

## ETAPAS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. Establecimiento de la pregunta que se desea responder y razones para ello: Como en cualquier proceso de investigación, debe establecerse de forma lo más clara y concisa posible la pregunta de investigación que se intenta responder.
2. Cuantificación de los efectos: Los investigadores deberán concretar qué medidas se van a utilizar para medir el efecto de interés, en función del tipo de respuesta a estudiar y el diseño de los estudios revisados. Así, por ejemplo, si la respuesta es binaria (enfermedad/no enfermedad, muerte/supervivencia,...) las medidas de efecto utilizadas suelen ser la diferencia de proporciones, el riesgo relativo o la odds ratio. Por el contrario, si la respuesta es un parámetro numérico (por ejemplo, la determinación de un parámetro analítico) el efecto suele medirse mediante la diferencia estandarizada de medias en los grupos de interés. Debe tenerse en cuenta que en los estudios experimentales, con grupos aleatorizados, el propio diseño controla la confusión y los efectos pueden medirse con resultados “crudos” como los descritos. Por el contrario, en metaanálisis realizados a partir de evidencia observacional, el control del sesgo en el análisis deberá hacerse mediante técnicas de regresión multivariante, siendo los resultados de estos modelos los que deben combinarse en la etapa del metaanálisis para obtener una medida global de interés.

Finalmente, es también aconsejable que en el momento de planificación de la investigación se fije la diferencia mínima en la variable respuesta que será considerada de relevancia clínica.

3. Localización de los estudios de investigación: Se debe realizar una búsqueda exhaustiva, objetiva y reproducible de los trabajos originales sobre el tema, que además de bases de datos electrónicas incluya búsquedas detalladas en las revistas relacionadas y búsquedas manuales de la llamada “literatura gris” (referencias bibliográficas, tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes de instituciones públicas o privadas, trabajos no publicados o publicados en revistas no indexadas, etc). La exhaustividad y el rigor de la búsqueda bibliográfica determinará en gran medida la calidad y validez final del metaanálisis.
4. Criterios de inclusión/exclusión de los estudios: Los investigadores deben establecer cuáles de los trabajos recuperados serán incluidos finalmente en el metaanálisis, elaborando una lista de criterios de inclusión y exclusión que deberá ser lo más objetiva posible. Para evitar el denominado sesgo de selección, es importante aplicar dichos criterios rigurosamente a cada estudio, siendo recomendable que esta evaluación sea realizada de forma ciega e independiente por varios evaluadores.

Entre los criterios de selección utilizados con mayor frecuencia en el metaanálisis están: el tipo de diseño de los trabajos, el tamaño muestral estudiado, la exhaustividad de la información que presentan o la comparabilidad en la definición de los factores de exposición, de las intervenciones y de las respuestas estudiadas. Aunque algunos autores sugieren utilizar la calidad metodológica de los trabajos como un criterio de inclusión, es más aconsejable considerarlo como una variable más a tener en cuenta en la interpretación de los resultados del metaanálisis mediante un análisis de sensibilidad.

5. Búsqueda de información y datos relevantes de cada estudio: En cada uno de los artículos originales que se revisan, se debe buscar información de interés referente a las características de los estudios (diseño, criterios de inclusión/exclusión o de selección de casos y controles, periodo de selección, periodo de seguimiento, aleatorización, tipo de intervención, etc.), a las características de la población de estudio, a su calidad metodológica (incluyendo los métodos de análisis estadístico utilizados) y a sus resultados, con especial énfasis a la descripción de las variables del efecto de interés. Como en cualquier otro proyecto de investigación, es aconsejable elaborar un formulario con los datos que deben consignarse para cada trabajo y que la recogida de datos sea realizada por más de un investigador, a fin de evaluar la consistencia de los resultados y consensuar posibles discrepancias.

6. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos: Junto con la estrategia de búsqueda de información, la calidad metodológica de los artículos revisados es otro elemento clave a la hora de determinar la validez del metaanálisis.

Existen publicadas diversas escalas de valoración de la calidad de los estudios, que si bien valoran generalmente los mismos aspectos (diseño del estudio, control de sesgos, tamaño muestral, seguimiento, aleatorización, enmascaramiento, etc.), pueden llegar a resultados discrepantes. En cualquier caso, una vez valorada la calidad metodológica de cada trabajo, algunos autores proponen utilizar las puntuaciones asignadas como pesos en el metaanálisis, mientras que otros defienden la utilización en su lugar de un análisis de sensibilidad.

7. Análisis de la heterogeneidad de los estudios: La evaluación del grado de heterogeneidad de los estudios puede llevarse a cabo mediante distintas pruebas estadísticas, entre las que destaca la prueba Q propuesta por Der Simonian y Laird<sup>14</sup>. No obstante, estos tests presentan una potencia muy baja, dado que además en la mayoría de los casos los metaanálisis incluyen un número relativamente pequeño de estudios, aumentando así la posibilidad de cometer un error de Tipo II. Por todo ello, el análisis de la heterogeneidad suele llevarse a cabo mediante métodos gráficos como el gráfico de L'Abbé<sup>15</sup> o el gráfico de Galbraith<sup>16</sup> que permiten inspeccionar visualmente la falta de homogeneidad entre los estudios recopilados.

En caso de que exista heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión, los investigadores pueden optar simplemente por no realizar el metaanálisis, por obtener una medida agregada del efecto de interés indicando una medida de la variabilidad entre estudios o bien por realizar un análisis por subgrupos homogéneos de ser posible identificar la causa de la heterogeneidad.

8. Combinación de resultados: Como ya adelantábamos antes, el método elegido para combinar los resultados de los diferentes estudios en una medida global del efecto vendrá determinado fundamentalmente por el tipo de respuesta a estudiar (binaria o continua) y, también, por los resultados derivados del análisis de heterogeneidad.

En la mayoría de los casos, el estimador del efecto combinado se calcula como una media ponderada de los estimadores de cada estudio, donde los pesos se asignan en base a la precisión de cada trabajo, generalmente el inverso de la varianza de la estimación

correspondiente. De esta forma, los estudios con mayor variabilidad (por ejemplo, aquellos con un tamaño muestral más reducido), tienen una contribución menor en el estimador global.

La heterogeneidad entre estudios puede ser tenida en cuenta en estos cálculos utilizando el llamado modelo de efectos aleatorios, o no ser incluida mediante el uso del modelo de efectos fijos<sup>17</sup>. La principal diferencia es que con este último se considera que no existe heterogeneidad entre estudios, mientras que con el modelo de efectos aleatorios se consideran dos posibles fuentes de variabilidad, la variabilidad intra-estudio y la variabilidad entre-estudios, que se incorporan al estimador combinado a través de los pesos correspondientes. No obstante, debe tenerse en cuenta que cuando existe una gran heterogeneidad entre estudios el metaanálisis, aún bajo la suposición de efectos aleatorios, no es apropiado y lo que procede es identificar las fuentes de variabilidad y realizar un análisis por subgrupos.

Finalmente, los resultados obtenidos suelen representarse típicamente en una gráfica que muestra las estimaciones del efecto individuales de cada estudio, además del valor global obtenido al combinar todos los resultados y su correspondiente intervalo de confianza.

9. Identificación del sesgo de publicación: Como en cualquier otro estudio, en un metaanálisis deberá valorarse la existencia de posibles sesgos entre los que el sesgo de publicación es uno de los más importantes. Entre los métodos disponibles para valorar el sesgo de publicación el gráfico en embudo o funnel plot<sup>18</sup> es quizá el más utilizado, en el que se representa el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado. Este tipo de gráficos, puesto que pueden dar lugar a interpretaciones poco objetivas, suelen complementarse con técnicas estadísticas como la prueba de Begg o de Egger.

10. Análisis de sensibilidad: El análisis de sensibilidad permite estudiar la influencia individual de cada estudio al resultado del metaanálisis y, por lo tanto, determinar si los resultados pueden verse sesgados por estudios con escasa calidad metodológica, trabajos no publicados o que no cumplan estrictamente los criterios de selección, etc. Consistiría en replicar el metaanálisis quitando en cada paso uno de los estudios incluidos, para ver si se obtienen o no resultados similares de forma global.