difícil que puedan aplicar en estos casos los estudios randomizados y controlados, por lo que la evidencia más firme se obtiene con **estudios de cohorte o de caso-control** bien diseñados (**ver pie de página N°3**), con buenas definiciones de las variables epidemiológicas y el diagnóstico

³ **Pie de página N°3:**

- Los **estudios de caso y control** ofrecen algunas ventajas operativas:
 - Generalmente son menos costosos que los ensayos controlados y también que los estudios de cohorte.
 - La mayor parte de las veces pueden hacerse con rapidez.

Sin embargo, si el estudio de caso y control se hace en forma prospectiva y requiere muchos casos, es posible que también tenga un costo alto y requiera mucho tiempo.

Para evaluar estos estudios se debe tener especialmente en cuenta cómo se seleccionó el grupo control; generalmente se toman todos los casos de una patología que hayan tenido una determinada evolución (ejemplo: curación total o muerte); y los controles deben ser seleccionados entre aquellas personas que con la misma patología hayan tenido una evolución diferente. Por cada caso se pueden seleccionar varios controles (generalmente no más de 4). El control o controles de cada caso debería compartir con él, algunas variables epidemiológicas que podrían influir en el resultado y no tener nada que ver con el tratamiento que se quiere evaluar (variables confundidoras; ejemplo: edad, sexo, estado evolutivo de la enfermedad, capacidad económica para adquirir el medicamento). Si el número de personas en condiciones de ser control es mayor que el que se quiere seleccionar, se deben randomizar los controles para evitar subjetividades. Si a pesar de los recaudos que se han tomado los casos no comparten con los controles las variables confundidoras, se debe utilizar un análisis estadístico multivariado para llegar a conclusiones válidas.

El otro tema a tener en cuenta en el momento de evaluar estudios de caso y control es la definición previa de las variables a considerar, ya sea de la evolución, como del tratamiento que se va a juzgar. Lo ideal sería que una vez definidas las variables, la mayor parte de los datos fueran recogidos por observadores que no conozcan si se trata de un caso o un control.

- Los **estudios de cohorte** comparten con los de caso y control el problema que la asignación a un tipo de tratamiento, no se hace en forma randomizada, por lo que un grupo y otro pueden tener diferentes características epidemiológicas.

Los principales recaudos que hay que tomar al evaluar estudios de cohorte son:

- Que se informe claramente sobre la manera como se reclutaron las cohortes y que se identifiquen todas las posibles variables confundidoras.
- Que se tenga especial consideración con la posibilidad de inclusión de pacientes con diferente gravedad en una de las cohortes; y la presencia de otras enfermedades (co-morbilidad).
- Que el seguimiento de ambos grupos se haga hasta el término programado. Si hay pérdidas deben ser juzgadas de la manera que explicamos previamente.

de la enfermedad, y con un seguimiento por el tiempo necesario para que aparezca la patología buscada. Aquí se plantean también las pérdidas al seguimiento, las que deben ser tratadas como ya se comentó.

- **Política sanitaria:** Hacemos la salvedad, ya expresada, de la dificultad de extrapolar estudios que corresponden a distintas poblaciones. Podría afirmarse que no hay un país, una región, una comunidad exactamente igual a otra. Sin embargo evidencias bien fundadas pueden ser aplicadas, con todas las adaptaciones que se requieren, en otros ámbitos. Los estudios referidos a política sanitaria o administración de servicios, en general lo que muestran es la efectividad de programas aplicados, para producir cambios beneficiosos en las condiciones sanitarias de la población. Se miden por la modificación de las variables epidemiológicas y se requieren datos del antes y el después de la intervención realizada. La calidad del estudio se puede medir por la precisión de las definiciones de las variables, la descripción muy detallada de la intervención y por el intento de encontrar otras variables que puedan haber influido en los resultados obtenidos (variables confundidoras). Cuando los estudios tratan de diferenciar resultados obtenidos con políticas o servicios diferentes, debe tenerse en cuenta, además de una buena definición de las variables epidemiológicas, una descripción completa de las políticas o servicios que se ofrecen.
- **Estudios cualitativos:** Ya comentamos el tipo de preguntas que pueden ser contestadas con estudios cualitativos. La evaluación de estos estudios debe considerar:
 1. La identificación clara del problema a resolver y el entorno en el cual se plantea.
 2. Los métodos de muestreo utilizado y la posible extrapolación de los resultados obtenidos.
 3. Si se realizaron entrevistas como se aseguró que a cada entrevistado se le preguntaron las mismas cosas y utilizando el mismo sentido.
 4. Si se utilizaron datos para asegurar la validez de los resultados del estudio (por ejemplo: la repetición de algunas entrevistas por otro observador)
 5. Si se utilizaron formularios escritos, y si se buscó la comprensión de los temas por personas con diferentes capacidades y culturas.

6. APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO A LA SITUACIÓN PROBLEMA:

En este punto del proceso es donde debe utilizarse especialmente la **experiencia** personal o de los grupos de profesionales. No siempre la mejor evidencia científica puede ser aplicada a un paciente en particular o a una situación sanitaria específica. Entre otras cosas se deben tener en cuenta las necesidades y los deseos de los propios pacientes y de las comunidades. Muchas veces la mejor evidencia debe ser aceptada. Nos extenderemos un poco más sobre este tema más adelante, al hablar de meta-análisis y revisiones sistemáticas.

7. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Una vez aplicados los mejores conocimientos científicos, con o sin adaptación, a una situación, se debe intentar obtener información sobre el resultado al que se ha llegado. Esta **evaluación** debe ser programada desde el comienzo del proceso y sobre todo antes de aplicar la certeza; claramente debe

➤ Que las conclusiones tengan en cuenta las variables confundidoras y que se utilicen análisis estadísticos multivariados.

responder si se logró resolver el problema del paciente, de la comunidad o del servicio. No se requiere que la evaluación se haga en un tiempo corto, hay evaluaciones de solución a problemas complejos que pueden tardar años.

REVISIONES SISTEMATICAS Y META-ANALISIS

Las **revisiones sistemáticas** (también llamadas “**overviews**”) son investigaciones que analizan los resultados de estudios concurrentes según un protocolo previamente especificado, para encontrar una respuesta concluyente a alguna pregunta de interés asistencial o sanitario. Se denominan “**sistemáticas**” porque aplican una serie de herramientas del método científico para minimizar los posibles sesgos. Este es el aspecto fundamental que diferencia este tipo de síntesis de las tradicionales revisiones “**narrativas**” (las clásicas **actualizaciones**) que se basan en criterios muchas veces extremadamente subjetivos para arribar a conclusiones y recomendaciones finales ⁽⁵⁾.

En los últimos años, las revisiones sistemáticas han surgido como una estrategia de invaluable utilidad para el profesional en Salud, ya que permiten sopesar la enorme cantidad de información conflictiva disponible y obtener repuestas concretas a **preguntas de índole asistencial o sanitario**. Estas preguntas suelen estar referidas a un **contexto específico** ⁽⁵⁾ (CUADRO N°7):

CUADRO N°7: Contexto de referencia para las preguntas generadoras de revisiones sistemáticas.

- una **población específica** (por ejemplo: adultos jóvenes ambulatorios)
- una **condición de interés** (como la hipertensión arterial)
- la **exposición a una terapéutica** (como los beta - bloqueantes)
- uno o más **resultados o eventos** (como la mortalidad o las complicaciones cardiovasculares)

Las revisiones sistemáticas pueden a su vez ser “**cualitativas**” o “**cuantitativas**”. Un **meta-análisis** es un tipo particular de **revisión sistemática de estudios**, que no se limita a resumir los hallazgos cualitativamente, sino que utiliza procedimientos estadísticos para expresar los resultados en forma **cuantitativa** ⁽⁵⁾ ⁽⁷⁾ . Las revisiones sistemáticas son investigaciones en sí mismas, sólo que los sujetos de estudio no son individuos sino a su vez otras investigaciones, por lo que el meta-análisis se ha dado en llamar “**estudio de estudios**” ⁽¹¹⁾ .

UTILIDAD DEL META-ANALISIS

Si bien el **gran ensayo clínico randomizado o “mega-ensayo”** ⁽⁶⁾ ⁽¹²⁾ sigue siendo el “**standard de oro**” para valorar la efectividad de distintas conductas terapéuticas, las diferencias en estudios clínicos suelen ser sutiles o moderadas y pasan desapercibidas para estudios con tamaños muestrales pequeños. Aún diseñando un mega-ensayo, su realización puede ser poco factible o sus conclusiones pueden llegar demasiado tarde para problemas urgentes. La principal ventaja del **meta-análisis** es precisamente salvar estas dificultades, sumando las potencias estadísticas de varios estudios al analizarlos en conjunto. De esta manera, permite detectar diferencias de efectos pequeñas o en

subgrupos de pacientes. Además, al combinar los resultados de todos los estudios disponibles acerca del mismo tema, el meta-análisis salva otro gran conflicto de la práctica médica, transformando las conclusiones de estudios discordantes en recomendaciones concluyentes y claras para la acción ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾.

Las principales utilidades del meta-análisis consisten entonces en sus **dos funciones específicas** que son: **resumir información y reconocer patrones**. Pero su utilidad no se limita al médico asistencial, sino que también orienta a los investigadores al resumir la información disponible y guiar la elaboración de hipótesis que merecen ser testeadas, optimizando de esta manera los recursos destinados a la investigación. Según estos criterios, podrían enumerarse algunas **indicaciones y contraindicaciones para desarrollar un meta-análisis** ⁽¹⁶⁾ (CUADROS N° 8 y 9):

CUADRO N°8: Indicaciones para el meta-análisis.

- Necesidad de una toma de decisión urgente, donde se hace imposible implementar un nuevo ensayo clínico.
- Investigación de seguridad y efectos adversos de drogas y terapéuticas.
- La existencia de múltiples estudios no concluyentes sobre el tema, principalmente si se trata de efectos pequeños en valoraciones terapéuticas y entre distintos tipos de sujetos.

CUADRO N°9: Contraindicaciones para el meta-análisis

- No debería usarse este método como base para la aprobación y registro de drogas.
- Tampoco bajo la intención de transformar un efecto irrelevante en significativo a través de la combinación de los mínimos efectos de múltiples estudios.
- Se considera también un mal uso del meta-análisis el utilizarlo para eludir la realización de un estudio propio, bajo la esperanza de que será publicado con mayor rapidez.

ETAPAS EN LA REALIZACION DE UN META-ANALISIS

Para asegurar la obtención de conclusiones confiables, el emprendimiento de una revisión sistemática o un metanálisis requiere cumplimentar una **serie de pasos** ⁽⁷⁾ ⁽¹⁷⁾ **basados es el método científico** y análogos a las etapas necesarias en cualquier investigación, ya que de hecho son investigaciones en sí mismas.

- Un primer paso esencial para realizar un buen meta-análisis (al igual que para cualquier investigación) es **formular la pregunta adecuada**. Debido a lo laborioso que resulta un gran emprendimiento de este tipo, deben concentrarse los esfuerzos en preguntas que se refieran a temas prioritarios como efectos comunes de tratamientos ampliamente utilizados (especialmente si son costosos) para enfermedades frecuentes, o evaluaciones de avances tecnológicos o métodos de diagnóstico de reciente aparición, o bien factores pronósticos de eventos frecuentes o severos. Las mejores preguntas son aquellas que se refieren a algún tema para el cual existe incertidumbre colectiva, y cuya respuesta puede cambiar conductas futuras. Para formular correctamente una pregunta destinada a una revisión sistemática deben incluirse en la misma **cuatro componentes**: el **tipo de sujeto o situación sanitaria o administrativa a estudiar**, el **tipo de estudio** (terapéutico,

diagnóstico, de riesgo, de pronóstico o preventivo), el **tipo de control** utilizado para la comparación y el **resultado o efecto** a considerar.

- La formulación precisa de la pregunta debe estar seguida del **desarrollo de un protocolo** en el que se planifique cuidadosamente qué estudios se incluirán, qué datos se extraerán, qué resultados se analizarán y cómo se procesarán.
- Focalizando la atención en la pregunta formulada, deben definirse (igual que en cualquier estudio clínico) los **criterios de inclusión y exclusión** relativos a los sujetos de estudio que se seleccionarán, en este caso los estudios que se incluirán en el metanálisis. Estos criterios deberán ser suficientemente amplios como para permitir la generalización de los resultados pero también suficientemente precisos como para ser verificables. Utilizar criterios de inclusión muy amplios generaría una gran **heterogeneidad** dentro de la revisión, mientras que criterios muy selectivos acabarían produciendo información relativa a **subgrupos** de pacientes que serían poco generalizables. Se ha sugerido también calcular de antemano el **tamaño muestral** requerido para asegurar que un metanálisis logre evidencia concluyente.
- Debe asegurarse el **control de calidad de la evidencia** que se analiza (preferentemente estudios randomizados si se trata de evaluar terapéuticas) para minimizar la posibilidad de sesgos, y que todos los estudios incluidos respondan a la misma pregunta. (En este punto se deben aplicar todas las indicaciones que expusimos al hablar de la calidad de los distintos tipos de estudio). Deben incluirse todos los estudios relevantes disponibles al momento de efectuar el análisis, sin limitación por idioma original, y hayan o no sido publicados ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾.
- La **estrategia de búsqueda** constituye una de las mayores dificultades del meta-análisis, ya que muchos estudios que no llegan a detectar diferencias estadísticamente significativas nunca se publican, conduciendo a un **sesgo de publicación** que tendería a sobrestimar la respuesta a la terapéutica testeada. (Este sesgo de publicación se produce por 3 mecanismos: a) los investigadores son renuentes a publicar resultados negativos o no significativos, sobre todo si son de pocos casos; b) los financiadores de los trabajos, no siempre apoyan la publicación de resultados que no avalen positivamente sus productos; c) los editores de revistas científicas prefieren la publicación de trabajos con resultados positivos.)

Para obtener un meta-análisis confiable, debe realizarse el mayor esfuerzo para localizar toda la información disponible acerca de la pregunta en cuestión, que no se limite a las **bases de datos habituales (Medline, EMBASE, Lilacs)** sino que además de artículos publicados localice resúmenes, investigaciones no publicadas y aún datos originales provistos por investigadores. Esta es una ardua tarea, que incluye la planificación y ejecución de una búsqueda exhaustiva, y luego el análisis crítico de la información obtenida, ya sean datos primarios o secundarios ⁽²⁰⁾. La iniciativa internacional denominada **Cochrane Collaboration**, de la que ya hemos hablado, puede ayudar mucho para esa búsqueda.

INFORME E INTERPRETACION DE UN META-ANALISIS

La interpretación de un meta-análisis es una tarea compleja, fundamentalmente porque hemos sido entrenados para basar nuestra práctica en guías de criterios de atención y revisiones narrativas. El metanálisis no es en sí mismo un procedimiento o una serie de procedimientos estadísticos. La multiplicidad de métodos estadísticos involucrados en el meta-análisis es tal, que ha llegado a sugerirse la necesidad de realizar un metanálisis para arribar a un consenso acerca de cuáles son los más apropiados. Sin embargo, pueden resumirse algunos de los **aspectos básicos de la interpretación de los resultados estadísticos de un meta-análisis** como sigue ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾ :

- Los resultados de un meta-análisis (así como los de otros estudios clínicos) suelen expresarse en términos de **riesgo**, es decir de la probabilidad de ocurrencia de un determinado evento o resultado. Como toda probabilidad, los valores posibles se extienden entre 0 y 1 (o sea entre 0% y 100% de probabilidad de ocurrencia respectivamente). De esta manera se expresan las frecuencias de aparición de los eventos de interés para cada uno de los grupos tratados.

EJEMPLO:

Supongamos un ensayo clínico donde se compara la efectividad de la droga A (administrada al grupo A) versus la droga B (administrada al grupo B) para alcanzar el efecto E. Al final del estudio, la droga A se muestra efectiva en el 60% del grupo A y la droga B en 30% del grupo B; por lo que el riesgo de fracaso en cada grupo puede calcularse:

- Riesgo en el grupo A = $1 - 0.6 = 0.4$ (40%)
- Riesgo en el grupo B = $1 - 0.3 = 0.7$ (70%)

- Sin embargo, puede ser más interesante desde el punto de vista asistencial expresar estos resultados comparativamente, es decir mostrando la frecuencia del evento (o la efectividad) en un grupo en relación al otro. Para esto se utiliza el **riesgo relativo (RR)**, que no es más que el riesgo del grupo experimental dividido por el riesgo del grupo control. (Puede utilizarse también el “**odds ratio**” (**OR**) o **razón de productos cruzados** con análoga interpretación.)

EJEMPLO:

En el mismo ensayo clínico utilizado en el ejemplo anterior, puede calcularse el riesgo relativo del grupo experimental con respecto al grupo control de la siguiente manera:

- Riesgo relativo (RR) = riesgo del grupo A / riesgo del grupo B = $0.4 / 0.7 = 0.57$

Cuando en un meta-análisis se analizan los resultados de múltiples estudios en forma combinada, se obtiene el **OR combinado o unificado**, que expresa la magnitud de las diferencias entre los grupos experimentales y controles, aplicando la **prueba de Mantel-Haenszel** para valorar la significación estadística de las diferencias detectadas.

- Esta comparación también puede expresarse como **reducción del riesgo relativo (RRR)**, lo que equivale a estimar cuánto disminuye el riesgo de la complicación en cuestión, la exposición al tratamiento experimental en comparación al testigo. Este valor puede calcularse dividiendo la reducción del riesgo producida por el tratamiento en el grupo experimental por el riesgo del grupo control, o restando $1 - RR$.

EJEMPLO:

Continuando con el mismo ejemplo, la RRR puede calcularse así:

- Reducción del riesgo relativo (RRR) = reducción del riesgo en el grupo A / riesgo del grupo B = $0.3 / 0.7 = 0.43$
- O bien: $1 - RR = 1 - 0.57 = 0.43$

- Si bien estas medidas comparativas son claramente asimilables, no contemplan un aspecto fundamental que está relacionado con la frecuencia absoluta de la complicación de interés; esto es de vital importancia práctica. Una disminución de un 10% en el riesgo de base de un evento que

ocurre con un frecuencia del 99% es clínicamente mucho más trascendente (ya que equivale a reducir su riesgo de aparición al 90%) que una disminución de igual magnitud porcentual en un evento cuya frecuencia fuera del 5% (sólo disminuiría al 4.5%, lo cual es prácticamente despreciable). Este valor constituye lo que se denomina la **reducción absoluta del riesgo (RAR)**, y se obtiene restando el riesgo en el grupo experimental del riesgo en el grupo control. También puede denominarse a esta cifra **diferencia de riesgo o riesgo atribuible (RA)**, ya que mide cuánta disminución del riesgo puede atribuirse al tratamiento testeado.

EJEMPLO:

Puede calcularse la reducción absoluta del riesgo (RAR) o riesgo atribuible en el ejemplo mencionado así:

- Reducción absoluta del riesgo (RAR) o riesgo atribuible (RA) = riesgo del grupo B - riesgo del grupo A = $0.7 - 0.4 = 0.3$ (esto significa que el tratamiento experimental reduce un 30% el riesgo del evento en cuestión).

- Para transformar esta última medida en un valor algo menos abstracto y más comprensible con respecto a la situación clínica o sanitaria, existe lo que se denomina el **número necesario a tratar (NNT)**. Como su nombre lo indica, esto expresa el número de pacientes que deben ser tratados con la terapéutica en cuestión para evitar la aparición del evento en un individuo (por ejemplo: un NNT de 10 significa que será necesario tratar 10 pacientes para observar el efecto deseable en uno de ellos). Su cálculo es muy simple: se obtiene dividiendo $1/RAR$. Esta es una expresión bastante práctica y fácil de asimilar, ya que cuanto mayor sea el NNT menos evidente será la efectividad de la terapéutica en cuestión. Este concepto también puede extenderse a los efectos adversos de un tratamiento, al transformarlo en el **número necesario para dañar (NND)**, que expresa análogamente el número de pacientes que será necesario tratar para que aparezca ese efecto adverso. (Es importante resaltar que ambas medidas deben estar referidas específicamente a la aparición de un resultado al comparar dos tratamientos en dos grupos de pacientes por un período de tiempo determinado).

EJEMPLO:

Para calcular el NNT en el ejemplo utilizado:

- Número necesario a tratar (NNT) = $1 / RAR = 1 / 0.3 = 3$ (esto equivale a decir que cada 3 pacientes tratados con la droga A se evitará la aparición del evento en un paciente, lo cual es un muy buen efecto!)

- Como cualquier medida de estimación puntual, el NNT (y también las demás medidas estadísticas mencionadas) tienen la limitación de tener un cierto margen de error cuando se extrapolan a la población total. Por este motivo, su interpretación debe ir acompañada de la valoración de sus respectivos **intervalos de confianza del 95% (IC 95%)** que determinan entre qué rango de valores se encuentra (con una confiabilidad aceptable) la medida estadística citada en la población. Un intervalo de confianza muy amplio (como resulta de haber incluido en el estudio un grupo relativamente pequeño de individuos) hace menos confiable el resultado y su aplicación más incierta.

FALENCIAS DEL META-ANALISIS

El mayor riesgo del meta-análisis lo constituye la falta de reconocimiento de sus indicaciones y contraindicaciones ⁽¹¹⁾ ⁽¹⁶⁾ . Aún cuando ha sido bien justificada su realización, el meta-análisis arrastra consigo algunas de las falencias de las investigaciones clínicas que utiliza como materia prima para someter a estudio. Una de estas falencias consiste en el sesgo que puede generar la **exclusión de pacientes post – randomización**, especialmente si éstas son más frecuentes en un grupo que en el otro. La manera de evitar este error es analizar los resultados globales de todos los paciente randomizados, hayan o no finalizado el estudio, es decir, un análisis basado en la “**intención de tratar**”.

Otra de las principales críticas consiste en la **heterogeneidad de los estudios** que se analizan combinadamente en una revisión sistemática ⁽²³⁾ . Esta no es una dificultad exclusiva del meta-análisis, ya que es compartida por toda investigación clínica (especialmente los estudios multicéntricos), donde la amplia variedad de las características inherentes a los sujetos de estudio hacen necesario diseñar un protocolo uniforme, realizar un riguroso proceso de selección de los sujetos de estudio y posteriormente efectuar un análisis cuidadoso de la influencia sobre los resultados de los casos extremos. Esto se hace particularmente difícil al integrar evidencia derivada de múltiples estudios ⁽⁹⁾ que fueron a su vez realizados en distintos contextos, con diseños variados, incluyendo sujetos diferentes en cuanto a características sociodemográficas o de severidad de la enfermedad, comparando con grupos testigo diferentes, o midiendo resultados o efectos distintos. Incluso es posible que se requiera elaborar complicados **modelos de evidencia** que permitan relacionar la información derivada de fuentes directas e indirectas para obtener conclusiones acerca de un tema específico. Existen además **métodos estadísticos para evaluar el grado de heterogeneidad** (como el **análisis de sensibilidad**, los **métodos de Der Simonian y Laird** o la medición del **tamaño promedio del efecto estandarizado**), que permiten valorar hasta qué punto los resultados son generalizables.

Otras de las críticas al metanálisis tienen relación con los posibles **sesgos de publicación** y con la **subjetividad y/o arbitrariedad de los métodos de control de calidad** de la trabajos seleccionados, a tal punto que se ha sugerido realizar un análisis de sensibilidad exhaustivo que incluya: comparar los resultados obtenidos con y sin control de calidad, con y sin los estudios con las diferencias más y menos significativas, y hasta llevar a cabo múltiples meta-análisis omitiendo uno de los estudios participantes por vez ⁽¹²⁾ ⁽²⁴⁾ . En algunos casos se han comparado estudios randomizados con alto número de pacientes con meta-análisis sobre el mismo problema y se encontraron discrepancias ⁽²⁵⁾ . En esos casos es difícil decidir cuál es la mejor evidencia. Lo importante es evaluar la calidad de los estudios que se están comparando y advertir si no se están aplicando a problemas diferentes.

Una cuestión que aparentemente es semántica pero que no deja de ser trascendente es el **carácter eminentemente retrospectivo y observacional de los meta-análisis y las revisiones sistemáticas**, ya que generalmente se basan en la observación y análisis ulterior de datos originados en investigaciones ya realizadas. Este aspecto es de vital importancia, ya que se considera que la información obtenida de manera retrospectiva tiene un menor nivel de evidencia. Es por este motivo que se está promoviendo (fundamentalmente desde la **Cochrane Collaboration**) el desarrollo de protocolos prospectivos para revisiones sistemáticas, lo que asegura además una mayor homogeneidad en los trabajos incluidos. (Sin embargo esto hace perder la posibilidad de encontrar respuestas rápidas a un problema específico).

Finalmente, los mayores detractores del meta-análisis han llegado a sugerir ⁽²⁶⁾ que sería más fructífero concentrar el esfuerzo científico en mejorar la calidad de los estudios clínicos que metanalizar los resultados de estudios defectuosos, y que los “**promedios de promedios de efectos**” emergentes de revisiones de este tipo pueden satisfacer a las grandes compañías farmacéuticas o a las agentes reguladores pero no a los pacientes ni a los médicos. Nosotros no compartimos estos criterios

tan extremos y consideramos que el meta-análisis es un arma valiosa para mejorar nuestros conocimientos, siempre que se tengan en cuenta todos los recaudos que se han señalado ⁽²⁷⁾ .

APLICACIÓN DE RESULTADOS DEL METANÁLISIS A LA PRACTICA ASISTENCIAL O SANITARIA.

Las medidas estadísticas enumeradas son fácilmente trasladables a la práctica clínica o sanitaria. Para tomar una decisión en un caso particular de un evento determinado, sería posible listar las distintas conductas terapéuticas disponibles en función de sus respectivos NNT, de menor a mayor, para obtener un **ranking de efectividad**. Debe recordarse, no obstante, que éste es sólo un aspecto de la decisión médica, y que es necesario valorar también asuntos como toxicidad o efectos indeseables, costos y preferencias del paciente.

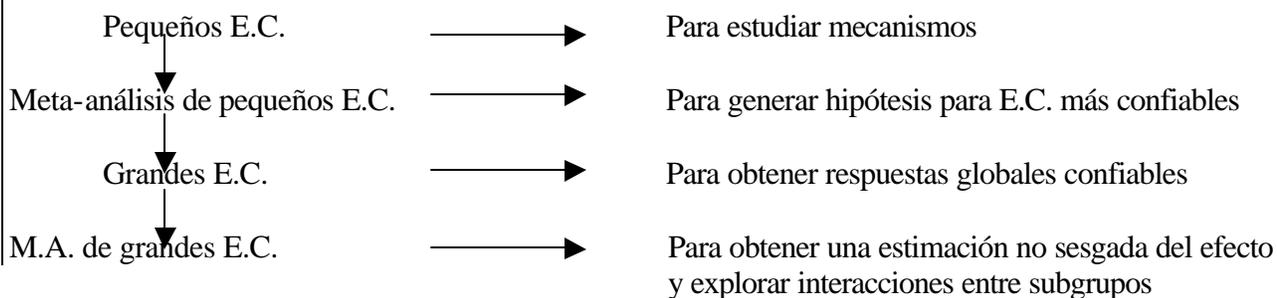
Sin embargo, el meta-análisis no es la panacea de la práctica asistencial. La interpretación errónea o la aplicación inadecuada de un meta-análisis (otra vez, al igual que de cualquier estudio) puede llevar a conductas terapéuticas subóptimas o insatisfactorias, si no perjudiciales, ya que lo que es apropiado para un paciente o una situación sanitaria puede ser inapropiado para otro. Por lo tanto, no sólo debe valorarse si tal o cual tratamiento es beneficioso para una serie grande de pacientes, sino si la situación particular pertenece a una categoría comparable a la analizada en este tipo de revisión ⁽⁶⁾ . El análisis adecuado de los efectos terapéuticos en **subgrupos especiales de pacientes** debe ser efectuado concienzudamente a la luz de los efectos globales demostrados por la evidencia y de otros indicadores de resultados concurrentes.

Por otra parte, y al igual que en ocasión de interpretar los resultados de un ensayo, debe recordarse que **una diferencia estadísticamente significativa no siempre equivale a una diferencia trascendente**. La aplicación de los resultados de cualquier investigación a casos individuales es una tarea ardua que debe sustentarse en la evidencia científica disponible pero también en el juicio del profesional tratante y en la voluntad y deseos particulares del paciente o de la población .

Un aspecto importante de la relación entre las revisiones sistemáticas y los meta-análisis con la práctica asistencial o la medicina sanitaria merece una consideración final. Cualquiera sean sus conclusiones, no debe evitarse el emprendimiento de **grandes ensayos clínicos randomizados** para dirimir cuestiones trascendentes para las que no ha sido encontrada una respuesta satisfactoria (**ver CUADRO N°10**).

Lo que es más, toda revisión sistemática debe **actualizarse periódicamente**, ajustando sus resultados a medida que nuevos estudios van apareciendo, para asegurar que las recomendaciones elaboradas previamente no se modifican a la luz de los nuevos datos (2).

CUADRO N° 10: Roles complementarios de ensayos clínicos (EC) y metanálisis (M.A.) ⁽⁷⁾



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- (1) Sackett D.L., Scott Richardson W., Rosenberg W., Gayness R.B. Evidence – Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Churchill Livingstone. 1997.
- (2) Muir Gray J.A. Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. Como tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Churchill Livingstone España. 1997.
- (3) Naylor C.D. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-842.
- (4) Badgett R.G., O’Keefe M., and Henderson M. C. Using Systematic Reviews in Clinica Education. *Ann. Intern Med*, 1997; 126: 886-891.
- (5) Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B.: Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126(5): 376-380.
- (6) Peto R., Collins R., Gray R.: Large scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48(1): 23-40.
- (7) Pogue J., Yusuf S: Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 351: 47-52.
- (8) Bero L., Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, Maintaining, and Disseminating Systematic Reviews of the Effecth of Health Care. *JAMA*, 1995; 274 (24) : 1935=1938.
- (9) Mulrow C. D., Langhorne P., Grimshaw J.: Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127(11): 989-995.
- (10) The Consort Statement. Improving the Quality of Reporting of Randomizae Controlled Trials. *JAMA*. 1997; 276: 637-639.
- (11) Greenland S: Invited commentary: a critical look at some popular meta – analytic methods. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140(3):290-299.
- (12) Villar J., Carroli G., Belizán J.M. Predictive ability of meta-analyses of randomised controlled trials. *Lancet* 1995; 345: 772-776.
- (13) Bailar J.C. III . The Practice of Meta-Analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (1): 144-157.
- (14) Sacks H.S., Berrier J., Reitman D. et al. Meta-Anlyses of Randomized Controlled Trials. *N.Engl. J. Med.* 1987: 316 (8) 450-455.
- (15) Spitzer W.O. The Challenge of Meta=Analysis. *J.Clin. Epidemiol.* 1995; 48(1): 1-4.
- (16) Víctor N.: The challenge of meta-analysis: discussion. Indications and contra-indications for meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48(1): 5-8.
- (17) Counsell C: Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127(5): 380-387.
- (18) Hunt D.L., McKibbon A. Locating and Appraising Systematic Reviews. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 532-538.
- (19) Beral V. “The Practice of Meta-Analysis “: Discussion. Meta-Analysis of Observational Studies: A Case Study of Work in Progress. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (1) : 165-166.
- (20) Finney D.J.: A statistician look at met-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48(1): 87-103.
- (21) McQuay H., Moore R.A.: Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126(9): 712-720.
- (22) Irwig L. A Statician Looks at Met-Analysis. Discussion. *J.Clin.Epidemiol .* 1995;48 (1): 105-108.
- (23) Horwitz R. I.: Large scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials: discussion. A clinician’s perspective on meta-analyses. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48(1): 41-44.
- (24) Slavin R.E. Best Evidence Synthesis: An Intelligent Alternative to Meta-Analysis. *J.Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (1) : 9-18.
- (25) LeLorier J., Grégoire G., Benhaddad A. et al. Discrepancies Between Meta-Analyses and Subsequent Large, Randomizae, Controlled Trials. *N.Engl.J. Med.* 1997; 337: 536-542.
- (26) Feinstein A. R.: Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48(1): 71-79.
- (27) Liberati A. “Meta-Analysis: Statistical Alchemy for the 21st Century”: Discussion. A PLEA FOR A More Balanced View of Meta-Analysis and Systematic Overviews of the effect of Health Care Interventions.*J.Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (1): 81-86.