

Metodología de los estudios de meta-análisis en la investigación clínica

Saúl Renán León Hernández,* José Manuel Aguilera Zepeda**

Centro Nacional de Rehabilitación-Ortopedia. Ciudad de México

RESUMEN. Frecuentemente la información médica sobre determinado aspecto clínico, es tan poco clara y contradictoria, que en ocasiones el profesional de la salud no tiene el tiempo o la orientación para poder analizarla en su totalidad, y poder así aprovecharla en su real magnitud. Para eso se ha desarrollado un proceso de análisis de esos conocimientos, llamándosele meta-análisis; éste es un estudio sistemático, cualitativo y cuantitativo de un grupo de informes o artículos de investigación, generalmente enfocado al análisis de un aspecto clínico. En este artículo de revisión, nosotros mostramos cómo se diseña, se ejecuta y reporta un meta-análisis, así como sus limitaciones y perspectivas.

Palabras clave: metodología, investigación, meta-análisis.

SUMMARY. Available medical information related to certain specific matters is sometimes not easy at all for a comprehensive approach. As a result, physicians can often become confuse, before a bizarre and overwhelming amount of publications. Meta-analysis has been developed as a procedure for a quantitative and qualitative evaluation of grouped materials, focussed into a particular class of clinical information. Possibilities and limitations of meta-analysis are outlined in the present paper.

Key words: methodology, research, meta-analysis.

En 1997, Aguilera y Luna¹² plantearon el problema de conocer cuál era la tasa de complicaciones patelares acaecidas en 181 artroplastías totales de rodilla (ATR), practicadas en el Instituto Nacional de Ortopedia. La revisión bibliográfica les había hecho notar que en la literatura se reportaban complicaciones rotulianas importantes en las ATR a las que les incluía la utilización de prótesis patelar; sin embargo, las tasas de complicaciones patelares reportadas variaban ampliamente entre distintos autores. Así, mientras unos registraban tasas relativamente altas (hasta del 41%), otros referían tasas bajas (entre el 6 al 7%). Aguilera y cols,¹ obtuvieron en su experiencia una tasa del 3.3%. Dado lo anterior el problema era ¿por qué se han reportado tasas tan variables y cuál es el intervalo de confianza que incluye a la tasa verdadera? En virtud de ello, en colaboración con León,¹⁰ se decidió realizar un estudio de meta-análisis, pero:

* Jefe de la División de Enseñanza del Centro Nacional de Rehabilitación-Ortopedia.

** Jefe del Servicio de Reconstrucción Articular del Centro Nacional de Rehabilitación-Ortopedia.

Dirección para correspondencia:

M. en C. Saúl Renán León Hernández.

Centro Nacional de Rehabilitación-Ortopedia. División de Enseñanza. Periférico Sur y Viaducto Tlalpan Del. Coyoacán, México, D.F.

I. ¿Qué es un estudio de meta-análisis?

Originalmente Glass⁵ definió al meta-análisis como “el análisis de una colección amplia de análisis de resultados de estudios individuales, con el objeto de integrar los hallazgos”. Hoy podemos definirlo como **el estudio sistemático, cualitativo y cuantitativo, de un grupo de informes o artículos de investigación**, generalmente enfocado al análisis de un solo aspecto clínico (la etiología de un padecimiento, la exactitud de una prueba diagnóstica, la eficacia de un tratamiento o el pronóstico del curso de una enfermedad), aspecto sobre el cual existan discrepancias, dudas, contradicciones o un “efecto” demasiado pequeño para ser medido a través de investigaciones por separado.⁵ Al respecto, de acuerdo con lo señalado en la introducción anterior, el meta-análisis de complicaciones patelares de la ATR surgió porque la literatura revelaba una virtual controversia en este aspecto, entonces, el problema era saber por qué había sido provocada.

II. ¿Por qué se han requerido los estudios de meta-análisis?

En primer lugar, porque la investigación clínica avanza a gran velocidad y no siempre el clínico dispone del tiempo necesario para estar al día en la lectura de los informes publi-

cados y, sobre todo, para estructurar los resultados de manera sistemática y metódica. Es claro que, en última instancia, los clínicos consultan la literatura publicada con el objeto de mejorar la atención a sus pacientes; sin embargo, es raro que aquéllos se conformen con la lectura de un solo artículo porque la práctica les ha enseñando que, hallazgos reportados por un autor pueden ser cuestionados por otros (y ello inicia una controversia) o que, por el contrario, pueden ser confirmados por repetidas investigaciones. Al cabo, el clínico intuye que para llevar a cabo una buena práctica, ésta debe estar basada en el análisis de la evidencia más válida y confiable, la cual le puede ser proporcionada por un estudio de meta-análisis ya sea porque éste demuestre que “x” enfoque es el correcto (o es el equivocado), sobre la base del análisis sistemático y metódico de un número adecuado de informes de investigación relevantes. En este punto, Aguilera y cols,¹ al hacer la lectura de varios artículos detectaron la presencia de una importante controversia respecto a la tasa real de complicaciones patelares en la ATR con prótesis del aparato extensor. En segundo lugar, porque los meta-análisis superan ampliamente a los métodos convencionales de revisión narrativa⁸ que suelen aplicarse en las llamadas sesiones hospitalarias de “revisión bibliográfica”, en las que generalmente se discute y se predetermina el método de presentación/conducción de la sesión, pero se soslaya la discusión sobre el método de análisis de los artículos revisados, de tal suerte que se soslaya el responder preguntas como: ¿Qué artículos, cuántos y cómo, han de ser seleccionados para la “revisión bibliográfica”? ¿Cuál es el objetivo de la revisión? ¿Qué métodos de análisis han de aplicarse para estimar la calidad y pertinencia metodológica y estadística de los artículos revisados? A contrapelo, cuando a los conductores se les ocurre que la sesión debe de ser crítica, en desorden se plantean aquellas preguntas pero conjugadas en pasado ¿Por qué seleccionó estos artículos? ¿Cuál fue el objetivo?, etc. Por lo demás, estas carencias de análisis metodológico y estadístico (que se proyectan ampliamente en las sesiones hospitalarias de “revisión bibliográfica”), se repiten en los capítulos de “antecedentes” y “discusión” en muchos de los artículos de investigación publicados. En efecto, cuando se hace la lectura crítica de los capítulos de “antecedentes”, y/o la “discusión” de un artículo publicado, la mayoría de las veces, se puede observar que el primero (el capítulo de antecedentes) sólo constituye un rosario de exposiciones sobre lo que se ha realizado antes y, el segundo (el de la discusión) una simple confrontación retórica de los resultados con los autores citados en el primero. Los estudios de meta-análisis se efectúan para evitar ambas deficiencias. En tercer lugar, porque los estudios de meta-análisis pueden identificar las razones de las discrepancias o las contradicciones entre los resultados de las distintas investigaciones y, por tanto, pueden impulsar a rediseñar los estudios con objeto de mejorar la investigación clínica. Además, los meta-análisis pueden contribuir a precisar los requisitos uniformes para la publicación de artículos biomédicos, como los planteados en la reunión del grupo de Vancouver,⁷ a fin de que éstos contengan la infor-

mación necesaria y suficiente para corroborar y validar sus resultados.

III. ¿Cómo se diseña, se ejecuta y se reporta un meta-análisis?

Como todo proceso de investigación el proceso de un estudio de meta-análisis inicia con la elaboración de un protocolo, continúa con la ejecución del estudio y finaliza con un reporte, artículo, o informe de investigación. En general el proceso debe contemplar los siguientes aspectos:

1. El planteamiento del problema
2. Formulación de hipótesis y objetivos
3. La metodología del estudio:
 - 3.1 Las estrategias de búsqueda de la literatura
 - 3.2 Los criterios de inclusión/exclusión de los artículos
 - 3.3 El registro de los datos de cada estudio y su análisis de calidad
 - 3.4 El análisis cuantitativo de los estudios revisados
4. La ejecución del estudio y elaboración del reporte o informe de investigación meta-analítico.

A continuación veamos cada una de las fases del proceso de investigación meta-análisis, tomando las complicaciones patelares en la ATR como ejemplo.

1. El planteamiento del problema. Para iniciar un meta-análisis es necesario formular con claridad y precisión la pregunta que se intentará resolver. Por ejemplo, León y cols¹⁰ formularon la pregunta ¿por qué existen grandes discrepancias en los reportes de complicaciones entre diversos autores que han utilizado la prótesis patelar en la ATR? Paralelamente se planteó la pregunta ¿qué es más eficaz, la ATR con prótesis o aquella sin prótesis patelar?

2. Formulación de hipótesis y objetivos. Es importante que los objetivos del meta-análisis se especifiquen claramente antes de realizar el estudio. Como en cualquier trabajo de investigación el desarrollo de un protocolo formaliza las decisiones tomadas durante el diseño para conseguir los objetivos. Para cada objetivo general, los investigadores pueden plantear objetivos secundarios, por ejemplo sobre el problema de saber qué tipo de ATR (con o sin prótesis patelar) era más eficaz. León y cols. plantearon los siguientes objetivos: 1. Contrastar la hipótesis de que las grandes diferencias en los porcentajes de complicaciones patelares (en las ATR con prótesis), reportadas por diversos autores se deben a errores sistemáticos introducidos por los diferentes tamaños de las muestras de cada estudio, 2. Fundamentar la hipótesis de que las diferencias reales están dadas por errores en la técnica quirúrgica y por la incorrecta caracterización clínica de los pacientes en el preoperatorio, 3. Contrastar la hipótesis de Aguilera Zepe- da de que el paulatino decremento en los porcentajes de complicaciones patelares (en la ATR con prótesis), está directamente relacionado con el mayor dominio de las técnicas por el cirujano y con el avance tecnológico en el área,

4. Demostrar que, una vez ajustados los porcentajes de complicaciones, éstas son menores en la ATR con prótesis que sin prótesis patelar, y 5. Comparar de mejor manera el 3.3% de complicaciones patelares registradas por Aguilera y Luna en el Instituto Nacional de Ortopedia, con los porcentajes reportados a nivel internacional.

3. La metodología del estudio.

3.1 Estrategias de búsqueda de la literatura. Para efectuar un estudio meta-analítico serio, es fundamental llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada sobre el problema formulado usando palabras clave adecuadas, de manera que la recopilación incluya aquella literatura representativa a efecto de evitar un “sesgo de publicación”. La mayoría de los autores recomiendan que la búsqueda incluya estudios publicados y no publicados. Se sabe con certeza que muchas revistas sólo aceptan estudios con resultados positivos en las que las probabilidades de cometer el error tipo I (rechazar una hipótesis nula equivocadamente) son menores a 0.05. Esta práctica dificulta la búsqueda de los artículos negativos y constituye una fuente potencial para cometer un sesgo de publicación. Por las razones anteriores es recomendable que la búsqueda informática de la literatura indizada, se complemente con la búsqueda manual y la consulta directa a bibliotecas especializadas. León y cols, revisaron manualmente las principales revistas de ortopedia y rehabilitación a las que está suscrito el CNR-O (52 títulos) y se incluyeron en el MedLine los términos de “total knee arthroplasty” y “patellar complications” recuperándose 20 artículos, más 2 tesis no publicadas, sobre el tema.

3.2 Criterios de inclusión/exclusión. En función del problema, las hipótesis y los objetivos planteados, se deben señalar *a priori* qué características han de tener los artículos recopilados para ser incluidos o excluidos en el meta-análisis. Como base para los criterios de inclusión pueden exponerse los siguientes aspectos relevantes: el tipo de diseño metodológico del estudio (por ejemplo, sólo incluir estudios controlados y aleatorizados), el tamaño de las muestras de cada estudio, el tipo de tratamiento tanto experimental como control, el año de publicación del estudio y, sobre todo, que describa con suficiencia las características de los pacientes o las unidades de observación, así como, los resultados obtenidos con las escalas y las unidades de medición que fueron utilizadas.⁹ En ocasiones un investigador puede establecer criterios de inclusión amplios para, posteriormente, formar grupos de artículos distinguibles por alguna característica particular, por ejemplo un grupo de artículos basados en ensayos clínicos aleatorizados y otro grupo de estudios no aleatorizados, o bien un grupo de artículos en el que la maniobra de intervención fue un procedimiento quirúrgico con una vía de abordaje y otro grupo en el que varía dicha vía de abordaje. En estos casos el objetivo es determinar qué efecto produce cada característica en los resultados del meta-análisis, este procedimiento se denomina **análisis de sensibilidad** (ver más adelante). Finalmente, los investigadores deben elaborar una lista de los artículos incluidos y excluidos explicando las razones por las cuales se toma una u otra de-

decisión. León y cols, de los 20 estudios recuperados seleccionaron 8 que cumplieron los siguientes criterios de inclusión, informaban: el total de pacientes y rodillas tratadas (tamaño de las muestras), los diagnósticos que sustentaron las intervenciones quirúrgicas, la técnica quirúrgica empleada, el tipo de implante, el total de complicaciones patelares y sus tipos, las características clínicas de los pacientes así como edad y sexo y, finalmente, que el tiempo de publicación de los artículos estuviese comprendido entre 1986 a 1996.

3.3 Registro de datos y análisis de calidad de estudios. Es muy importante registrar con todo rigor y detalle las características relevantes de cada estudio que se incluya en el meta-análisis. Conviene contar con un formato predeterminado para el registro de la información. El formato debe ser distribuido entre dos colaboradores que sean especialistas en el área temática que se investiga; cada especialista extrae los datos del artículo y, posteriormente, se analiza el índice de concordancia entre ellos. Es recomendable que los especialistas reciban copias de los artículos originales pero sin los datos que puedan identificar los nombres de los autores, el lugar de origen del artículo y el nombre de la revista que los publicó; todo ello con el propósito de evitar sesgos por influencia de estos factores en el juicio de los revisores. León y cols, adaptaron el formato de Kristan y cols,⁹ mismo que fue distribuido entre dos especialistas en ortopedia a los que se les había proporcionado copias de los artículos originales sobre complicaciones patelares en la ATR. Una vez extraídos los datos relevantes de cada estudio, se procede a planear el análisis dirigido a estimar la calidad y la pertinencia de éstos. Para tal fin se puede elegir alguno de los métodos existentes: Puntuaciones de calidad de Chalmers, Puntuaciones del Grupo de McMaster, Criterios Cuantitativos de Feinstein, Criterios de Lichtenstein² o la Lista de Verificación de Dawson-Saunders,³ adaptarlos a las necesidades específicas del metaanálisis o formar un grupo de expertos que generen una guía ex profeso de análisis de calidad. Las calificaciones pueden establecerse en una escala de 0.0 a 1.0 y, sobre la base de estas puntuaciones, clasificar de nuevo los artículos para tomar la decisión de cuáles incluir o excluir para la próxima etapa del estudio. Las puntuaciones de calidad también pueden ser usadas para ponderar cada estudio en el análisis cuantitativo de los resultados. No está por demás subrayar que el proceso de determinar la calidad de un informe de investigación exige, aparte de un dominio profesional de la especialidad en cuestión, un gran conocimiento del método científico y de las técnicas estadísticas, más experiencias suficientes en la lectura crítica de la literatura médica. El asunto es de vital importancia, pues se sabe que entre el 70-80% de los estudios publicados a nivel mundial adolecen de fallas metodológicas y estadísticas que invalidan los resultados obtenidos.⁴ El hecho, como señala Sackett,¹⁴ de poder hacer un inventario de hasta 35 tipos de sesgos potenciales diferentes, tan sólo en la fase de selección de los sujetos, nos advierte lo difícil que puede llegar a ser el diseñar una investigación clínica rigurosa y, en consecuencia, la capaci-

dad crítica que debe tener un revisor para lograr identificar dichos sesgos; en caso de que se presente uno o más de ellos en una investigación determinada.

3.4 Análisis cuantitativo. Planear el análisis cuantitativo combinado de los artículos incluidos en un meta-análisis, es similar a elegir los métodos estadísticos apropiados para cualquier protocolo de investigación. El primer problema a enfrentar es comprobar que los resultados finales de cada estudio pueden ser combinados. En ortopedia es común esta dificultad debido a que, para un mismo procedimiento quirúrgico (por ejemplo una cirugía de hombro), cada investigador puede reportar sus resultados con una escala de medición diferente. Un segundo problema consiste en verificar si las variaciones de los resultados se correlacionan con las variaciones de las características de los diseños metodológicos de cada estudio. Un tercer problema es determinar cuál es la mejor estimación del valor y del intervalo de confianza de las medidas combinadas de los resultados finales.⁹ Las medidas básicas que se pueden realizar en un meta-análisis incluyen el cálculo del tamaño del efecto (Es del inglés “*Effect Size*”), cuando se trata de combinar estudio con diseños metodológicos comparativos y la variable de desenlace es cuantitativa continua al tamaño del efecto (ES), simplemente resulta de sustraer el promedio del grupo tratado (\bar{X}_t) el valor del promedio del grupo control (\bar{X}_c) y dividir el producto entre la desviación estándar del grupo control (S_c), lo cual se expresa en la fórmula $(\bar{X}_t - \bar{X}_c) / S_c$. Por ejemplo, supóngase que un investigador comparó el nivel de urea sanguínea de dos grupos (uno tratado y otro control) y en el primero el promedio fue de 10.4 mg/dl con una desviación estándar de 1.6 mg/dl, mientras que en el segundo los valores respectivos fueron de 14.0 y 2.2 mg/dl. El tamaño del efecto sería igual a $(10.4 - 14.0) / 2.2 = -1.6$. En el caso de comparar proporciones las medidas básicas pueden incluir la diferencia de riesgo ($P_c - P_t$) donde P_c es la proporción del resultado medido en el grupo control y P_t la del grupo tratado. Por ejemplo, un investigador obtuvo 10% de complicaciones patelares en un grupo sometido a ATR sin prótesis rotuliana (entonces $P_c = 0.10$), mientras que en otro grupo sometido a ATR con prótesis patelar obtuvo un 3.3% de complicaciones del aparato extensor (entonces $P_t = 0.033$), la diferencia de riesgo sería $0.10 - 0.033 = 0.067$, lo cual equivale a decir simplemente que la ATR con prótesis reportó 6.7% menos de complicaciones, comparada con la ATR sin prótesis. Otra medida simple es reportar la razón de riesgo como P_t / P_c ($0.033 / 0.10 = 0.33$) y expresa que, por ejemplo, la proporción de complicaciones de la ATR con prótesis patelar representó el 33% de la proporción de complicaciones de la ATR sin prótesis. Una medida más usual es la reducción de riesgo proporcional como $P_c - P_t / P_c$, que en el ejemplo anterior sería $0.10 - 0.033 / 0.10 = 0.67$ y expresaría que la ATR con prótesis redujo en un 67% la magnitud del riesgo de complicaciones reportadas por la ATR sin prótesis. Finalmente, otra medida básica muy importante es la del Número de Pacientes a Tratar (NTT) y sólo es la inversa de la diferencia del riesgo o $1 / P_c - P_t$, de donde en el ejemplo sería $1 / 0.10 - 0.033 = 14.90$, cuya interpretación sería que la ATR con prótesis debería tratar a uno de aproxi-

madamente cada 15 pacientes, atendidos con ATR sin prótesis, para evitar una complicación patelar. En general, al planear el diseño estadístico del análisis cuantitativo combinado se deben considerar tres tipos de medidas fundamentales que son:

3.4.1 Análisis de homogeneidad y fuentes de variación.

Al combinar todos los resultados de distintos estudios individuales, si el efecto es similar (por ejemplo que cada estudio de ATR con prótesis patelar reporte sistemáticamente tasas de complicaciones similares), se espera que las variaciones de tal efecto sean tan pequeñas de un estudio a otro que se expliquen sólo por error aleatorio del muestreo. Por ejemplo, un autor puede reportar una reducción del riesgo de 0.06, otro de 0.55, otro de 0.65, otro de 0.50, etc., el análisis de homogeneidad nos indicaría si las diferencias entre estos valores de reducción del riesgo son sólo producto de errores aleatorios y que, en realidad, las diferencias no son estadísticamente significativas ($P > 0.05$). En caso contrario, si las diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0.05$) los resultados serán heterogéneos y se debe sospechar que los ortopedistas de rodilla probablemente no están midiendo lo mismo al reportar sus resultados sobre las tasas de complicaciones en la ATR con prótesis patelar o, dicho de otra manera, que no hay evidencias confiables para sostener que tal tratamiento esté dando buenos resultados en todo los estudios. Kristan, et al (1991), refieren una técnica muy sencilla para efectuar un análisis de homogeneidad. La técnica consiste en hacer una gráfica de puntos colocando en el eje X las tasas proporcionales de eventos del grupo experimental (por ejemplo, las proporcionales 0.033, 0.06, 0.07, etc. de las complicaciones reportadas por los diversos autores en la ATR sin prótesis (por ejemplo, 0.10, 0.12, 0.15, etc.). Si la nube de puntos caen sistemáticamente cerca de la recta central, más homogéneos serán los resultados entre los diversos estudios meta-analizados; por el contrario, si la nube de puntos es más dispersa y alejada de la recta central más heterogéneos y menos confiables serán los resultados, medidos en tasas de reducción proporcional del riesgo. También puede usarse la prueba de Ji cuadrada o el análisis de regresión logística para determinar la homogeneidad de los resultados; es importante tomar en cuenta que diferentes características de los estudios, pueden explicar variaciones en dichos resultados. Nosotros demostramos que de 8 estudios revisados sobre ATR con prótesis patelar, los tamaños del efecto variaban ampliamente en virtud de que había grandes variaciones en los tamaños de las muestras, de hecho fue necesario identificar dos grupos de estudio (uno identificado como grupo A, formado por estudios con muestras grandes). El análisis de homogeneidad nos indicó que, estrictamente, los estudios sólo podían combinarse formando cada subgrupo según los tamaños, grandes o pequeños, de las muestras.¹⁰

3.4.2 Combinación de resultados. Cuando el análisis de homogeneidad ha resultado positivo, en ocasiones es pertinente corroborarlo a través del análisis de combinación de resultados. Los métodos de combinación de resultados han transitado desde el poco recomendable de la Decisión por

Votos por un panel de expertos (en el panel se comparan el número de estudios con efectos positivos contra el número de estudios con efectos negativos; es decir, estudios con $P < 0.05$ o con $P > 0.05$, los expertos deciden por votos si la cuestión investigada, por ejemplo, un tratamiento quirúrgico, es o no efectiva). Este método sólo da idea de la dirección del efecto, pero adolece de no considerar la influencia del tamaño de las muestras de cada estudio y de la magnitud de cada efecto. Otro método consiste en combinar y promediar los valores de las P pero, por las mismas razones expuestas arriba, tal método es poco recomendable. Cuando es posible se puede hacer la combinación de los valores Z (estos valores indican el número crítico de desviaciones estándar entre el promedio del grupo tratado y el control, para rechazar la hipótesis nula de que dichos promedios son iguales). Light y Pillemer¹¹ estiman la combinación de Z con la fórmula (Suma de Z/raíz cuadrada del número de estudios analizados). Al respecto, Light y Pillemer señalan como ejemplo cinco estudios cuyas P correspondientes eran 0.12, 0.01, 0.72, 0.07 y 0.17. Con el método de Decisión por Votos, el panel de expertos sólo aceptaría el estudio positivo con P de 0.01 y, como los demás son negativos, se establecería que la cuestión investigada no es efectiva. Por otra parte, si las P simplemente se promediaran, el promedio resultante sería de 0.20 y por tanto no significativo: sin embargo, aplicando la fórmula de sumar los valores de Z y dividiendo el producto entre la raíz cuadrada del número de estudios, se obtendría esta otra situación: los valores de Z fueron 1.17, 2.33, -0.58, 1.48 y 0.95 (Suma de Z = 5.35/raíz cuadrada de 5) el resultado sería $Z = 2.59$ con una $P = 0.009$ lo cual establece que la cuestión investigada sí es efectiva. En general, es más recomendable la estimación del riesgo relativo combinado a través del estadístico Mantel-Hanszel el cual es aplicable cuando estudios homogéneos reportan datos categóricos crudos. Otra alternativa es aplicar regresión logística a las razones de probabilidad combinadas a fin de controlar la influencia de características como la edad, el sexo, la dosis terapéutica, etc., sobre la probabilidad de que ocurra un evento dado. En la regresión logística también pueden ser incluidas las puntuaciones de calidad que se hayan asignado a cada estudio en la etapa del análisis cualitativo, de manera que dichas puntuaciones pueden ser identificadas como una covariable para ponderar los resultados finales combinados.

3.4.3 Análisis de sensibilidad. Es posible demostrar que en ocasiones dos meta-análisis sobre el mismo problema pueden llegar a conclusiones muy diferentes; ello puede ser debido a los tipos de estudios que fueron incluidos en cada meta-análisis. Por lo anterior, el análisis de sensibilidad puede indicar qué tanto varía un resultado meta-analítico si éste se obtiene incluyendo únicamente estudios aleatorizados o sólo no aleatorizados o bien de la combinación de ambos. El análisis de sensibilidad también puede explicar si un tratamiento funciona diferente, según sexo o edad de los pacientes incluidos en cada estudio. Por otra parte, siempre conviene estimar qué tanto puede alterarse un resultado, obtenido de artículos publicados, considerado la aportación de prue-

bas desde artículos no publicados (sesgo de publicación). Rosenthal (referido por Light y Pillemer) sugiere la aplicación de la siguiente fórmula $X = [(suma Z)^2/2.706] - K$, donde Z son los valores críticos de cada estudio para rechazar las hipótesis nulas correspondientes, K es el número de estudios publicados incluidos en el meta-análisis y X el número de estudios no publicados que podrían cambiar una diferencia combinada, estadísticamente no significativa, a una diferencia significativa. Si el número de estudios no publicados resulta grande es poco probable que exista un sesgo de publicación; en cambio, si el número de estudios no publicados resulta pequeño entonces puede ser probable que, en efecto, exista un potencial sesgo de publicación. En el ejemplo de León y cols, aplicando la fórmula de Rosenthal, concluimos que para cambiar los resultados altamente significativos de los estudios publicados con muestras grandes, que demuestran efectos positivos a favor de la ATR con prótesis patelar (en comparación con la ATR sin prótesis), se necesitarían 8 estudios no publicados negativos y con muestras grandes. En nuestra opinión, el número de estudios necesarios negativos fue lo suficientemente amplio para decidir que no existió un sesgo de publicación o, dicho de otra manera, que sería difícil que los ortopedistas reportaran 8 estudios en los que demostraran que la ATR sin prótesis es más efectiva que aquella con prótesis rotuliana. Por otro lado, también es recomendable incluir en el análisis de sensibilidad la correlación entre tamaño de la muestra de cada estudio con el respectivo tamaño del efecto, así como la correlación entre el tiempo de publicación y los respectivos resultados a fin de evitar sesgos por comparación distemporal, como los que suceden en los ensayos clínicos multicéntricos y en los que utilizan controles externos históricos. Al respecto, nosotros descubrimos el hallazgo que los tamaños de las muestras de cada estudio de ATR con prótesis patelar eran determinantes para explicar las amplias variaciones en los respectivos tamaños del efecto y que, lo anterior, estaba a su vez correlacionado con el tiempo de publicación de los resultados. Así observamos que los estudios de ATR con prótesis patelar, cuyas muestras de rodillas eran pequeñas, reportaron sistemáticamente elevadas tasas de complicaciones en el aparato extensor y que, al mismo tiempo, dichos estudios fueron publicados en los primeros años de la instalación de la técnica; por el contrario, los estudios con muestras grandes eran de publicaciones más recientes y reportaron sistemáticamente menores tasas de complicaciones.

4. Ejecución del estudio y elaboración del informe de investigación meta-analítico. Efectuada una rigurosa planeación del estudio de meta-análisis es imprescindible respetar la ejecución del plan o, en su caso, informar las razones por las que, durante la ejecución, se modificó lo planeado. Por lo demás, el informe de la investigación puede realizarse con el formato universal IMRYD (Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión). Lo importante es que dicho informe pueda responder con rigor y suficiencia las diez preguntas siguientes, planteadas por Light y Pillemer: 1. ¿Cuál es el propósito preciso de la revisión?

¿Están los procedimientos ligados a este propósito? 2. ¿Cómo son elegidos los estudios para ser incluidos? ¿Hay criterios de selección establecido? ¿Son claras las implicaciones de estos criterios? 3. ¿Hay sesgos de publicación? 4. ¿Han sido examinados los grupos de tratamiento en diferentes estudios, para ver si son similares de hecho como lo son en el nombre? 5. ¿Han sido examinados los grupos de control en diferentes estudios para ver similitudes y diferencias? 6. ¿Cuál es la distribución de los resultados del estudio, hay homogeneidad? 7. ¿Relaciona la revisión los hallazgos de estudios diferentes a un tipo de diseño de investigación? 8. ¿Relaciona la revisión los resultados a aspectos diferentes de: a) programas, b) participantes, y c) escenarios? 9. ¿Utilizan los estudios unidades similares de análisis? y, 10. ¿Ofrece la revisión guías para diseñar estudios futuros?

5. Limitaciones y perspectivas de los estudios de meta-análisis. La mayoría de los autores están de acuerdo en señalar tres aspectos fundamentales, sobre los cuales giran las críticas a los estudios de meta-análisis.¹⁵ El primero establece que los revisores no toman en cuenta la calidad de los artículos analizados y que se combinan “buenos” con “malos”. En realidad ésta es una crítica débil que se heredó de los inicios de los meta-análisis cuantitativos; actualmente la norma metodológica es que, antes de hacer un análisis cuantitativo, primero se lleve a cabo el análisis cualitativo de las investigaciones revisadas. El segundo aspecto enfatiza los sesgos de comparación destemporal y disespacial que, por lo demás, son comunes a todos los ensayos multicéntricos y a los que utilizan controles externos históricos. Los procedimientos metodológicos para evitar estos sesgos son similares a los aplicados en cualesquier tipo de investigación clínica. Al respecto, es posible formar grupos de informes, según fechas de publicación o por lugares de origen, y estimar la influencia tanto del tiempo como del espacio en los resultados de meta-análisis. El tercer aspecto se ha enfocado hacia el sesgo de publicación. En este aspecto, como hemos dicho, existen propuestas metodológicas y estadísticas para reducir el sesgo de publicación y, como señalan Kristan y cols, algunas se encuentran en proceso de perfeccionamiento. Otra cuestión que se discute es que muchos artículos publicados no incluyen la información necesaria y exacta para realizar un meta-análisis adecuado. En realidad esta crítica debe ser dirigida a los investigadores y a las editoriales de las revistas en la medida que no respetan las normas internacionales, como las emanadas de la reunión del grupo de Vancouver. También se ha dicho que no existe un acuerdo pleno sobre cuáles son los métodos estadísticos más apropiados para efectuar el análisis combinado de los resultados; en este aspecto es probable que la crítica sea producto del poco interés que algunos clínicos han puesto al desarrollo de los estudios de meta-análisis, sin embargo, hay cada vez más investigadores que consultan la base de Lyons,¹⁶ la cual ofrece múltiples procedimientos estadísticos para estos estudios. En

nuestra opinión, las perspectivas de desarrollo son halagüeñas, por lo siguiente: aunque se sabe que los estudios aleatorizados con muestras grandes y de elevada potencia estadística son más confiables, el problema es que tales estudios no son fáciles de realizar debido al enorme costo y el prolongado tiempo que implican, en consecuencia es más probable que los investigadores se decidan por estudios de meta-análisis ya que, inclusive, éstos pueden servir de base para el diseño de estudios prospectivos aleatorizados a gran escala. Por otra parte, el número de publicaciones aumenta exponencialmente año con año, y los médicos clínicos difícilmente pueden acceder al total de artículos que se publican anualmente sobre su área de trabajo. Es posible que las instituciones hospitalarias asignen personal experto que se dedique expreso a “la ciencia de revisar y sintetizar estudios” para implantar una “medicina basada en la evidencia”. Por último, las propias limitaciones que los artículos deficientemente elaborados imponen al desarrollo de meta-análisis, están obligando a los comités de las revistas a perfeccionar sus estándares editoriales y a ser más exigentes en la calidad de las investigaciones publicadas.

Bibliografía

1. Aguilera Zepeda JM, Luna Hernández AJ: Complicaciones rotulianas en la artroplastía total de la rodilla, experiencia de 5 años. *Rev Mex Ortop Traum* 1998; 12 (1): 27-30.
2. Clark Peralta P: Meta-análisis. En: Moreno Altamirano L. Epidemiología clínica. México: Interamericana McGraw-Hill, 1994: 201-15.
3. Dawson-Saunders B, Trapp RG: Bioestadística médica. México: Manual Moderno, 1997.
4. Garfield E: Análisis cuantitativo de la literatura científica y sus repercusiones en la formulación de políticas científicas en América Latina y el Caribe. *OPS, Bol Ofic Panam* 1995; 118(5): 448-56.
5. Glass GV, McGaw B, Smith ML: Meta-analysis of social research, Beverly Hills, Sage, 1981.
6. Goodman Steven N. Have you ever meta-analysis you didn't like? *Ann Intern Med* 1991; 114 (3): 224-46.
7. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.
8. Jones DR: El meta-análisis en los estudios epidemiológicos observacionales. *OPS, Bol Ofic Panam* 1993; 115(5): 438-45.
9. Kristan A L'Abbé, Allan S, Detsky y Keinth O'Rourke: El meta-análisis en la investigación clínica. *OPS, Bol Ofic Panam* 1194; 116(3): 226-44.
10. León Hernández SR, Aguilera Zepeda JM, Luna Hernández. Complicaciones patelares en la artroplastía total de rodilla: un estudio de meta-análisis. *Gac Med Mex* 1999; 135 (4): 373-381.
11. Light JR, Pillemer BD: Revisando investigaciones. La ciencia de sintetizar estudios. OPS, Ofic Sanit Panam, Washington DC, 1996.
12. Luna Hernández AJ: Complicaciones patelares en la artroplastía total de rodilla. Tesis, Instituto Nacional de Ortopedia, México, 1997.
13. Lyons CL: Meta-analysis: Methods of accumulating results across research domains. Manassas, Virginia, Bio Med Link Database, 1998.
14. Sackett DL: Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979; 32: 51-63.
15. Tacker BS: Meta-análisis: un enfoque cuantitativo para la integración de investigaciones. OPS, Bol Of Sanit Panam Washington DC, 1993; 115(4): 328-39.