

Artículo de revisión

La revista científica en medicina (XIIb de XIV). 5.3. El protocolo de investigación de una revisión sistemática.

Dra. Ma. Cristina Sosa de Martínez* M. en C. José Luis Pablos Hach,* Ing. Ma. Cristina Martínez Sosa**

Resumen

El treceavo artículo de la serie tiene como finalidad describir aspectos relevantes sobre la elaboración del protocolo para una revisión sistemática (RS). En el presente artículo se describen las cinco etapas para desarrollar dicho protocolo: 1) Planteamiento de una pregunta clínica bien formulada a contestar con la RS. 2) Establecimiento de criterios para la selección de la información tanto publicada, como no publicada. 3) Diseño de estrategias de búsqueda. 4) Diseño de la hoja de captación de información. 5) Obtención de la información.

Palabras clave: Revisión sistemática, protocolo.

5.3. El protocolo de investigación para la revisión sistemática (RS)*

Una RS es una investigación de tipo observacional con las limitaciones propias de este tipo de estudio.¹ Su unidad de observación son los estudios realizados por investigadores denominados "primarios", generalmente ajenos a los investigadores que realizan la RS, a quienes se les denomina investigadores "secundarios". Estos últimos, son quienes establecen los criterios de selección a utilizar en el protocolo de la RS, es decir, deciden qué características deben cumplir las investigaciones para poder ser incluidas (poblaciones estudiadas, tratamientos administrados (dosis y vía) y la forma de presentación de los resultados). De allí que el proto-

Abstract

The thirteenth article of the series describes the outstanding aspects on the development of systematic review (SR) protocol. In this article, the following five stages of the protocol are described: 1) Establishment of a well formulated clinical question to be answered with the SR. 2) Design of published and not published information selection criteria. 3) Information search strategies. 4) Design of the data sheet form. 5) Data collection.

Key words: Systematic review, protocol.

colo de una RS debe de ser planeado tan cuidadosamente como el de cualquier investigación clínica.

Antes de elaborar dicho protocolo se requiere la conjunción de dos factores, uno académico y otro pragmático:

a) *Académico*: la necesidad de buscar la respuesta a una "pregunta clínica bien formulada", aspecto sobre el que se abundará más adelante. b) *Pragmático*: que exista la materia prima, es decir investigaciones clínicas sobre etiología, diagnóstico, tratamiento o prevención de cualquier entidad nosológica,² de dicho aspecto. Lo anterior se debe a que el objetivo de una RS es resumir el conocimiento acumulado para intentar aclarar algún aspecto de interés que los investigadores dejaron sin resolver.³

Sin embargo, debido a la extensión del tema y a fin de agilizar su exposición, nos limitaremos a hablar de la RS que utiliza exclusivamente ensayos clínicos controlados (estudios prospectivos, longitudinales, comparativos y experimentales)¹ y sólo recomendar algunos artículos sobre la forma de elaborar una RS a partir de estudios observacionales,^{4,5} evaluación de variables pronósticas⁶ y de métodos diagnósticos,^{7,8} etc.

El protocolo para una RS comprende cinco etapas (Figura 1).

* Departamento de Metodología, Instituto Nacional de Pediatría, S.S.

** Investigadora invitada.*

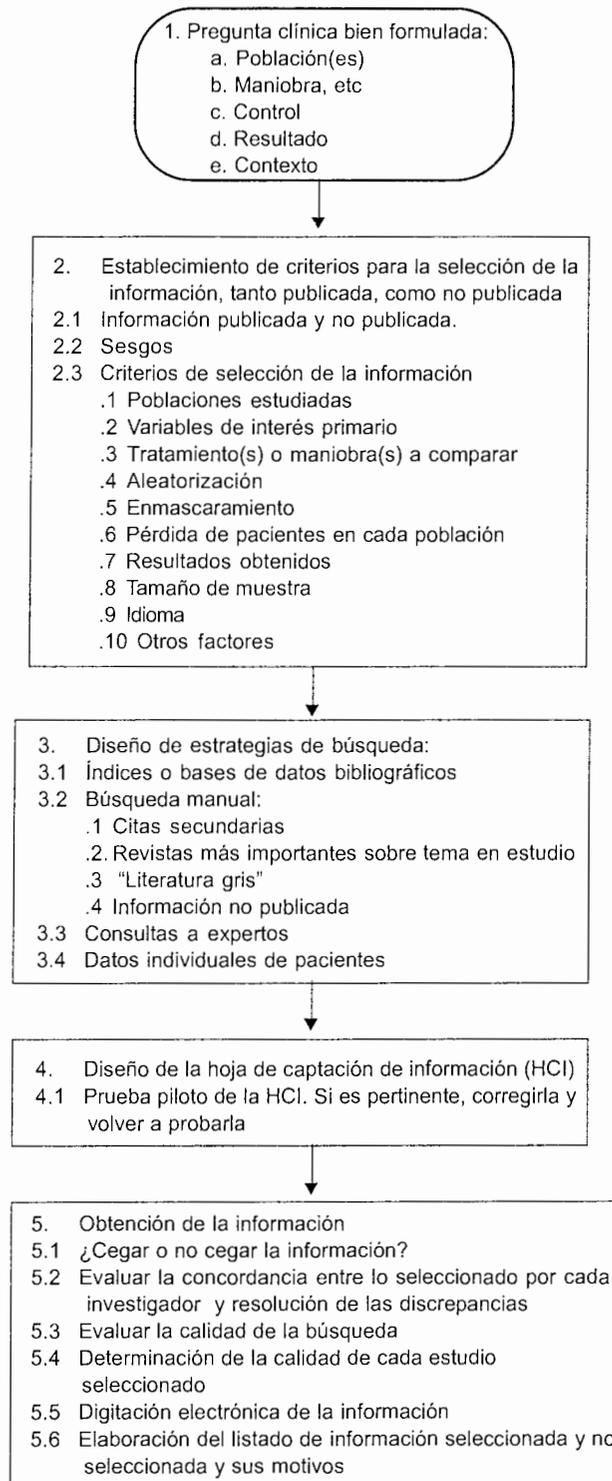
‡ Beca Conacyt No 86532. Maestría en Metodología de la Ciencia. PESTyC. Instituto Politécnico Nacional.

Correspondencia: Dra. Ma. Cristina Martínez. Departamento de Metodología de Investigación. Instituto Nacional de Pediatría Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco 04531 México, D.F. Correo electrónico: mcmtz@servidor.unam.mx
Recibido: diciembre, 2002. Aceptado: febrero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

* A fin de agilizar la presentación de las secciones y subsecciones del presente artículo, la numeración reiniciará en el 1.

Figura 1. Etapas en la elaboración de una revisión sistemática.



1. Pregunta clínica bien formulada

Para elaborar un protocolo sobre una RS capaz de contestar una pregunta clínica bien formulada, ésta debe comprender los siguientes cinco elementos, independientemente del orden: 1. Las poblaciones en estudio*, previa definición operacional de la entidad nosológica que nos ocupa (conjunto de propiedades que describen los eventos que permiten determinar si cierto concepto está presente en una situación particular); 2. la(s) maniobra(s) o tratamiento(s) comparados; 3. el (los) grupo(s) control(es) utilizado(s); 4. los resultados obtenidos; 5. el contexto en que se llevó a cabo el estudio.⁹

Ejemplo de una pregunta clínica que integra los elementos mencionados podría ser: “en los niños epilépticos que acuden a una institución de tercer nivel (contexto), previo consentimiento informado, que son asignados en forma aleatoria a dos grupos (poblaciones) a los que se administrarán dos tratamientos: el antiepiléptico T (tratamiento a evaluar) y el otro, el antiepiléptico C (control), ¿cuál es el fármaco que controla mejor las crisis epilépticas? (resultado)”.

2. Establecimiento de criterios para la selección de la información

2.1. Información publicada y no publicada

Antes de entrar en materia conviene recordar que la comunicación de los hallazgos de investigación no es un evento de tipo dicotómico del tipo publicado o no publicado, sino un continuo entre dos extremos: el estudio nunca se publicó o está publicado en una revista indexada por los sistemas de recuperación de información (por ej, *Index medicus*, *Current contents*, etc.). Entre ambos extremos, se encuentran la comunicación informal entre colegas; su publicación a manera de resumen en las memorias de su presentación en una o más reuniones científicas; informe preliminar; reporte de una compañía farmacéutica; tesis para la obtención de algún grado; y finalmente, como artículo en una revista. Cuando el artículo es publicado en una revista indexada en una base de datos bibliográficos,¹⁰ en el argot de la RS, se denomina “artículo primario”; los demás tipos de publicación mencionados forman parte de lo que se ha denominado “literatura gris”¹¹ o “literatura fugitiva”.³

2.2. Sesgos

Last y cols,¹² definen el sesgo como “la desviación de los resultados o inferencias de la realidad, así como los proce-

sos conducentes a tal desviación. Cualquier tendencia en la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de datos que puede conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la realidad”. Debido a que la materia prima de una RS son los estudios de investigadores ajenos a la RS, es importante tener en cuenta todos los sesgos que se pueden presentar en cualquier ensayo clínico controlado, desde el momento de su planeación, hasta su eventual publicación.

Entre los sesgos que pueden afectar la validez de los ensayos clínicos controlados se encuentran las diferencias sistemáticas en las características de los pacientes al inicio del estudio (sesgo de selección); el proporcionar un cuidado aparte del tratamiento bajo evaluación (sesgo de desempeño), la evaluación sesgada de los resultados (sesgo de detección) y el sesgo debido a la exclusión de pacientes después de haber sido asignados a los grupos de tratamiento (sesgo por pérdida de pacientes).¹³

Un sesgo muy común es el “sesgo de publicación”, es decir, la tendencia de que en función de la direccionalidad y fortaleza de sus resultados, los investigadores sometan un manuscrito a consideración a una revista, que los revisores lo acepten y los editores lo publiquen.^{14,15} Esto se traduce en la publicación de una menor cantidad de estudios con resultados negativos o nulos, que positivos.¹⁶ Un meta-análisis que no toma en cuenta dichos aspectos, tendrá inevitablemente una estimación excedida y una precisión falsa de la estimación de la eficacia de un tratamiento dado.¹⁷ También se pueden generar sesgos por el tiempo transcurrido entre la realización del artículo y su publicación; publicación duplicada o múltiple, cuando un artículo con resultados altamente significativos se publica dos o más veces; citación, haber o no sido citado por otro artículo; idioma en que se publica; reporte selectivo de resultados, cuando un artículo se divide en la unidad mínima publicable,¹⁸ o en lo que Lock,¹⁹ denomina publicación “tipo salami”.

2.3. Criterios para la selección de la información

Los criterios para seleccionar un estudio, independientemente de que la información a recabar esté o no publicada, deben de ser suficientemente explícitos y objetivos, tanto para

* En el caso de ensayos clínicos controlados de tipo cruzado (*crossover*) en donde el sujeto es su propio control, se considera que se trata de dos poblaciones: una inicial y otra final.¹

permitir reproducir su búsqueda, como para evaluar la validez de cada investigación seleccionada²⁰. Counsell,²¹ sugiere que los criterios para seleccionar la información para una RS no deben ser inflexibles, sino que se puedan modificar cuando se descubre alguna forma alternativa para definir a las poblaciones en estudio. No obstante, no se debe perder de vista que a medida que se amplían los criterios de selección, se aumenta la probabilidad de que la información sea heterogénea, lo que trae consigo muchos problemas en el análisis y en la interpretación de la información como se verá más adelante.

Para que un estudio pueda ser seleccionado debe proporcionar suficiente información sobre los siguientes elementos de la pregunta clínica a contestar:

1. Poblaciones en estudio. Criterios utilizados para seleccionar las poblaciones mediante la definición de los criterios de: 1. inclusión, que comprende también la definición operacional de la entidad en estudio; 2. exclusión; 3. eliminación.²²

2. Variables de interés primario. Se debe especificar qué variables de interés primario son indispensables para que el estudio sea seleccionado y qué variables auxiliares para las de interés primario,²² su escala de medición y cuando sea pertinente, la forma en que se verificó su precisión y exactitud.²³

3. Tratamiento(s) o maniobra(s) a comparar. A fin de lograr la comparación entre los ensayos clínicos a seleccionar, los tratamientos administrados deben de ser lo más semejante posibles entre sí por su presentación, sus características físicas, las dosis y vía de administración, etc. En algunos casos es necesario saber si se verificó que el tratamiento o la maniobra se administraron correctamente.²⁴

Jadad,²⁵ establece que los siguientes tres criterios permiten evaluar la calidad de un ensayo clínico controlado:

4. Aleatorización. Los tratamientos debieron asignarse en forma aleatoria. Asimismo, debido a la existencia de diferentes métodos para aleatorizar (tablas de números aleatorios o números aleatorios generados mediante cómputo, canicas, papelitos, etc.), es un requisito señalar cuál se ha elegido.²⁴

5. Enmascaramiento. Idealmente, el estudio debió ser doble ciego.^{1,26} Para ello, el tratamiento experimental debió ser indistinguible del tratamiento control (placebo), para evitar que los pacientes del estudio, los investigadores y los evaluadores conozcan qué tratamiento se asigna a cada sujeto.²⁷

6. Pérdida de pacientes en cada población. Se debe señalar la cantidad de sujetos que no aceptaron participar,

fueron excluidos, eliminados o desertaron, indicando el motivo cuando sea posible.

Montori,²⁸ critica los ensayos clínicos controlados en los que se excluye del análisis estadístico un paciente que por alguna razón y de alguna forma, no cumplió lo estipulado en el protocolo. Dicho autor considera muy defectuosa la estimación obtenida con este tipo de análisis, al cual denomina: "por protocolo, de eficacia, de tipo explicativo o bien, análisis por tratamiento administrado". De allí que sea necesario establecer los contactos pertinentes con los autores de la investigación o con el autor designado en el artículo para recibir correspondencia, para obtener dicha información sobre pérdidas de participantes²⁹ y así darle mayor solidez a la revisión.³⁰

En vista de lo anterior, Egger,⁹ sostiene que idealmente sólo se deben seleccionar ensayos clínicos controlados con aleatorización adecuada de los pacientes, en función del principio de "intención-de-tratar".²⁸ La "intención-de-tratar" es una estrategia que consiste en comparar los grupos con todos los pacientes que fueron aleatorizados originalmente, independientemente de que cumplieran con los criterios de ingreso al estudio, del tratamiento recibido; que se hubieran retirado o desviado del protocolo, con la finalidad de evitar sobreestimar la eficacia de(l) (los) tratamiento(s) en estudio.³¹

7. Resultados. Los resultados de cada estudio deben expresarse en unidades semejantes, o que sea posible realizar las transformaciones pertinentes que se señalarán en el artículo siguiente.

8. Tamaño de muestra. Pogue y Yusuf,³² señalan que cuando se pretende realizar un meta-análisis y se utilizan estudios pequeños con diferencias estadísticas escasamente significativas, se tiende a sobreestimar la magnitud del efecto del tratamiento, ya que por el solo hecho de detectarse debió ser muy grande. Para evitar este sesgo, sugieren utilizar estudios que tengan entre 500 y 1000 pacientes cuando se trate de enfermedades comunes y de 100 cuando la patología sea menos común. Asimismo, proponen el concepto de tamaño óptimo de información (TOI; OIS en inglés), es decir, la mínima cantidad de información que deben tener los estudios recabados para obtener conclusiones confiables. El cálculo de dicho valor es similar al del tamaño de muestra.³³

9. Idioma. Es indebido descartar información solamente porque no está en inglés (en nuestro caso, en español), porque se genera lo que Gregoire y cols,³⁴ denominan el "sesgo de la Torre de Babel". Knipschild,³⁵ considera que

muchas veces no se seleccionan artículos de gran calidad en inglés (o en otros idiomas) porque sus autores lo(s) desconoce(n). Dickersin y cols,³⁶ observan que 18% de los artículos relevantes de *Medline* y 20% de los que aparecen en otras revistas no se publican en inglés, por lo que su omisión introduciría un sesgo importante. Egger y cols,³⁷ al comparar los resultados presentados en 40 pares de artículos sobre el mismo tema y por el mismo primer autor, publicados simultáneamente en inglés y en alemán, encuentran que 63% de los resultados positivos se publican en inglés vs 35% en alemán ($p < 0.05$).

10. Otros factores. Klassen y cols,³⁸ señalan que es importante también definir: lapso a estudiar, si están o no publicados los estudios, etc. Meade y cols,²⁰ señalan que también hay que decidir si se van a incluir artículos sobre pacientes con enfermedades concomitantes, con diferentes características demográficas, de otros países y culturas diversas, de diferente nivel de atención médica, etc.

3. Diseño de estrategias de búsqueda

La importancia de diseñar la mejor estrategia posible de búsqueda de información para una RS reside en que tanto la exclusión de estudios relevantes, como la inclusión de estudios inadecuados, introduce un grave sesgo.⁹

Un factor muy importante en la determinación de la calidad de una RS es la *repetibilidad* de los hallazgos de la búsqueda, por lo que es necesario tanto en el protocolo, como en el producto final, indicar todos los aspectos que se tomaron en cuenta en ella.²⁰

Jadad y cols,³⁹ señalan que puesto que la búsqueda de la literatura es una tarea onerosa que consume muchos recursos, los revisores deben establecer prioridades con respecto a qué fuentes utilizar para identificar los estudios de la forma más eficiente. Por ello, sugieren seleccionar tantas fuentes como lo permitan los recursos. En términos generales estos autores consideran que hay tres fuentes principales de estudios: las bases bibliográficas de datos, las búsquedas manuales y la consulta con expertos, cada una con sus ventajas y sus desventajas.

3.1. Índices o bases de datos bibliográficos

Las bases de datos que permiten localizar un artículo mediante su título, autores, año de publicación, nombre, volumen y páginas de la revista. Entre sus ventajas se encuentra que los usuarios pueden realizar la búsqueda de numerosos conceptos en muchas referencias utilizando si-

multáneamente múltiples fuentes. Entre sus desventajas se encuentran que sus formas de indexar no satisfacen las necesidades de todos los usuarios.³⁸ A continuación, mencionaremos algunas de ellas.

i. *Index medicus* es publicado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos de Salud de Estados Unidos de Norteamérica.⁴⁰ Su indexación consiste en asignarle varios encabezados descriptivos de una lista de 17,000 términos del sistema *MeSH* (*Medical Subject Headings: Encabezados de Temas Médicos*).⁴¹ Su uso como *Medline* es gratuito a través de Internet (<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>).

ii. *EMBASE* es la versión electrónica de *Excerpta Medica*.²¹ Hunt y McKibbin,⁴² señalan que está enfocado a terapia física y ocupacional, biología, investigación sobre fármacos, psiquiatría, políticas de salud y medicina alternativa. Su contenido es fuertemente europeo y se traslapa muy poco con *Medline*, ya que indexa más de mil revistas no comprendidas en *Medline*. Smith,⁴³ hace notar que ambos índices comparten solamente 34% del material. Se publica en Holanda, por Elsevier Science, que es una compañía comercial y tiene un costo.

iii. Otros índices requieren suscripción o pago, como por ej. la Biblioteca *Cochrane*⁴⁴ (www.update-software.com/cochrane/) y el Índice de Citas de Ciencia (en inglés, *Science Citation Index*), *CANCERLIT*, *CARL'S UnCover*, *Dissertations Abstracts Online*, etc.

Cada índice bibliográfico tiene sus propias formas de indexar y buscar la información, por lo que es indispensable familiarizarse con sus características o recurrir a expertos en su manejo,³⁶ así como recabar dicha información para presentarla en la sección de Material y Métodos de la RS.

A manera de ejemplo ilustraremos algunos de los aspectos que deben tomarse en cuenta cuando se utiliza *Medline*:

a) *Términos empleados*. Se recomienda buscar cada término o palabra clave en el compendio electrónico o impreso del *MeSH* (*Medical Subject Headings: encabezados de términos médicos*), ya que la terminología utilizada para indexar no siempre es intuitiva.⁴² Cabe señalar que aunque la mayoría de los artículos trata sobre uno o dos temas, en la parte inferior del resumen aparecen entre 5 y 15 descriptores, que también fueron utilizados en su indexación. Dicho listado puede resultar útil en la búsqueda de artículos semejantes.

La terminología sobre metodología de investigación en el *MeSH* ha avanzado lentamente. Por ejemplo, hasta 1978 se introduce un descriptor que denota aleatorización: *RANDOM*

ALLOCATION; en 1990, se crea un descriptor para ensayos clínicos controlados: RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; en 1991, se amplía la acepción de este último término para indicar el tipo de publicación; en 1995, CONTROLLED CLINICAL TRIAL denota también el tipo de publicación.

b) *Limitaciones* o «*parámetros*» a los que se recurre tales como: i) idioma; ii) alguna característica de los sujetos estudiados, por ej. niños; iii) lapso en el que se publicaron los artículos, etc.

c) *Tipo de artículo a buscar*. Por ej, si solamente se van a buscar artículos originales o si también se van a buscar artículos de revisión para utilizar sus referencias

d) *Sitio del artículo donde aparece el término buscado*. El investigador puede señalar el sitio en donde se espera que aparezca(n) el(los) términos del *MeSH*. Por ejemplo, en el título, en el resumen, o en cualquier parte del texto. También es posible localizar un artículo por los nombres de los autores y las instituciones donde se realizó el trabajo.⁴¹

3.2. Búsqueda manual

La ventaja principal de este tipo de búsqueda es su exactitud. Puede mejorar el rendimiento de una búsqueda al recuperar estudios que no fueron localizados en las bases de datos bibliográficas. Su mayor desventaja es el tiempo que consumen.³⁹ Hay tres tipos de fuentes que se pueden buscar manualmente:

3.2.1. Citas secundarias

Las referencias que aparecen en los artículos relevantes mencionados en el inciso anterior permiten rastrear otros artículos sobre el tema. Sin embargo, hay que tener cuidado porque Gotzche,⁴⁵ ha detectado que las referencias de los ensayos clínicos controlados, están sesgadas a favor de artículos con resultados positivos. Por su parte, Thacker,³ previene contra el “sesgo confirmatorio” es decir, la tendencia de los autores de dar crédito a los artículos que apoyan su punto de vista y hacer caso omiso o desacreditar a los que no lo apoyan.

3.2.2. Revistas más importantes sobre el tema en estudio

Debido a que se han señalado errores en la indexación de los artículos en *Medline* para evitar que se escape algún artículo, es conveniente buscar manualmente.²¹ Asimismo, según M. Clarke y cols,⁴⁶ se obtienen mejores resultados cuando dos o más personas realizan una búsqueda manual

en una revista con alto rendimiento (especializada en el tema que nos ocupa), en lugar de que la segunda persona busque por su parte en una revista de bajo rendimiento (sobre aspectos generales).

También es necesario realizar una búsqueda manual para localizar las cartas publicadas por las revistas científicas más relevantes sobre el tema de estudio, recurrir a índices de tesis, revistas que no tienen revisión por pares o que no están indexadas, y de ser posible, archivos de las industrias farmacéuticas, así como a los reportes de los congresos.²¹

3.2.3. “Literatura gris”

Pese a la controversias existentes, la información que aparece como “literatura gris” también juega un papel importante en una RS, al igual que la información no publicada. Para determinar el “impacto” de excluir a la literatura gris del análisis estadístico de las revisiones sistemáticas (meta-análisis), McAuley y cols,⁴⁶ estudiaron una muestra aleatoria de 115 meta-análisis (con respuestas binarias y con menos de 100 estudios). Detectaron por lo menos un ítem de literatura gris en 33% de su muestra (entre 4.5 y 75%, con una mediana=25%). Al comparar los resultados que aparecen en artículos primarios vs los de literatura gris, en el primer caso se sobre estimaba significativamente la efectividad de la intervención en 15%.

Dickersin,³⁶ señala que se puede tratar de localizar los protocolos iniciados que nunca fueron publicados mediante el registro internacional llamado *International Collaborative Group on Clinical Trials Registries*,⁴⁷ o bien, el metaRegistro de ensayos clínicos controlados en Internet (www.controlled-trials.com).

3.2.4. Información no publicada

T. Chalmers y cols,⁴⁸ consideran que no se deben incluir estudios no publicados debido a que no han sido revisados por pares. En el caso de resúmenes no publicados posteriormente como artículos científicos, Detsky y cols,⁴⁹ consideran que se corre un grave riesgo, ya que no contienen suficiente información sobre métodos, ni resultados.

Cook y cols,⁵⁰ investigan la opinión de editores, de autores y de metodólogos de 150 meta-análisis publicados entre enero de 1989 y febrero de 1991 sobre la aceptabilidad de incluir información no publicada y la cantidad de dichos meta-análisis en que se recurre a ella. Su tasa de respuesta es del 85%, de los cuales 77% de los metodólogos y expertos en meta-análisis y el 47% de los editores opinan que

debe incluirse información no publicada. Encuentran que en 31% de los meta-análisis se utiliza información no publicada.

Egger y Davey-Smith,⁹ en 1995, y Counsell,²¹ en 1998 consideran que excluir dichos estudios puede sobreestimar, tanto la relación entre la exposición y el resultado, como los efectos del tratamiento, al aparentar eficacia en tratamientos que no la tienen. Sin embargo, en 2001, Egger, Dickersin y Davey-Smith,⁵¹ consideran por una parte que, los estudios sin publicar localizados pueden ser una muestra no representativa de estudios semejantes, a la vez que de menor calidad y por otra, puede haber muy poca disposición de parte de los autores para proporcionar su información.

3.3. Consulta a expertos

Oxman,⁵² señala que muchos expertos pertenecen al "colegio invisible" de personas que interactúan entre sí porque tienen interés común en un área de investigación. Debido a estas conexiones, los expertos pueden estar conscientes de estudios que pudieran pasar desapercibidos para quienes realizan una revisión. Por esto es necesario establecer una comunicación personal con investigadores, expertos u organizaciones activas en el área para asegurarse de haber incluido, no sólo todos los artículos importantes, sino también los no publicados debido a que los resultados fueron "negativos".¹⁶

Para realizar una RS, McManus y cols,⁵³ además de buscar en las bases bibliográficas y utilizar citas secundarias, envían un cuestionario para solicitar referencias de artículos, información sin publicar y los nombres de investigadores en el campo. Contesta el 53% de los 194 académicos y 35% de las 152 compañías comerciales involucradas en el tema. Después de excluir los artículos sin datos originales, no en inglés o no relevantes para el tema, obtienen 1286 citas, de las cuales 1057 podían incluirse potencialmente en la revisión. Califican a 102 referencias como elegibles, de las cuales, 29 son de elevada calidad. 40/300 referencias identificadas por expertos en el campo son incluidas en la RS, de las cuales, 24 no habían sido detectadas por otros medios. De tal manera, de no haber sido informadas por los expertos, no hubiesen podido ser localizadas.

Roberts y Schierhout,⁵⁴ en un artículo que intitulan "La vida privada de las revisiones", señalan que cuando se solicita información a los investigadores, por ejemplo enviándoles una lista de las investigaciones localizadas hasta

ese momento, algunos contestan enviando nuevas referencias o datos de artículos, o comentando sobre la calidad de alguna de dichas investigaciones, o bien haciendo notar los problemas de alguna investigación faltante. Otros opinan que como éste es el aspecto más arduo de la elaboración de una RS, se están aprovechando de ellos. Se puede esperar una reacción semejante cuando se solicita información no publicada. Se llega a dar el caso de que algunos investigadores pidan autoría por su colaboración, o bien, que se nieguen a proporcionar los datos. Lo anterior suscita a los citados autores la pregunta de si el investigador es dueño de la información clínica o sólo depositario de ella.

3.4 Datos individuales de pacientes

Clarke y Stewart,⁵⁵ hacen notar que para obtener datos de pacientes individuales se requiere toda la información de cada paciente que entró a cada uno de los ensayos clínicos controlados que participarán en la RS. Ello permite verificar cuidadosamente la información, a fin de poder realizar diversos análisis estadísticos y obtener un solo resultado, basado en la totalidad de la evidencia disponible. Las ventajas de este enfoque son una mayor exactitud y actualización del material disponible, así como todos los análisis adicionales que se pueden realizar cuando se dispone de los datos originales.

L. Stewart y Parmar,⁵⁶ comparan los resultados obtenidos en dos meta-análisis que utilizan como materia prima: artículos la literatura o datos individuales de pacientes, realizados en pacientes con cáncer de ovario tratados con cisplatino. En el primer caso, se recopilan artículos sobre 788 pacientes y se encuentran diferencias estadísticas de $p=0.027$ y tres veces el efecto absoluto del tratamiento; en el segundo caso, se recaban datos sobre 1329 pacientes y no se detectan diferencias significativas ($p=0.30$). Los autores concluyen que los sesgos en la publicación, la exclusión de los pacientes, el lapso de seguimiento y el método de análisis contribuyen a las diferencias observadas. Por esta razón consideran que siempre que sea posible se debe realizar un meta-análisis con los datos individuales de pacientes, porque su sesgo es menor y se facilita el análisis de diferentes aspectos.

Naylor,¹⁷ hace notar que aunque los metodólogos no están totalmente convencidos de la importancia de recopilar datos individuales de pacientes para realizar meta-análisis, dicho método tiene sus ventajas. En primer lugar, si hubo errores en los resultados surgidos de problemas de programación o errores estadísticos, es posi-

ble rectificarlos. En segundo lugar, puede haber una mayor estandarización, por ejemplo en subgrupos de pacientes, tiempos de seguimiento, y en el uso de análisis de intención-de-tratar. Para Oxman y cols,⁵⁷ las ventajas consisten en poder verificar la información para asegurar su calidad de la aleatorización y del seguimiento y mantener actualizada la base de datos; realizar los análisis adecuados, así como analizar la sobrevida o el lapso-para-el-evento; realizar análisis de subgrupos sobre diferencias en el efecto. Asimismo, como para obtener dicha información se requiere establecer comunicación con los investigadores primarios, se puede obtener información faltante, aclarar dudas y lograr una interpretación más equilibrada de los datos. Cabe señalar que puede haber reticencia de parte de los investigadores para compartir información, por lo que se debe darles el crédito que merecen, así como proteger sus intereses.

4. Diseño de la hoja para captar la información (HCI)

A excepción del caso de datos individuales de pacientes en que se obtiene toda la base de datos, la información procedente de cada ensayo clínico que haya sido seleccionado para la RS debe recabarse en una HCI, diseñada ex profeso,⁵⁸ que consta de dos partes: I. *Descripción de la fuente* y II. *Descripción del estudio*. (Fig 2).

Nota 1. Información faltante o incompleta. Dickersin y cols,³⁶ hacen notar que cuando la información presentada en el informe no está lo suficientemente clara, en particular no puede saber si se empleó alguna técnica para la aleatorización, es conveniente escribir a la dirección que aparece en el artículo, o conseguir la dirección del autor principal, para obtener la información faltante, información adicional o para aclarar algún dato. Se requiere también buscar la información faltante cuando por limitaciones de espacio, sólo se mencionan los análisis con los resultados más relevantes o bien, cuando se utilizan diversas variables para medir los resultados y solamente se presentan las más llamativas.

Nota 2. Información obtenida mediante consulta a expertos o por comunicación personal. Las condiciones que debe cumplir la información no publicada como artículo científico son: no ser ambigua, obtenerse por escrito y codificarse de la misma forma que la información publicada.³⁰

Nota 3. Unidades de medición de las variables de interés primario: Cuando se recaba en la HCI información sobre dichas variables es importante obtener los valores absolutos (por ejemplo 10 muertos de 20 pacientes), en lugar de la

proporción (0.5), o las diferencias entre las proporciones entre grupos.⁵⁹

Nota 4. Evaluación de la calidad del estudio. Se utiliza la escala de Jadad,⁶⁰ para evaluar la calidad del estudio; se asigna un punto por la mención de cada una de las siguientes tres características: 1. Técnica de aleatorización; 2. técnica de enmascaramiento; 3. descripción de las pérdidas de sujetos. Si se considera que las dos primeras técnicas fueron realizadas adecuadamente, se agrega un punto por cada una, o bien, se resta un punto por cada aspecto que sea inadecuado. La calificación máxima es de 5. Se considera que este método tiene una buena capacidad de discriminar entre estudios de baja calidad (dos puntos o menos) y elevada calidad (tres o más puntos).⁶²

4.1. Prueba piloto de la hoja de captación de información

Meade y cols,²⁰ recomiendan que una vez diseñada la HCI, sea sometida a una prueba piloto utilizando diferentes tipos de información. Para ello se deben utilizar tantos juegos del mismo artículo como investigadores vayan a participar en la recolección de la información. Lo anterior permitirá determinar si todos consideran que está lo suficientemente clara, si es confiable y evaluar la concordancia entre sus hallazgos mediante la prueba de Kappa.⁶² En caso que se detecten problemas, se deben realizar las correcciones pertinentes y volver a probar.

5. Obtención de la información

5.1. ¿Cegar o no cegar la información?

La decisión acerca de qué estudios incluir y cuál es su validez requiere del juicio de los revisores y está sujeta a errores de tipo aleatorio y a sesgo (error sistemático).³⁰ Debido a que entre las causas más posibles de sesgo se encuentran: quién es el autor del artículo primario, su prestigio y el de la institución donde labora, sus fuentes de financiamiento, los resultados que ha obtenido, en condiciones ideales es conveniente "enmascarar" dicha información para que los autores de la revisión puedan evaluar el artículo sin conocer dicha información.²⁰ Para ello es conveniente cubrirla con corrector, fotocopiarla omitiendo dicha información, o bien, utilizar un "scanner" para su digitalización y para preparar el texto en un formato estándar.⁶³ Cuando están involucrados más de dos autores, dicha labor se puede realizar por ellos, o por alguien ajeno al trabajo, como podría ser personal secretarial.

Figura 2. Ejemplo de hoja de captación de información del protocolo de una revisión sistemática.

Revisión sistemática intitulada: _____

Instrucciones: a. Antes de llenar el presente instrumento, es necesario leer varias veces el artículo a evaluar; b. Hay dos formas posibles para solicitar una respuesta: i. Línea en blanco: **respuesta con letras**. Por ej.: nombre del artículo, iniciales de la revista, etc. ii. Espacio entre paréntesis: **respuesta con números**

1. () Folio progresivo del estudio a revisar

I. Descripción de la fuente:

Nombre del estudio: _____

Autor(es): _____

(Ciudad en donde se realizó el estudio) _____ (País) _____

2. () Lapsos que abarca

3. () Nivel de atención de los sujetos estudiados

4. () Fuente:

- 1=Base de datos bibliográficos (Ir a Var 6)
- 2=Cita secundaria (Ir a Var 6)
- 3=Encontrada en búsqueda manual de una o más revista (Ir a Var 6)
- 4=Artículo informado por experto (Ir a Var 6)
- 5=Tesis (Ir a Var 7)
- 6=Informe de una compañía (Ir a Var 8b) :
- 7=Resumen en las Memorias de una Reunión Científica (Ir a Var 8b)
- 8=Informado por el investigador (artículo no publicado) (Ir a Var 8c)
- 9=Informado por experto) (Ir a Var 8c)

5. () Base de datos bibliográficos: 0=Ninguna 1=Medline; 2=EMBASE; 3= Otra: Indicar cuál: _____ (Ir a Var 8a)

6. () Se trata de una tesis: 0= No; 1=Licenciatura; 2=Maestría; 3=Doctorado; 4=Especialidad. Indicar cuál: _____ 5. Otro (indicar cuál) _____ (Ir a Var 8b)

7. () Se trata de un informe de una compañía: 0= No; 1= de la industria farmacéutica; 2=Otro tipo de industria. Indicar cuál: _____ (Ir a Var 8b)

8. Identificación de la fuente. a. Si se trata de un artículo primario:

a. Revista: _____; Año: _____; Vol: _____; pags: _____-_____.

b. En cualquier otro caso, proporcionar información suficiente para su localización : _____

c. Si la información fue proporcionada por un experto, proporcionar sus datos: _____

Sitio donde labora: _____

Teléfono: _____

II. Descripción del estudio:

9. () Cantidad de poblaciones estudiadas

En el grupo experimental:

10. () Cantidad de sujetos

11. () Cantidad de sujetos que no aceptaron participar y el motivo: _____

12. () Cantidad de sujetos excluidos

13. () Cantidad de sujetos eliminados y el motivo: _____

Criterios de selección: _____

Tratamiento administrado en el grupo experimental

Dosis: _____

14. () _____ (Var de interés primario)

15. () _____ (1a. Var secundaria a interés primario)

16. () _____ (2a. Var secundaria a interés primario)

En el grupo control:

17. () Cantidad de sujetos
 18. () Cantidad de sujetos que no aceptaron participar y el motivo: _____
 19. () Cantidad de sujetos excluidos
 20. () Cantidad de sujetos eliminados y el motivo: _____
 Criterios de selección:

Tratamiento administrado en el grupo control

- _____ Dosis: _____
 21. () _____ (Var de interés primario)
 22. () _____ (1a. Var secundaria a interés primario)
 23. () _____ (2a. Var secundaria a interés primario)

Evaluación de la calidad del ensayo clínico controlado (*Jadad, 94a)

24. () **Técnica de aleatorización:** 0= No se menciona; 1=Solamente se menciona; 2=Se realizó adecuadamente la generación de la secuencia
 25. () **Técnica de enmascaramiento:** 0= No se menciona; 1=Solamente se menciona; 2=Se realizó adecuadamente
 26. () **Se describe la pérdida de sujetos:** 0= No se menciona; 1=Si se menciona
 27. () Calificación total de la calidad. (Ver Nota 4. Gracias)

5.2. Evaluación de la concordancia de la información seleccionada por los investigadores y resolución de las discrepancias

Como cada revisor realiza la búsqueda de artículos en forma independiente, es necesario determinar la concordancia entre ellos.⁴² Dicha concordancia debe evaluarse y controlarse mediante técnicas estadísticas. En particular, se puede recurrir a la prueba de Kappa.⁶² Khan y cols,⁶¹ utilizan el porcentaje de acuerdo y la κ ponderada para analizar la concordancia entre el material seleccionado para el estudio. Encuentran que un nivel de κ de 0.7, es aceptable.⁶² Las discrepancias pueden resolverse recurriendo a un tercero en discordia o mediante el consenso.

5.3. Evaluación de la calidad de la búsqueda

Para evaluar la calidad de la búsqueda de la literatura médica, Dickersin y cols,⁶⁴ describen dos medidas: 1. *Sensibilidad:* proporción de la cantidad total de ensayos clínicos controlados conocidos identificados por la búsqueda. 2. *Precisión:* proporción de publicaciones recuperadas durante la búsqueda que verdaderamente son ensayos clínicos controlados. Cabe señalar que estas tasas se evalúan comparando los resultados obtenidos mediante dos o más métodos.

Dickersin y cols,⁶⁴ evalúan la sensibilidad y la precisión de *Medline* en la búsqueda de ensayos clínicos controlados en oftalmología. Utilizan como "estándar de oro" los hallazgos de dicho tipo de estudios mediante búsquedas en revistas, tanto indexadas, como no indexadas en *Medline*. La sensibilidad de *Medline* es del 51% y su precisión de

32.5% (2-82%) cuando se compara con el citado estándar de oro. La explicación de lo anterior es que como *Medline* es una base de datos altamente estructurada con reglas de indexación complejas, su manejo requiere experiencia. En vista de lo anterior, Counsell,²¹ recomienda validar el desempeño de la búsqueda electrónica al comparar su sensibilidad contra los resultados obtenidos en una búsqueda manual de revistas selectas.

Es muy importante determinar también que la información no esté duplicada. En una RS sobre los efectos de ondasetrón sobre la emesis postoperatoria, Tramer y cols⁶⁵ encuentran que la información de nueve estudios aparecía en otros 14 artículos diferentes sin que se reconociera la publicación previa. Esto duplica la información de 3335 (28%) pacientes. Hubo cuatro pares de publicaciones idénticas de autores diferentes. En el metanálisis de todos los estudios el número que se necesitaba para tratar (NNT) es de 4.9 pacientes (IC al 95% 4.4-5.6), mientras que cuando se analiza sin los estudios duplicados es de 6.4 pacientes (IC al 95% 5.3-7.9).

5.4. Determinación de la calidad de cada estudio seleccionado

Moher y cols,⁶⁶ definen la calidad de un estudio como la confianza de que su diseño, realización, análisis y presentación limita las comparaciones sesgadas de la maniobra o tratamiento en consideración. La calidad del material a utilizar en una RS es de vital importancia, porque si dicho material es defectuoso, entonces los hallazgos de la revisión no serán confiables.¹⁰

Liberati,⁶⁷ señala que se ha argumentado que “en la evaluación de la calidad de un ensayo clínico controlado debe distinguirse entre aspectos relacionados con la evaluación de sesgos introducidos durante las fases de planeación, ejecución y análisis de un estudio (lo que sería la *validez interna de un experimento*) de aquellos relacionados con la calidad del informe. Esto se debe a que muchos métodos privilegian la disponibilidad de la información sobre *lo que se hizo* en el estudio, en lugar de valorar *cómo se hizo*”. Sin embargo, si no se establece comunicación con el autor, muchas veces no es posible determinar lo que sucedió en el estudio.

Thacker,³ señala que una opción cuando se quiere realizar un meta-análisis sería incluir toda la información disponible y con esto, maximizar la representatividad de las conclusiones. Sin embargo, reconoce que este enfoque limitaría la validez estadística de la información al incluir estudios menos rigurosos. La exclusión de dichos estudios por razones metodológicas, incrementa la validez estadística pero disminuye la cantidad de información y puede limitar la capacidad para generalizar los resultados.

L'Abbé y cols,⁵⁹ recomiendan constituir un grupo de seis a ocho colegas para evaluar la calidad. Para evitar sesgos, establecen que dichos revisores lean solamente las secciones de Material y Métodos y de Resultados, cegados a todo lo demás del manuscrito. Más aún, debido a que se trata de un proceso subjetivo, dos revisores analizan un estudio y posteriormente se realiza una “junta de consenso” para resolver las discrepancias. Consideran preferible estimar la variabilidad de las calificaciones de calidad, entre parejas, como señala Fleiss.⁶⁸

Se ha visto que cuando no se aleatoriza ni se enmascara adecuadamente un estudio, se encuentran mayores efectos del tratamiento.⁶⁹ K. Schulz y cols,²⁷ ha cuantificado que dicha sobre estimación es de 41% por defectos en la aleatorización y de 17% en el enmascaramiento de la asignación del tratamiento.

En muchas ocasiones los resultados de un estudio aparecen publicados en más de un artículo, por lo que hay que descartar la información redundante.⁵⁹

Khan,⁶¹ señala que para evaluar la calificación de la calidad se puede utilizar la correlación intraclass, para la cual el nivel a priori mínimo aceptable es de 0.7.

Bailar,⁷⁰ considera que solamente el 10% de los estudios localizados cumplen con los criterios de selección, por lo que esos son los utilizados en un meta-análisis.

5.5. Digitación electrónica de la información

L'Abbé,⁵⁹ recomienda que sean dos personas, familiarizadas con el tema clínico, quienes independientemente realicen la obtención de la información clínica. Cuando se cuenta con la información, se procede a crear mediante un paquete de cómputo como por ejemplo Excel®, una base de datos, teniéndose especial cuidado en verificar que sea correcta.

5.6. Elaboración del listado de información seleccionada y no seleccionada y sus motivos

Se debe conservar un listado de la información incluida y otro de la excluida, así como mencionar las razones de su exclusión, información que es indispensable incluir cuando se publique la RS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Santos-Atherton D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 2. Clasificación del protocolo de investigación. *Acta Ped Mex* 1994;15:139-45.
2. Méndez RI, Namihira GD, Moreno AL, Sosa de Martínez MC. El protocolo de investigación. México: Edit Trillas;1984.
3. Thacker SB. Meta-analysis: A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988;259:1685-9.
4. Egger M, Schneider M, Davey SG. Meta-analysis. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *Br Med J* 1998;316:140-4.
5. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. For the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000;283:2008-12.
6. Altman DG. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of prognostic variables (4 de 4). *Br Med J* 2001;323:224-8 .
7. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994;120(8):667-76.
8. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests (3 de 4). *Br Med J* 2001;323:157-62.
9. Egger M, Davey Smith G. Principles and procedures for systematic reviews. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG [eds]. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2a ed. Londres: BMJ Publishing Group;2001:23-42.
10. Egger M, Dickersin K, Davey Smith G. Problems and limitations in conducting systematic reviews. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2a ed Londres: BMJ Publishing Group;2001:43-68.
11. Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence based medicine. Londres: BMJ Publishing Group; 1997.
12. Last JM, Abramson JH, Friedman GD, Porta M, Spasoff RA,

- Thuriaux M [eds]. Dictionary of epidemiology. 3a ed. Nueva York: Oxford University Press 1995.
13. Altman DG. Practical statistics for medical research. Londres: Chapman & Hall. 1991.
 14. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263(10):1385-9.
 15. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337(8746):867-72.
 16. Detsky AS, Sackett DL. When was a 'negative' clinical trial big enough? How many patients you needed depends on what you found. *Arch Intern Med* 1985;145:709-12.
 17. Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *Br Med J* 1997;315:617-9.
 18. Reidenberg MM. Padding the curriculum vitae: impairing the utility and integrity of the biomedical literature [comentario]. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:337-9.
 19. Lock S. Publication: duplicate, salami, meat extender -all redundant. *Br Med J* 1989;298:1203-4.
 20. Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systematic review. En: Mulrow CD, Cook DJ [edit]. *Systematic reviews: Synthesis of best evidence for health care decisions*. Philadelphia, Pennsylvania: Am Coll Physicians;1998:81-90.
 21. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. En: Mulrow CD, Cook DJ [edit]. *Systematic reviews: Synthesis of best evidence for health care decisions*. Philadelphia, Pennsylvania: Am Coll Physicians;1998:67-80.
 22. Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Santos-Atherton D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 3. *Acta Ped Mex* 1994;15:193-7.
 23. Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Santos-Atherton D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 5. Material y métodos. Variables y su clasificación. *Acta Ped Mex* 1996;17:8-12.
 24. Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, Glass RM, Glitman P, Lantz JC et al. American Medical Association manual of style: a guide for authors and editors. Chicago: Williams & Wilkins 1997.
 25. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, et al. Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12. En: Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of randomised trials. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2a ed. Londres: BMJ Publishing Group;2001:87-108.
 26. Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Martínez-Sosa MC. La revista científica en medicina (IX de XIV). 4.1. La publicación de un artículo de investigación clínica. *Acta Pediatr Mex* 2000;21(5):174-83.
 27. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatments effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
 28. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *Can Med Assoc J* 2001;165(10):1339-41.
 29. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1998;351:47-52.
 30. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272:1367-71.
 31. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Br Med J* 1999;319:670-4.
 32. Pogue J, Yusuf S. Cumulative evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative -meta-analysis. *Controlled Clin Trials* 1997;18(6):580-593. En: Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1998;351:47-52.
 33. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272(2):122-4.
 34. Gregoire G, Derderian F, LeLorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):159-63.
 35. Knipschild P. Some examples of systematic reviews. En: Chalmers I, Altman DG [editores]. *Systematic reviews*. Londres: Br Med J Publishing Group;1995:9-16.
 36. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. En: Chalmers I, Altman DG [ed]. *Systematic reviews*. Londres: Br Med J Publishing Group;1995:17-36 .
 37. Egger M, Zellwegger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.
 38. Klassen TP, Jadad AR, Moher D. Guides for reading and interpreting systematic reviews: I Getting started. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(7):700-4.
 39. Jadad AR, Moher D, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic:reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):812-7.
 40. Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Martínez-Sosa MC. La revista científica en medicina (II de XIV). Sistemas de recuperación de información. Index medicus y Current contents. *Acta Ped Mex* 1999;20(3):139-44.
 41. Greenhalgh T. How to read a paper. (1) The Medline database. *Br Med J* 1997;315:180-3.
 42. Hunt DL, McKibbin A. Locating and appraising systematic reviews. En: Mulrow CD, Cook DJ [edit]. *Systematic reviews: Synthesis of best evidence for health care decisions*. Philadelphia, Pennsylvania: Am Coll Physicians;1998:13-22.
 43. Smith BJ, Darzins PJ, Quinn M, Heller RF. Modern methods of searching the medical literature. *Med J Aust* 1992;158:603-11. En: Egger M, Davey Smith G, O'Rourke K. Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2a ed. Londres: BMJ Publishing Group;2001:3-19.
 44. Mullner M. Systematic reviews and the Cochrane Collaboration [editorial]. *Br Med J* 2001;323:116.
 45. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J* 1987;295:654-6.
 46. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention. *Lancet* 2000;356(9237):1228-1231 .
 47. Ad Hoc Working Party of the International Collaborative Group

- on Clinical Trials Registries. Position paper and consensus recommendations on clinical trial registries. *Clin Trials Meta-analysis* 1993;255-66. En: Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. En: Chalmers I, Altman DG [editores]. *Systematic reviews*. Londres: Br Med J Publishing Group;1995:17-36.
48. Chalmers TC, Berrier J, Sacks HS, et al. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline, II: replicate variability and comparison of studies that agree and disagree. *Stat Med* 1987;6:733-44.
 49. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe A. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992;45:255-65.
 50. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269:2749-53.
 51. Egger M, Davey Smith G. Misleading meta-analysis: lessons from "an effective, safe, simple" intervention that wasn't. *Br Med J* 1995;310:752-4.
 52. Oxman AD. Checklists for review articles. *Br Med J* 1994;309:648-51.
 53. McManus RJ, Wilson S, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Hyde J, Tobias RS, Jowett S, Hobbs R. Review of the usefulness of contacting other experts when conducting a literature search for systematic reviews. *Br Med J* 1998;317:1562-3.
 54. Roberts I, Schierhout GH. The private life of systematic reviews. *Br Med J* 1997;315:686-8.
 55. Clarke MJ, Stewart LA. Obtaining individual patient data from randomised controlled trials. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2a ed. Londres: BMJ Publishing Group;2001:109-21.
 56. Stewart LA, Parmar M. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341:418-22.
 57. Oxman AD, Clarke MJ, Stewart LA. From science to practice: meta-analyses using individual patient data are needed. *JAMA* 1995;274:845-6.
 58. Sosa-de-Martínez MC, Pablos-Hach JL, Santos-Atherton D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 6. Material y métodos. Hoja de captación de información. *Acta Ped Mex* 1996;17:313-32.
 59. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224-33.
 60. Jadad AR. *Meta-analysis of randomised clinical trials in pain relief*. Oxford: England: University of Oxford. 1994. Thesis. En: Khan KS, Daya S, Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med* 1996;156(6):661-6.
 61. Khan KS, Daya S, Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med* 1996;156(6):661-6.
 62. Feinstein AR. *Clinical Biostatistics LIV. The biostatistics of concordance*. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:111-23.
 63. Chalmers TC. Problems induced by meta-analysis. *Stat Med* 1991;10:971-80. En: Egger M, Davey Smith G, O'Rourke K. *Rationale, potentials, and promise of systematic reviews*. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2a ed Londres: BMJ Publishing Group;2001:3-19.
 64. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. *Systematic reviews: Identifying relevant studies for systematic reviews*. *Br Med J* 1994;309:1286-91.
 65. Tramèr MR, Reynolds JM, Moore A, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *Br Med J* 1997;315:635-40.
 66. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-13.
 67. Liberati A. "Meta-analysis": statistical alchemy for the 21st century. A plea for a more balanced view of meta-analysis and systematic overviews of the effect of health care interventions [discusión] (sobre Feinstein-95b). *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):81-86.
 68. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2a ed. Nueva York: John Wiley & Sons 1981.
 69. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy, I: therapy. *Stat Med* 1989;8:441-54.
 70. Bailar JC 3rd. The promise and problems 1. of meta-analysis [editorial]. *N Engl J Med* 1997;337(8):559-61.

Consulte *Acta Pediátrica de México* en Internet:

www.imbiomed.com.mx

www.actapediatrmex.entornomedico.org

www.intramed.net

E-mail:

actapediatrmex@entornomedico.org