



**Organización Mundial  
de la Salud**



**Centro Rosarino de  
Estudios Perinatales**



**Fundación Ginebrina  
Para la Formación y  
la Investigación Médica**

# **CURSO DE POSGRADO EN SALUD REPRODUCTIVA Y BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

Centro Rosarino de Estudios Perinatales  
Rosario - Argentina



# REVISIONES SISTEMÁTICAS



Programa Especial PNUD/UNUAP/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores en Reproducción Humana



DEPARTAMENTO DE SALUD REPRODUCTIVA E INVESTIGACIONES CONEXAS

# Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS

Nº 5



Organización Mundial de la Salud  
Ginebra, 2002

WHO/RHR/02.1S  
Distribution: GENERAL

UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction



DEPARTMENT OF REPRODUCTIVE HEALTH AND RESEARCH

# The WHO Reproductive Health Library

No. 6



World Health Organization  
Geneva, 2003

WHO/RHR/03.5

# Evaluación crítica de revisiones sistemáticas

Abalos E, Carroli G, Mackey ME, Bergel E

*Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario, Argentina*

*Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS (No.6), Ginebra,  
OMS/RHR/02.1S, 2003*

---

# Meta-análisis, una valiosa técnica de evaluación

Carroli G, Lede R

*Actualizaciones Tocoginecológicas 1993; 4: 46-50*



# Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement

Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al for the Quorum Group  
*Lancet 1999; 354: 1896-1900*



# REVISIÓN SISTEMÁTICA

Síntesis formal de diferentes investigaciones (similar diseño metodológico) que poseen una misma variable independiente y una misma variable dependiente, que se agrupan con el objetivo de conocer la dirección y magnitud del efecto con menor sesgo y mayor precisión

# REVISIÓN SISTEMÁTICA

Es la búsqueda y evaluación cualitativa de los estudios primarios mediante métodos explícitos y reproducibles

# META-ANÁLISIS

Síntesis cuantitativa de los resultados de dos o más estudios primarios que dan respuesta a una misma hipótesis mediante un mismo diseño

# JUSTIFICACIÓN

Si una intervención muestra cierto beneficio en una I.C.A., luego una intervención similar en otra I.C.A. también será de beneficio, y aunque estos beneficios no sean de la misma magnitud en cada estudio, es probable que por el azar tiendan a apuntar en una misma dirección

# REVISIONES SISTEMÁTICAS

**Objetivos y criterios de elegibilidad**



**Búsqueda de ICAs**



**Características y calidad de las ICAs**



**Aplicación de criterios de elegibilidad**



**Reunión del conjunto de datos de las ICAs**



**Meta-análisis**



**Análisis sensibilidad**



**Resumen crítico**



# CONSTRUCCIÓN

- Las Revisiones Sistemáticas deben ser conducidas con rigor científico
  - Hipótesis previamente establecidas
  - Protocolo con procedimientos y extracción de conclusiones

# Tratamiento con drogas antihipertensivas en la hipertensión leve a moderada durante el embarazo

Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ

*In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.*

*Oxford: Update Software.*



# HIPÓTESIS

- Ha sido puesta a prueba en todas o algunas de las ICAs consideradas para el meta-análisis
- Derivada de observaciones o datos experimentales obtenidos de otras ICAs
- Derivada luego de una revisión de datos de las ICAs

# OBJETIVOS

- ❑ **Determinar los posibles efectos, riesgos y efectos colaterales del tratamiento con drogas en la hipertensión leve a moderada en el embarazo**
- ❑ **Evaluar los efectos de los diferentes regímenes alternativos de drogas**



# INTERVENCIÓN

- ❑ **Cualquier anti-hipertensivo**
  - vs. placebo
  - vs. no tratamiento
  
- ❑ **Un anti-hipertensivo comparado con otro**



# CRITERIOS DE SELECCIÓN

- ❑ ICA
- ❑ Mujeres embarazadas con HT leve/moderada (140-169/90-109 mmHg)
- ❑ con o sin proteinuria
- ❑ Una o más drogas anti-HT vs. no tratamiento, placebo, u otra droga anti-HT.

# CRITERIOS DE SELECCIÓN

## □ Puntos finales:

### ■ Maternos:

- Hipertensión severa
- Proteinuria / pre-eclampsia

### ■ Fetoneonatales:

- Muerte perinatal
- PEG
- Nacimiento pretérmino



# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

## Objetivo

### *Evitar Sesgo de Selección*

- Sesgo de publicación
- Sesgo de referencia

# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

中西医结合杂志1991年第11卷第9期

• 533 •

## 川芎嗪治疗妊娠高血压综合征临床分析

湖北省妇幼保健院(武汉 430070) 钱晓华 黄玉兰 吴诗萍

**内容提要** 将75例妊娠高血压综合征(妊高征)病人随机分为二组,对照组用硫酸镁20~25g/日治疗,治疗组用川芎嗪120~160mg/日治疗。结果:治疗组总有效率82.9%,明显优于对照组,  $P < 0.01$ ; MAP明显下降  $P < 0.01$ ; 水肿和蛋白尿明显减轻,  $P < 0.05$ ; 血液流变性改变,特别是红细胞压积显著下降,  $P < 0.001$ ; 但胎儿NST阳性率和Apgar评分与对照组比较无显著性差异。说明川芎嗪治疗妊高征的主要机理是扩张血管、改善肾功能和改善血液流变性。

**关键词** 川芎嗪 硫酸镁 妊娠高血压综合征

**China, 1991:** Quian X, Observation on treatment of Hypertension Syndrome of Pregnancy with Ligustrazine

Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih 1991; 11(9):533-534



# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1]-07:616.1-008.1-02:615.217

---

О. В. ОСАДЧАЯ, Л. Г. НАЗАРЕНКО, В. В. БОБРИЦКАЯ

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ БЕРЕМЕННЫХ

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав.— проф. О. В. Осадчая) Украинского института усовершенствования врачей, Харьков

**Rusia, 1993:** Osadchaia O, The clinical and hemodynamic aspects of using peripheral vasodilators in hypertension in pregnant women

Akush-Ginekol-Mosk 1993; 2: 16-20



# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- La búsqueda bibliográfica debe ser sistemática, exhaustiva y explícita
- Búsqueda en sistemas de archivos electrónicos de publicaciones de medicina general. Ej. Medline, Lilacs, Embase
- Búsqueda en sistemas de bases de datos focalizados en el tema a tratar. Ej. Cochrane Library, BSR

# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- ❑ Búsqueda manual sistemática en publicaciones
- ❑ Descubrimiento informal en discusiones, conferencias, congresos
- ❑ Correspondencia a expertos, investigadores y editores

# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- ❑ **Cochrane Pregnancy and Childbirth Group of Trials Register (CCTR)**
  
- ❑ **Búsqueda independiente en CCTR, Medline y Embase**
  - ❑ hipertens\*
  - ❑ pre-eclamp\*
  - ❑ preeclamp\*
  - ❑ preclamp\*
  - ❑ pregnan\*



# CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Luego de haber reunido toda la bibliografía posible los estudios que no acuerdan con los requisitos del protocolo se rechazan, mientras que aquellos que acuerdan se aceptan para su inclusión en la Revisión Sistemática y en los casos que existan dudas se piden aclaraciones a los autores

# CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Abalos y cols. (2001)

# CALIDAD METODOLÓGICA

## □ Control del sesgo en la asignación de la intervención

- Teléfono (\*\*\*)
- Droga Pre-codificada ( \*\* )
- Sobre cerrado ( \* )
- No enmascaramiento ( )

# CALIDAD METODOLÓGICA

- Control del sesgo en la evaluación del punto final
  - Enmascaramiento completo.  
Punto final fuerte (\*\*\*)
  - Enmascaramiento incompleto ( \*\*)
  - No enmascaramiento.  
punto final débil ( \* )

# CALIDAD METODOLÓGICA

- Control del sesgo en el análisis de los resultados
  - Todos los pacientes según grupo asignado (\*\*\*)
  - Análisis con pequeña pérdida de pacientes (\*\*)
  - Otros tipos de análisis (\*)

# EVALUACIÓN DE LACALIDAD METODOLÓGICA

- ❑ Evaluación de la calidad metodológica hecha en forma independiente por dos revisores (EA, LD)
- ❑ Los revisores no estuvieron enmascarados acerca de los autores, fuentes de los artículos, ni resultados
- ❑ Las discrepancias se resolvieron por discusión
- ❑ De ser necesario, un tercer revisor fue consultado (WS)
- ❑ Los datos neonatales fueron chequeados por DHHS

# CALIDAD METODOLÓGICA

□ Generación de la aleatorización	10	(25%)
□ Ocultamiento de la asignación		
■ Adecuado	5	(13 %)
■ No claro	33	(82 %)
■ Inadecuado	2	( 5 % )
□ Tamaño muestral	5	(12%)

# SINTESIS CUANTITATIVA DE LOS RESULTADOS

- Análisis estratificado dentro de cada estudio con un estimado y sus respectivos intervalos de confianza
- Combinación de los resultados individuales en un estimado del efecto total
- Este tipo de análisis se realiza mediante el método de Mantel-Haenzel-Peto

# INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

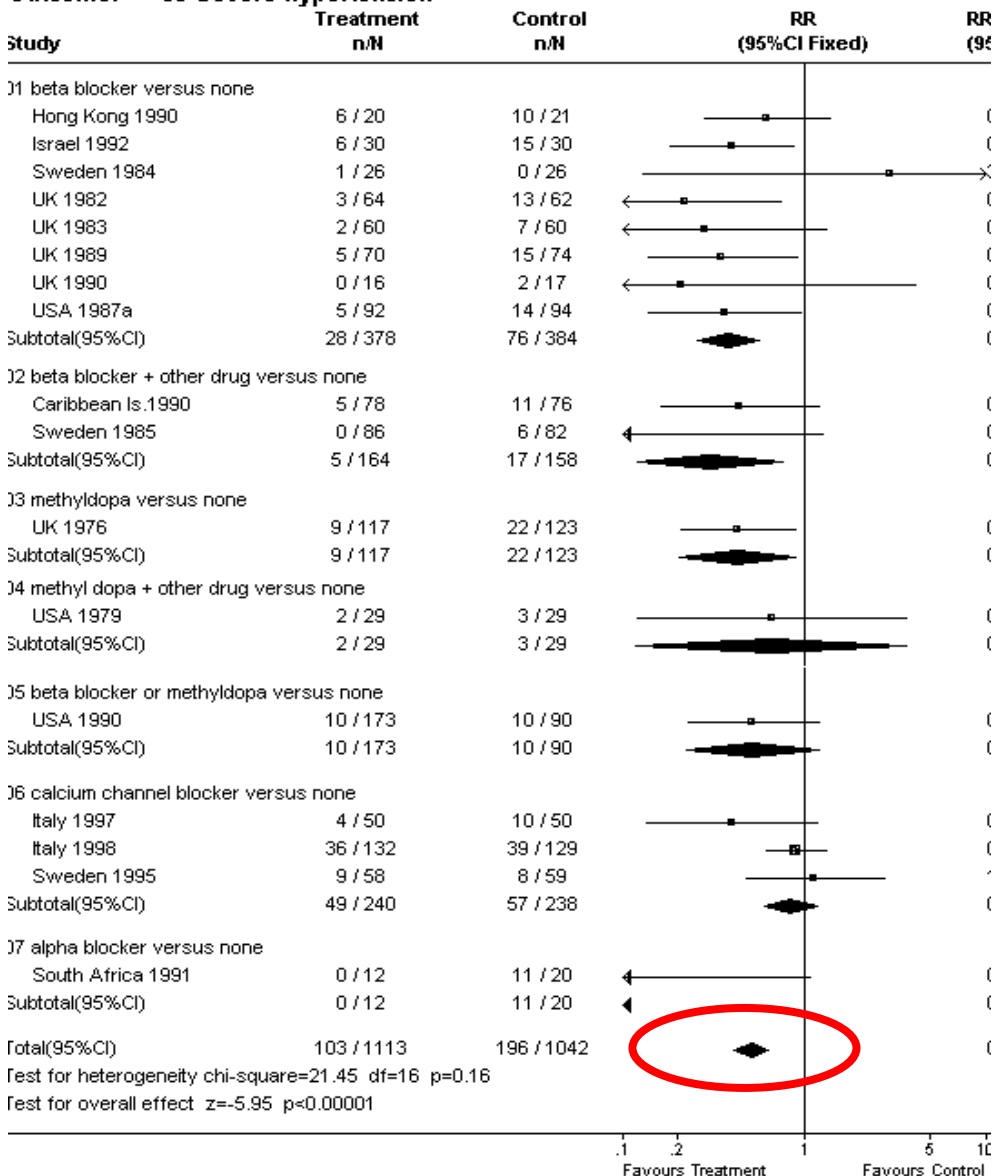
- ❑ Cuales fueron los resultados generales de la revisión?
- ❑ Que grado de precisión tenían los resultados?
- ❑ Los resultados de los estudios son uniformes (homogéneos o heterogéneos)?

# RESULTADOS

**Cualquier anti-hipertensivo  
vs. nada/placebo  
(24 Estudios, 2915 Mujeres)**

Comparison: 01 Any antihypertensive drug versus none (subgrouped by class of drug)

Outcome: 03 Severe hypertension



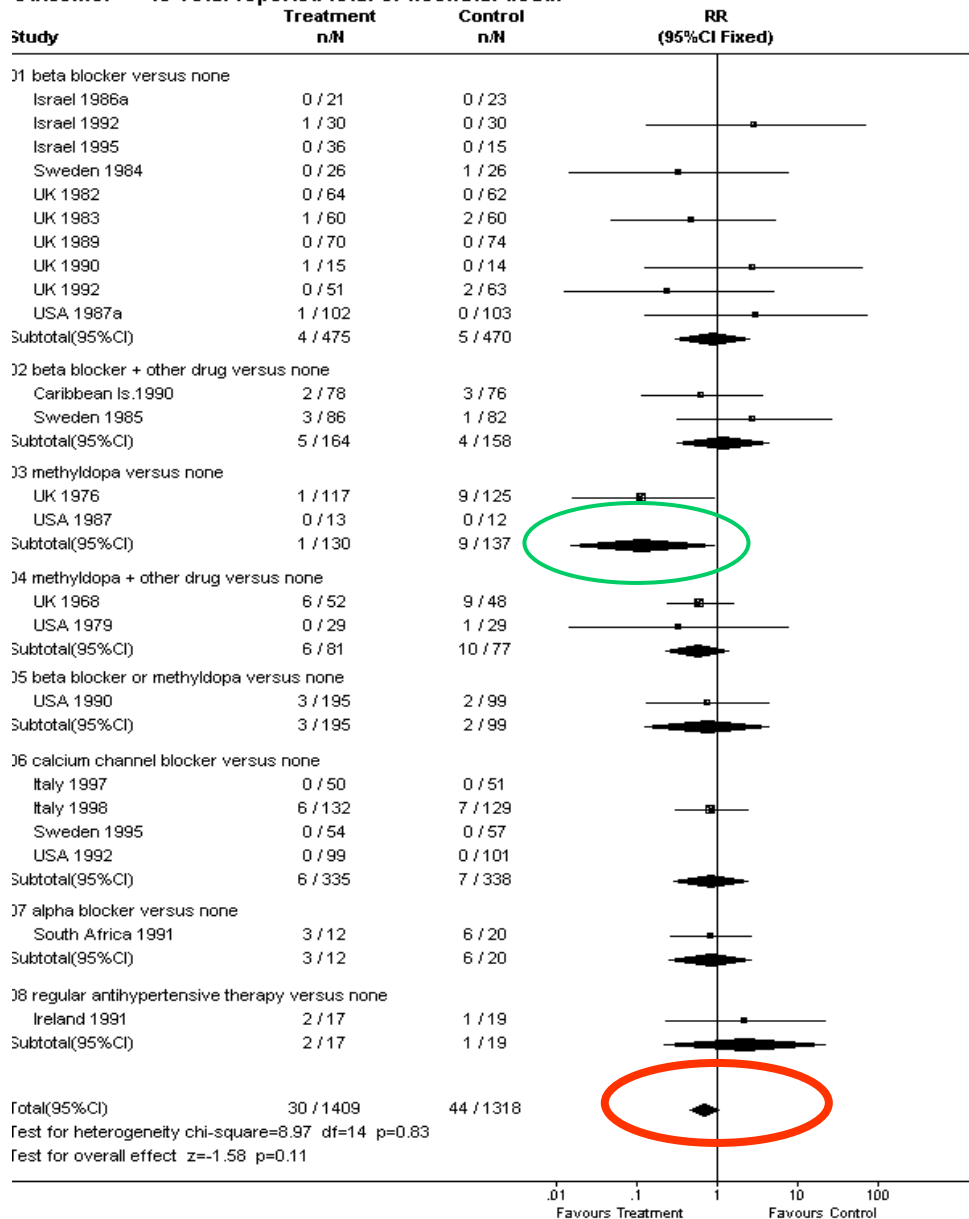
**HIPERTENSIÓN SEVERA**  
 17 estudios      2155 mujeres

**RR= 0.52 (0.41 to 0.64)**

Abalos y cols. (2001)



Comparison: 01 Any antihypertensive drug versus none (subgrouped by class of drug)  
 Outcome: 15 Total reported fetal or neonatal death



# TOTAL DE MUERTES FETALES O NEONATALES

23 estudios

2727 mujeres

RR= 0.71 (0.46 to 1.09)

RR= 0.12 (0.02 to 0.92)

Abalos y cols. (2001)

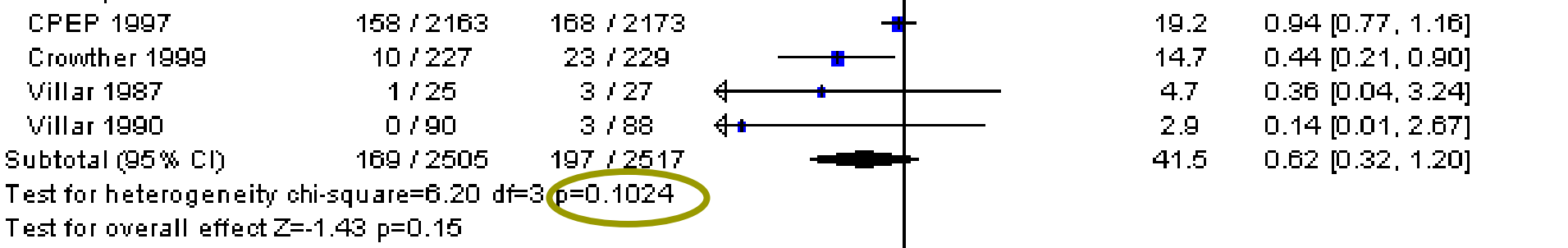


# HETEROGENEIDAD

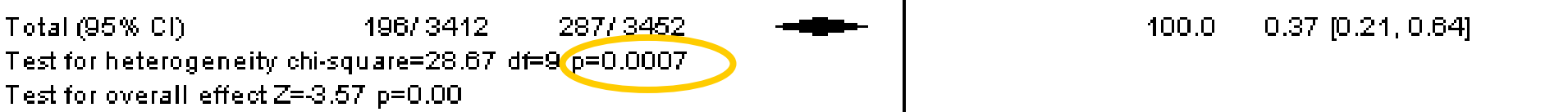
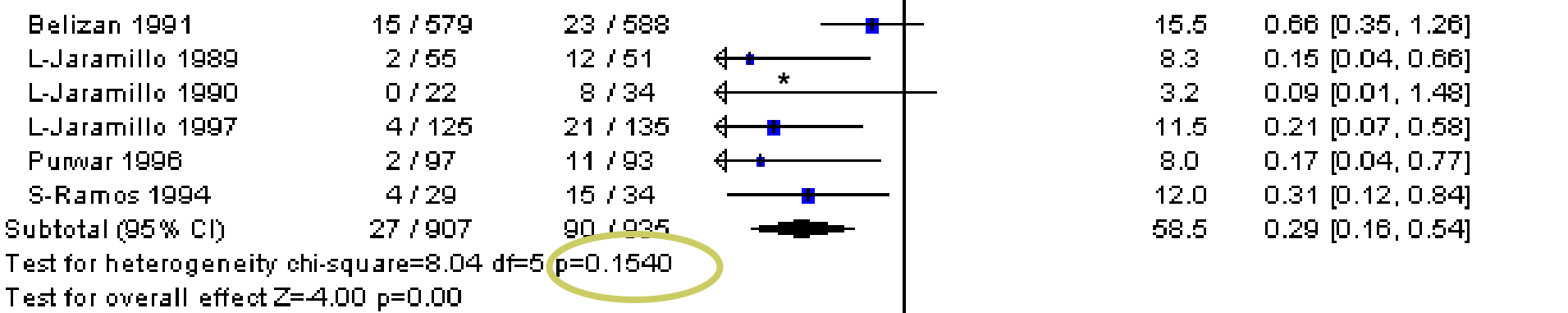
Review: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems  
 Comparison: 02 Routine calcium supplementation in pregnancy by baseline dietary calcium  
 Outcome: 02 Pre-eclampsia

Study	Treatment	Control	Relative Risk (Random) 95% CI	Weight %	Relative Risk (Random) 95% CI
-------	-----------	---------	-------------------------------	----------	-------------------------------

01 Adequate calcium diet



03 Low calcium diet



0.1 0.2 1 5 10

# CAUSAS DE HETEROGENEIDAD

- Sesgos
- Biológicas
- Azar

# CAUSAS DE HETEROGENEIDAD

## □ Sesgos

### □ Selección

- Sesgo de publicación
- Sesgo de localización
  - Idioma
  - Sesgo de base de datos
  - Sesgo de referencia
  - Sesgo de publicación múltiple
  - Sesgo de reporte de datos

# CAUSAS DE HETEROGENEIDAD

## □ Sesgos

### □ Datos

- Diseño metodológico incorrecto (validez interna-externa) (ICA, meta-análisis)
- Análisis incorrecto (ICA, meta-análisis)
- Mediciones disímiles del punto final
- Fraude

# CAUSAS DE HETEROGENEIDAD

## □ Biológicas

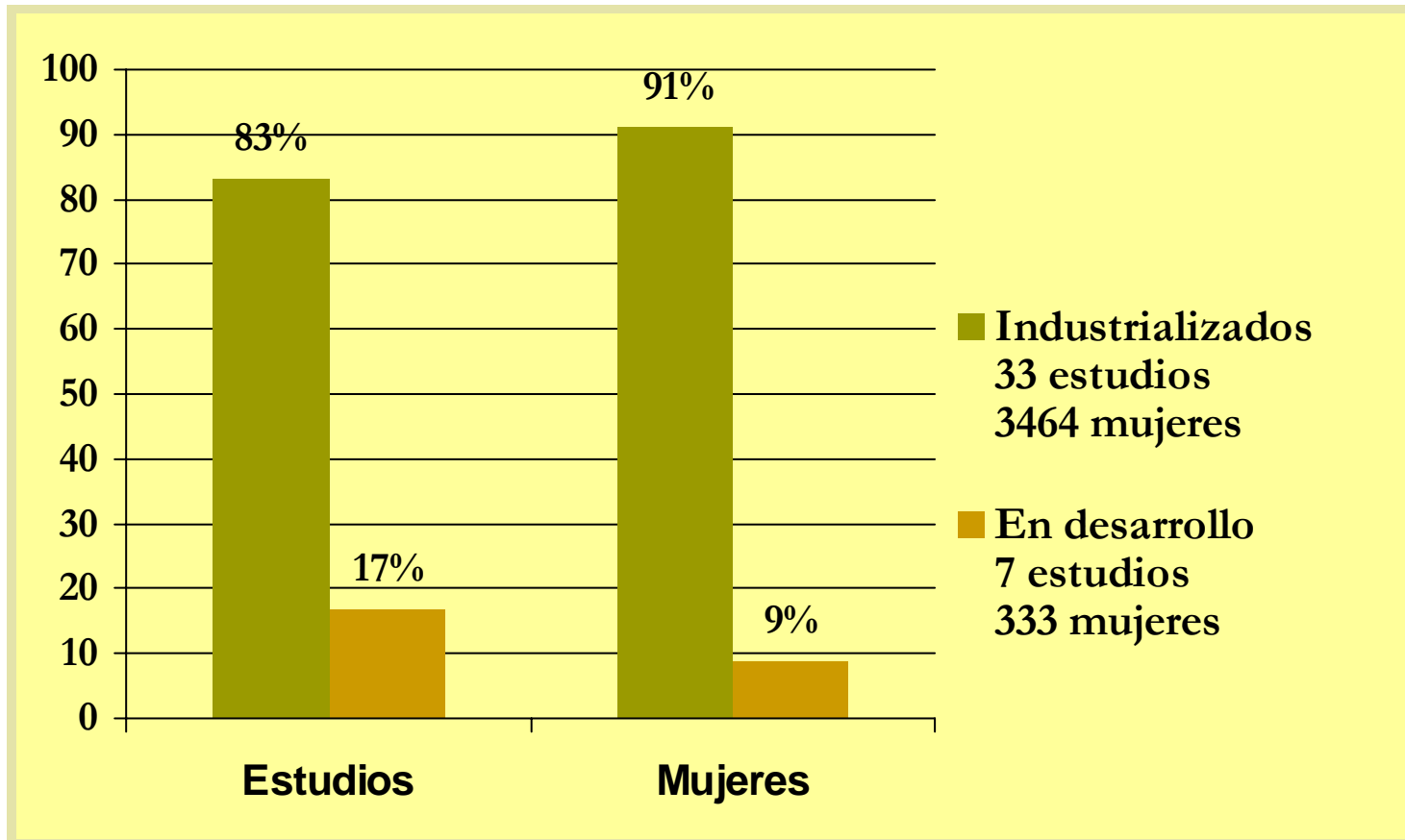
- Intensidad de la intervención
- Riesgo basal de la población

## □ Azar

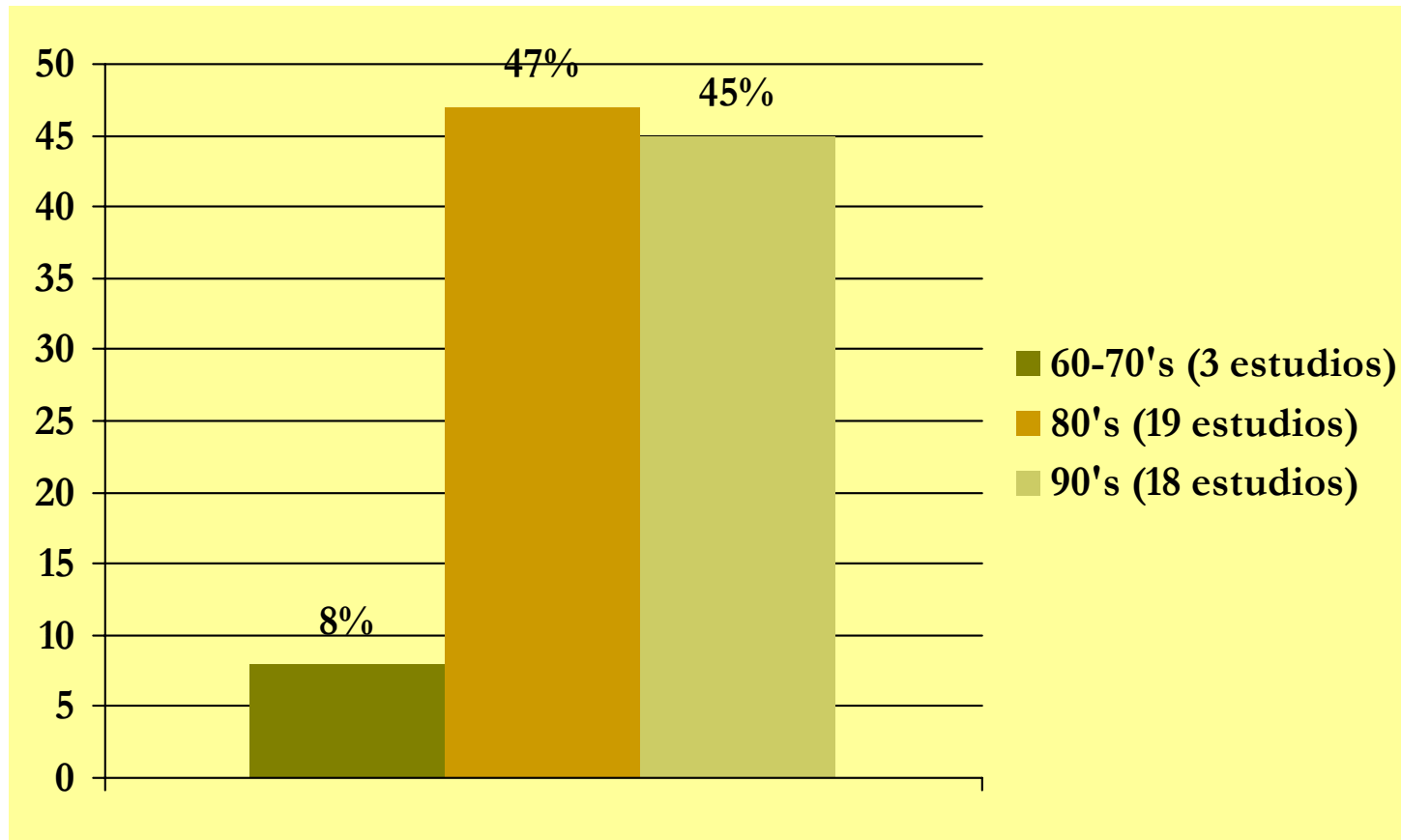
# DIAGNÓSTICO DE HETEROGENEIDAD

- Biológico o Metodológico
  - Se observan diferencias en los resultados que pueden ser explicados por la biología o los sesgos
  
- Estadístico
  - Test “Q” de Cochran ( $p < 0.10$ )
  - Test “I<sup>2</sup>” (Baja: 25%; Mediana: 50%; Alta: 75%)
  - Funnel Plots
  - Visual

# LUGAR



# AÑO DE PUBLICACIÓN



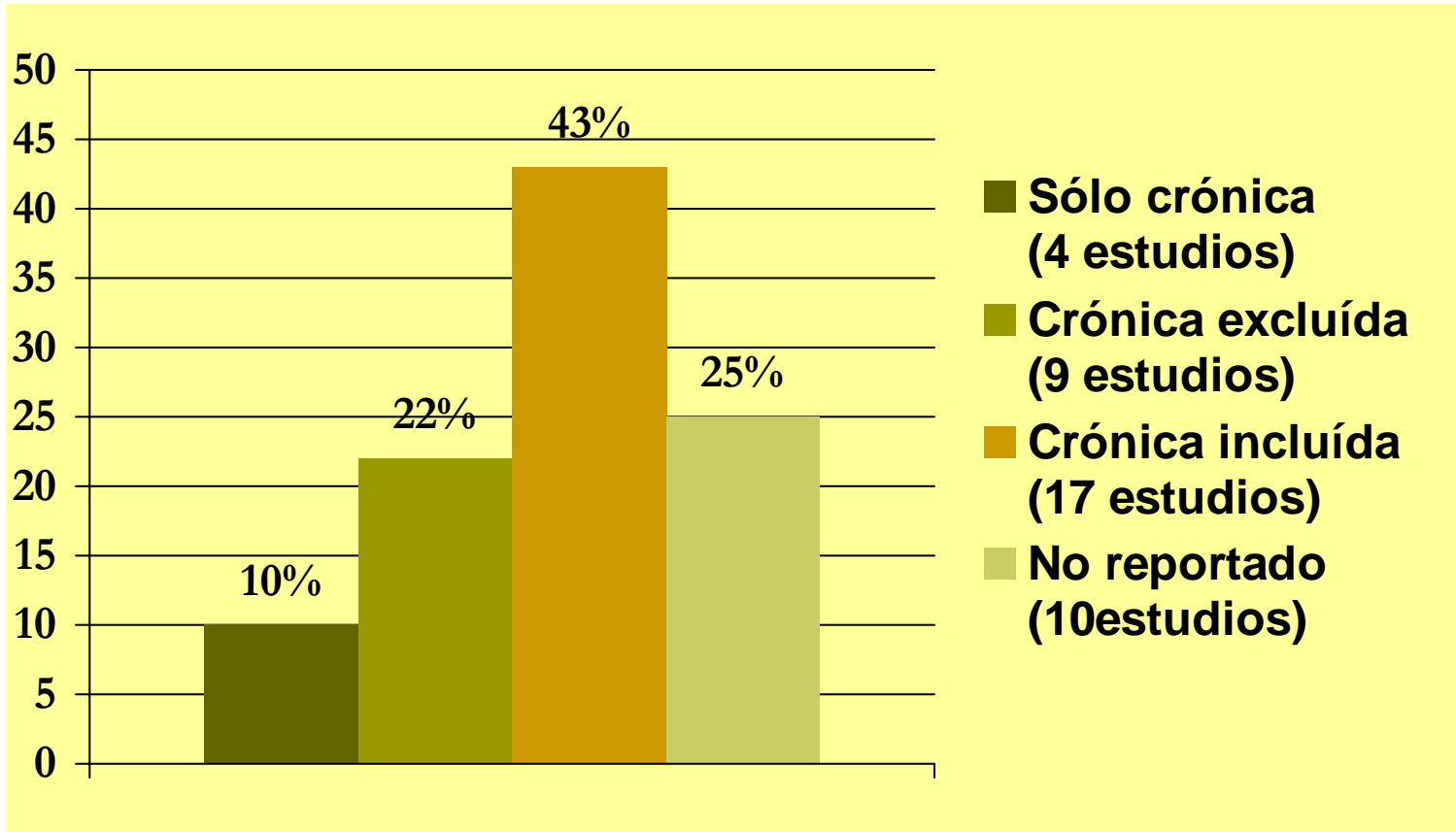
# DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN LEVE A MODERADA

→ TAD $\geq$ 90mmHg	28	(70%)
→ TAD $\geq$ 95mmHg	5	(13%)
→ TAD $\geq$ 85mmHg	2	( 5%)
→ TAD $\geq$ 100mmHg	2	( 5%)
→ Otra	3	( 7%)

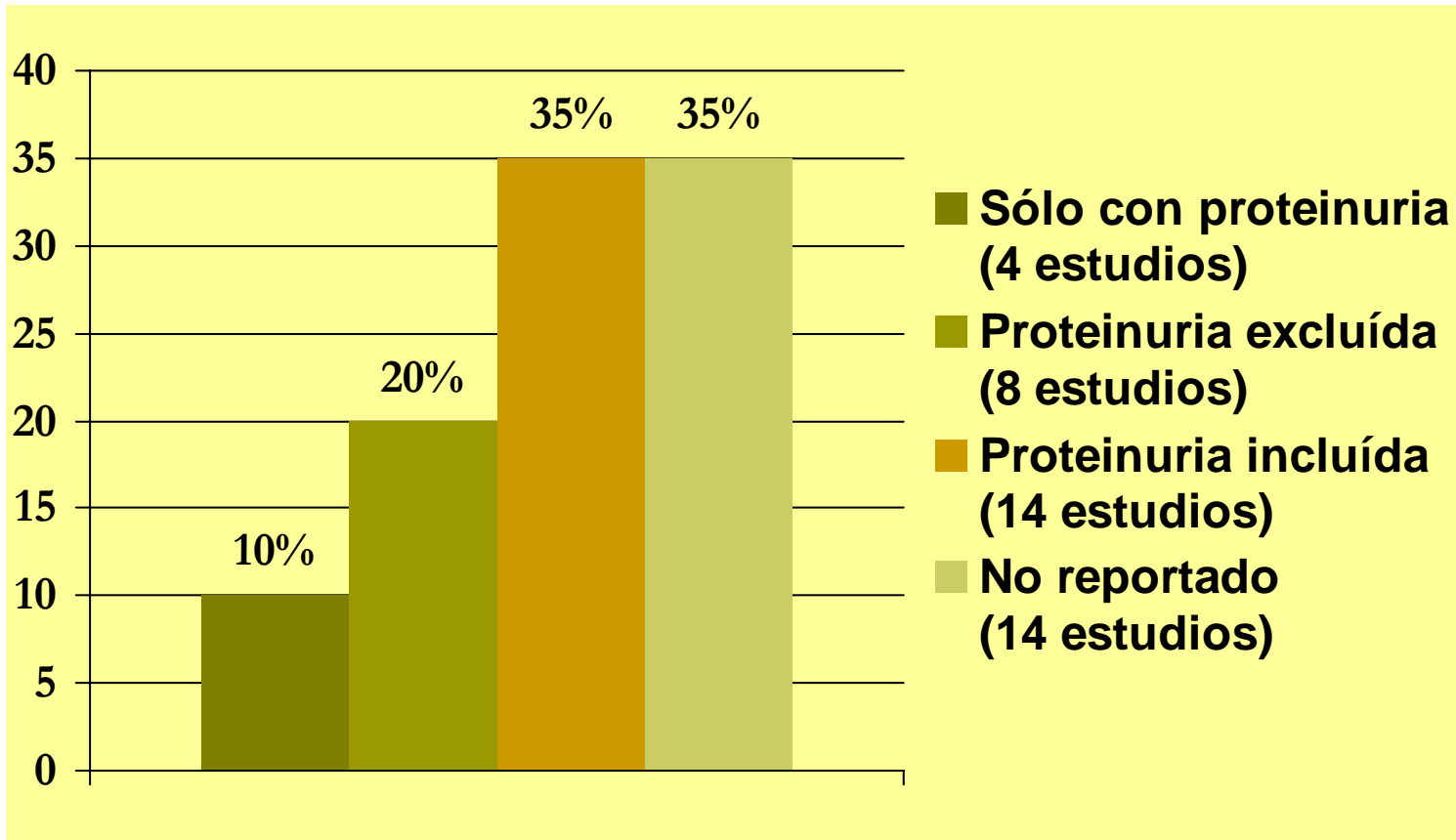
# OTRAS CARACTERÍSTICAS

→ Esfigmomanómetro de cero móvil	4	(10%)
→ Ruido de Korotkoff para TAD		
↘ IV	14	(35%)
↘ V	6	(15%)
↘ No definido	20	(50%)

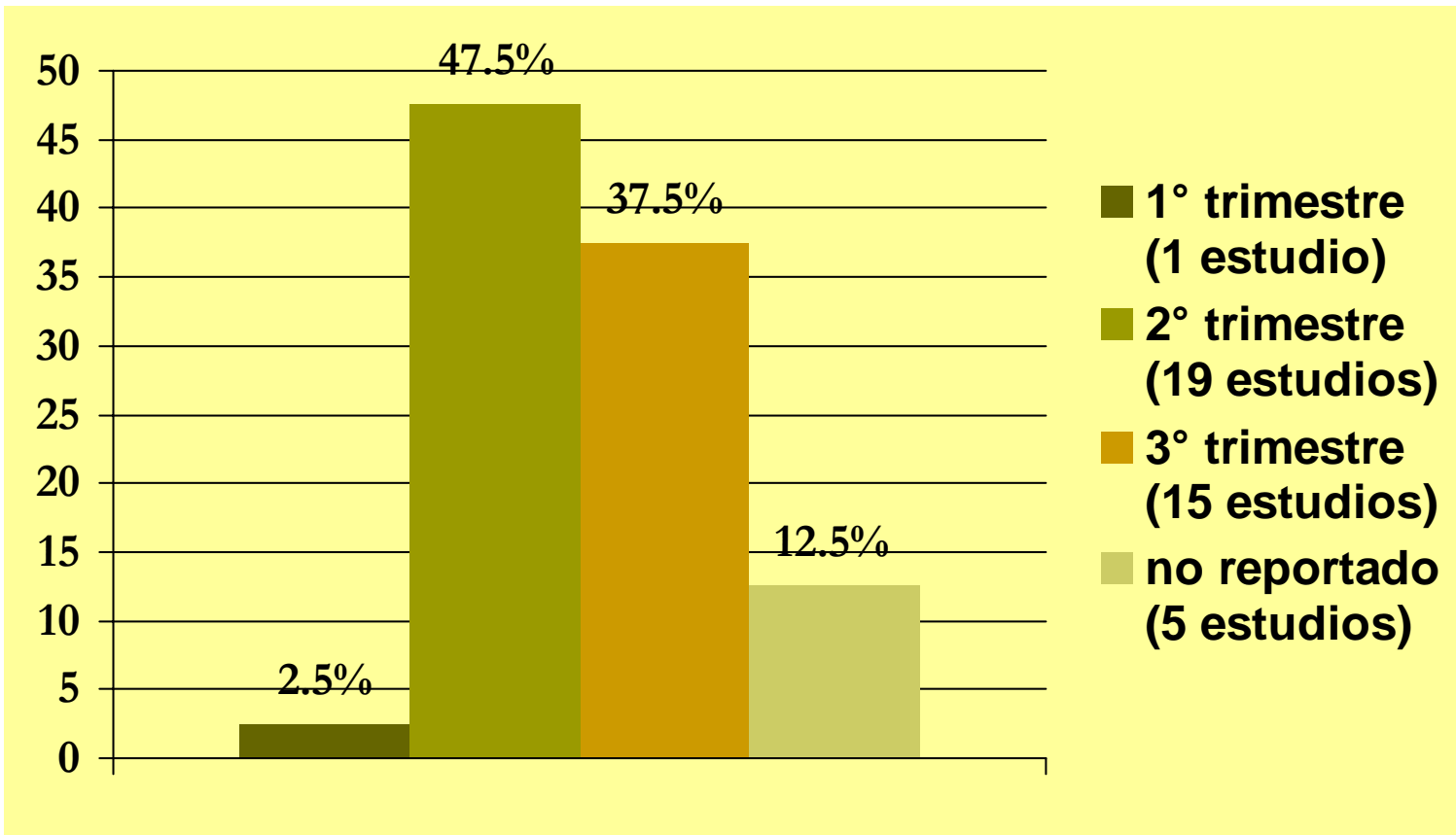
# HIPERTENSIÓN CRÓNICA



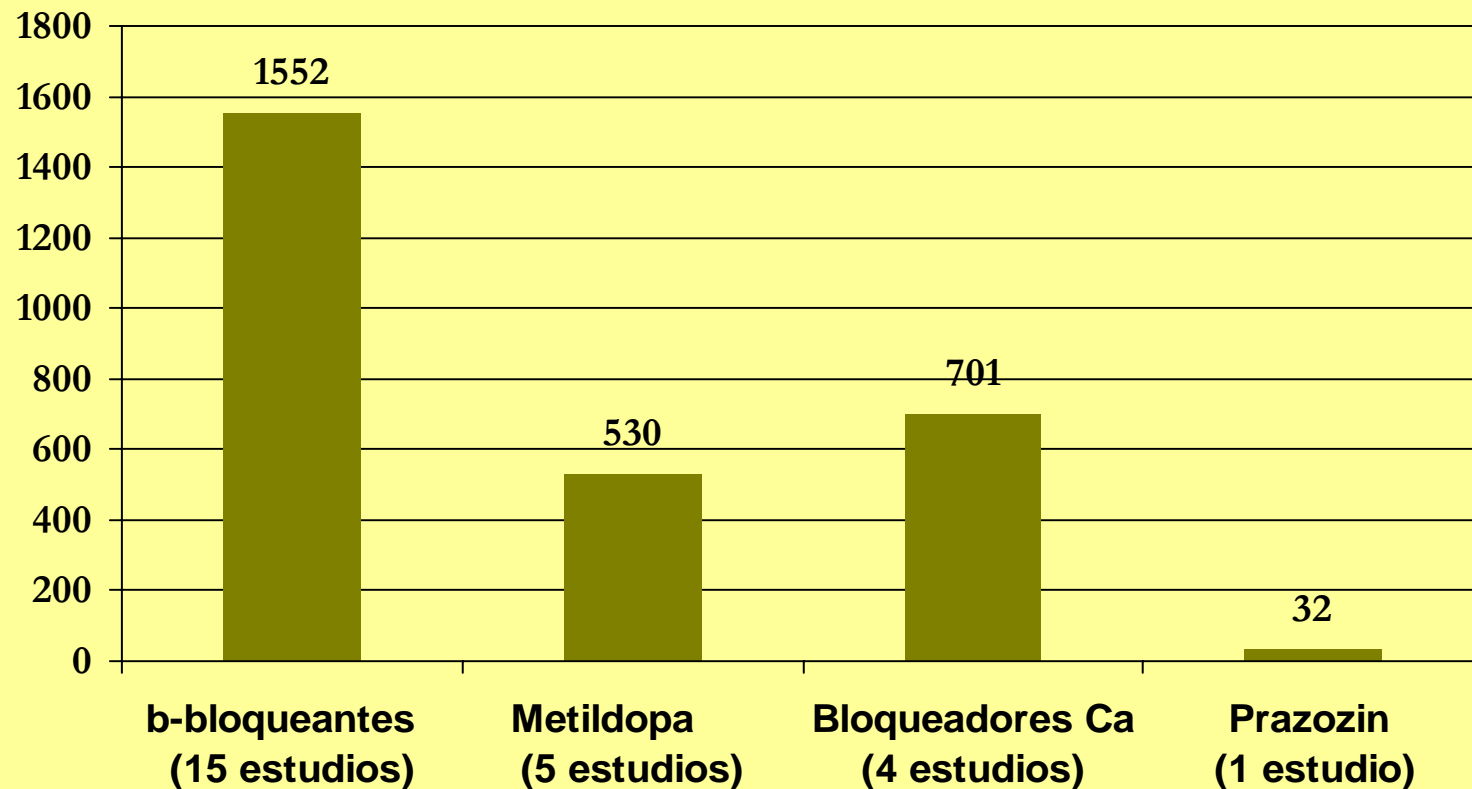
# PROTEINURIA AL INGRESO



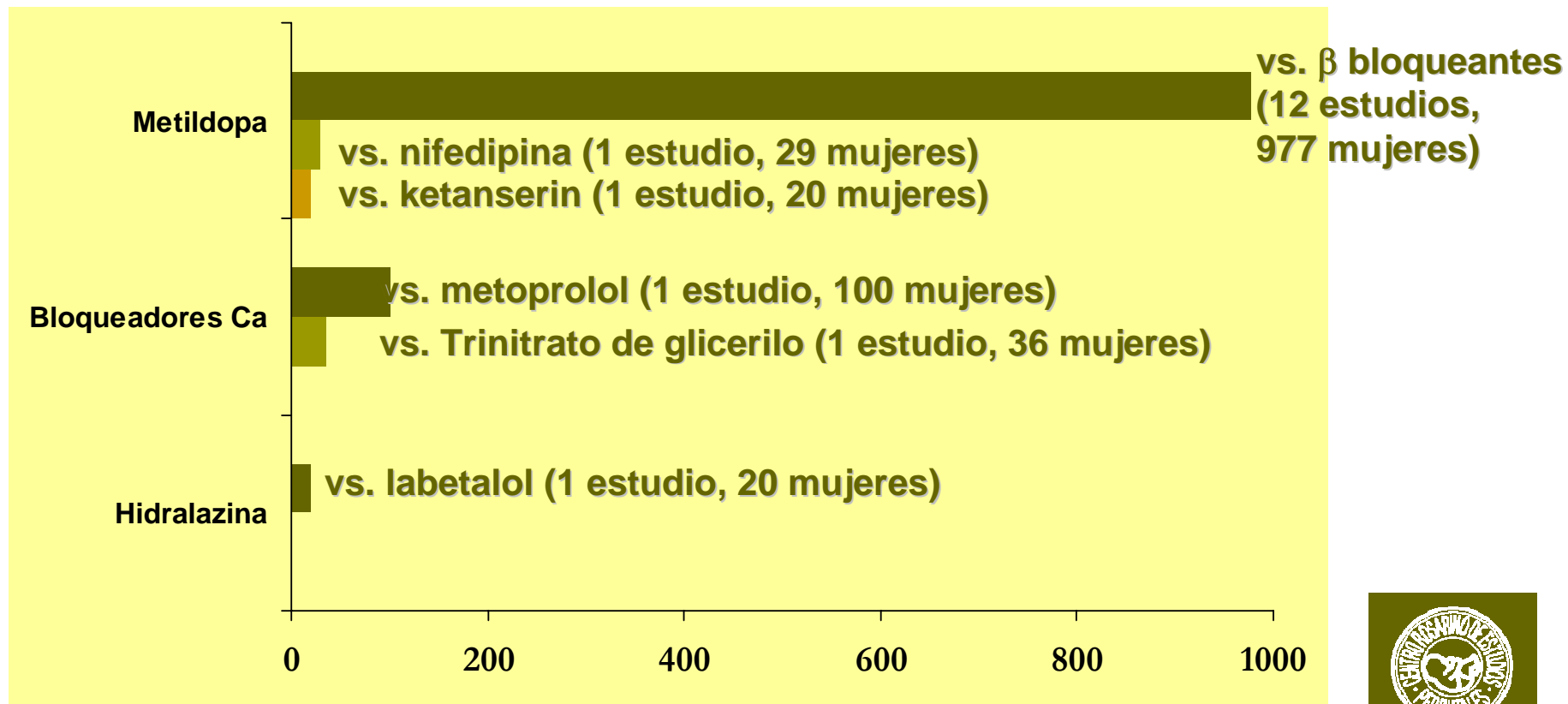
# EDAD GESTACIONAL AL INGRESO



# Cualquier anti-HT vs. nada / placebo (24 estudios, 2915 mujeres)



# Regímenes alternativos de drogas (17 estudios, 1182 mujeres)



# INTERVENCIONES

- ❑ **Alfa agonistas**
  - metildopa
- ❑ **Bloqueadores Ca**
  - isradipina
  - nicardipina
  - nifedipina
- ❑ **Vasodilatadores**
  - hidralazina
  - prazosin
- ❑ **Beta bloqueantes**
  - acebutolol
  - atenolol
  - labetalol
  - mepindolol
  - metoprolol
  - pindolol
  - propranolol
- ❑ **Ketanserín**
- ❑ **Trinitrato de Glicerilo**



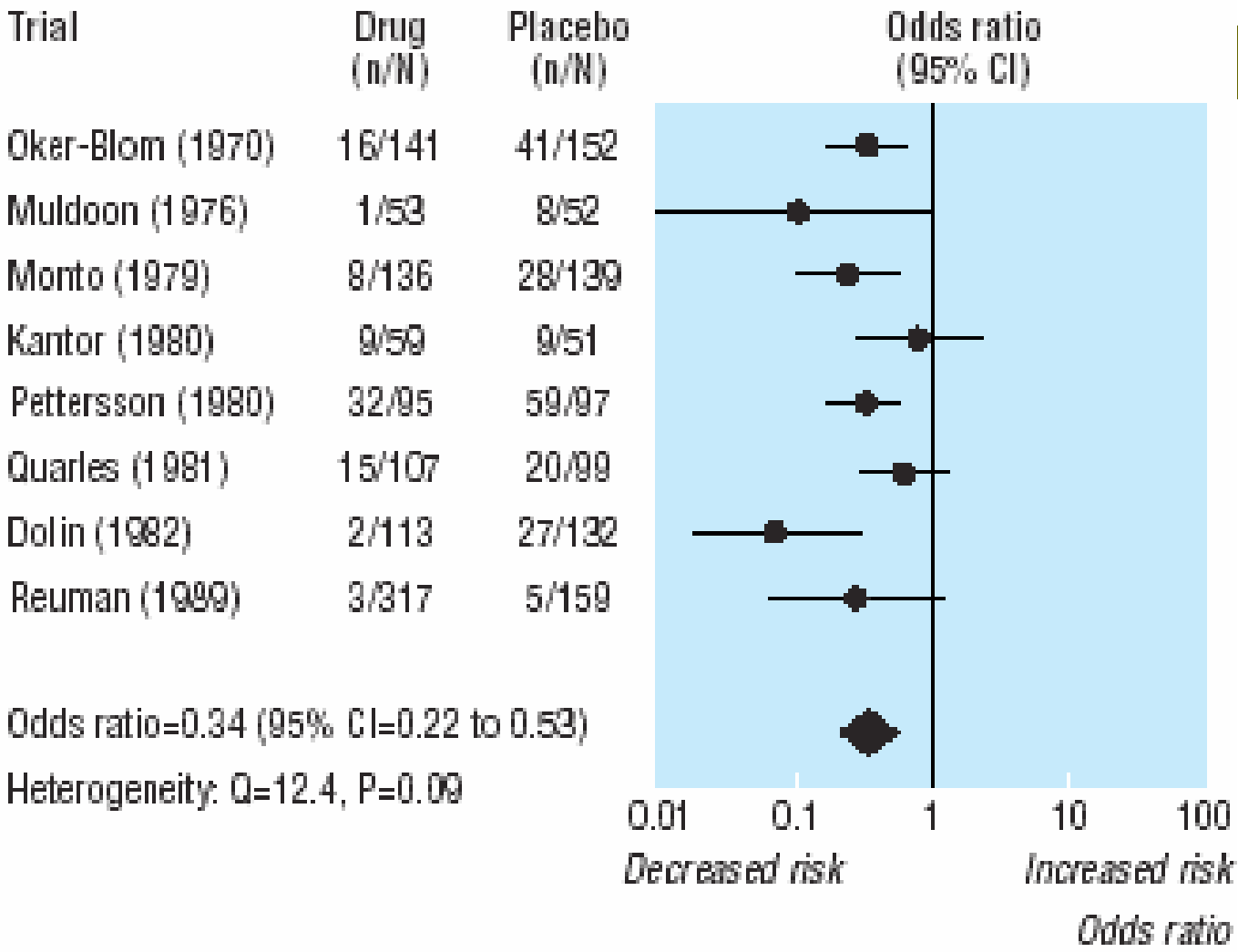


Fig 1 Eight trials of amantadine for prevention of influenza.<sup>11</sup>  
Outcome is cases of influenza. Summary odds ratios calculated with random effects method

**Higgins J, Thompson S, Deeks J et al.**  
**BMJ 2003;327:557-560**



**Table 1** Heterogeneity statistics for examples of meta-analyses from the literature. Meta-analyses were conducted using either *meta* or *metan* in STATA<sup>15</sup>

Topic	Outcome/analysis	Effect measure	No of studies	Heterogeneity test			<i>I</i> <sup>2</sup> (95% uncertainty interval)*
				<i>I</i> <sup>2</sup>	df	P	
Tamoxifen for breast cancer <sup>16</sup>	Mortality	Peto odds ratio	55	55.9	54	0.40	3 (0 to 28)
Streptokinase after myocardial infarction <sup>17</sup>	Mortality	Odds ratio	33	39.5	32	0.17	19 (0 to 48)
Selective serotonin reuptake inhibitors for depression <sup>13</sup>	Drop-out	Odds ratio	135	179.9	134	0.005	26 (7 to 40)
Magnesium for acute myocardial infarction <sup>18</sup>	Death	Odds ratio	16	40.2	15	0.0004	63 (30 to 78)
Magnetic fields and leukaemia <sup>19</sup>	All studies	Odds ratio	6	15.9	5	0.007	69 (26 to 87)
Amantadine <sup>11</sup>	Prevention of influenza	Odds ratio	8	12.44	7	0.09	44 (0 to 75)

df=degrees of freedom.

\*Values of *I*<sup>2</sup> are percentages. 95% uncertainty intervals are calculated as proposed by Higgins and Thompson.<sup>14</sup>

**Higgins J, Thompson S, Deeks J et al.  
BMJ 2003;327:557-560**



Table 2 More advanced applications of  $I^2$  for assessing heterogeneity in three published meta-analyses. Meta-analyses were conducted with either *meta* or *metan* in STATA<sup>15</sup>

Topic	Outcome/analysis	Effect measure	No of studies	Heterogeneity test			$I^2$ (95% uncertainty intervals)*
				$I^2$	df	P	
Magnetic fields and leukaemia <sup>19</sup>	All studies	Odds ratio	6	15.9	5	0.007	69 (26 to 87)
	High quality	Odds ratio	3	2.4	2	0.31	17 (0 to 91)
	Low quality	Odds ratio	3	9.4	2	0.009	79 (32 to 94)
Human albumin for critically ill <sup>20</sup>	Death	Risk ratio	24†	15.3	23	0.88	0 (0 to 17)
	Death	Risk difference	30	36.7	29	0.15	21 (0 to 50)
Tamoxifen to prevent recurrence of breast cancer <sup>17</sup>	All studies	Peto odds ratio	55	108.2	54	0.00002	50 (32 to 63)
	Total within groups‡	Peto odds ratio	—	59.9	52	0.21	13 (0 to 39)
	Between groups‡	Peto odds ratio	3 groups	48.3	2	<0.00001	96 (91 to 98)

df=degrees of freedom.

\*Values of  $I^2$  are percentages. 95% uncertainty intervals are calculated as proposed by Higgins and Thompson.<sup>14</sup>

†Studies with no events in either treatment group do not contribute to this analysis.

‡Subgroup defined by duration of tamoxifen treatment.

Higgins J, Thompson S, Deeks J et al.  
BMJ 2003;327:557-560



# FUNNEL PLOTS

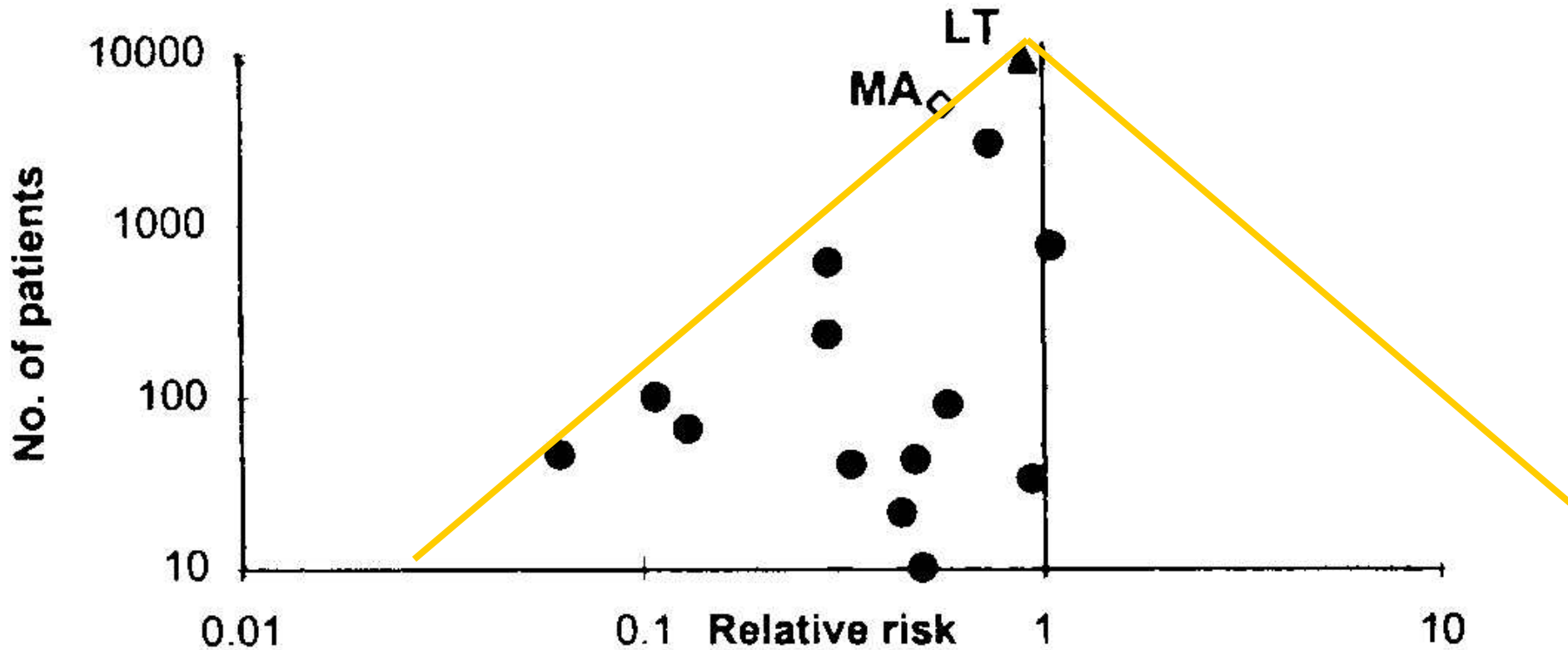
- Light, Pillemer. Summing up. The science of reviewing research. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1984.
- Egger, Davey Smith. Misleading meta-análisis. Lessons from “an effective, safe, simple” intervention that wasn’t. BMJ 1995; 310:752-4.

# FUNNEL PLOTS

- Egger, Davey Smith, Schneider et al. BMJ 1997; 629-34.
- Villar, Piaggio, Carroli et al. Factors affecting the comparability of meta-analyses and largest trials results in perinatology. J Clin Epidemiol 1997; 50:997-1002.

# FUNNEL PLOTS

Pre-eclampsia and antiplatelets agents in pregnancy



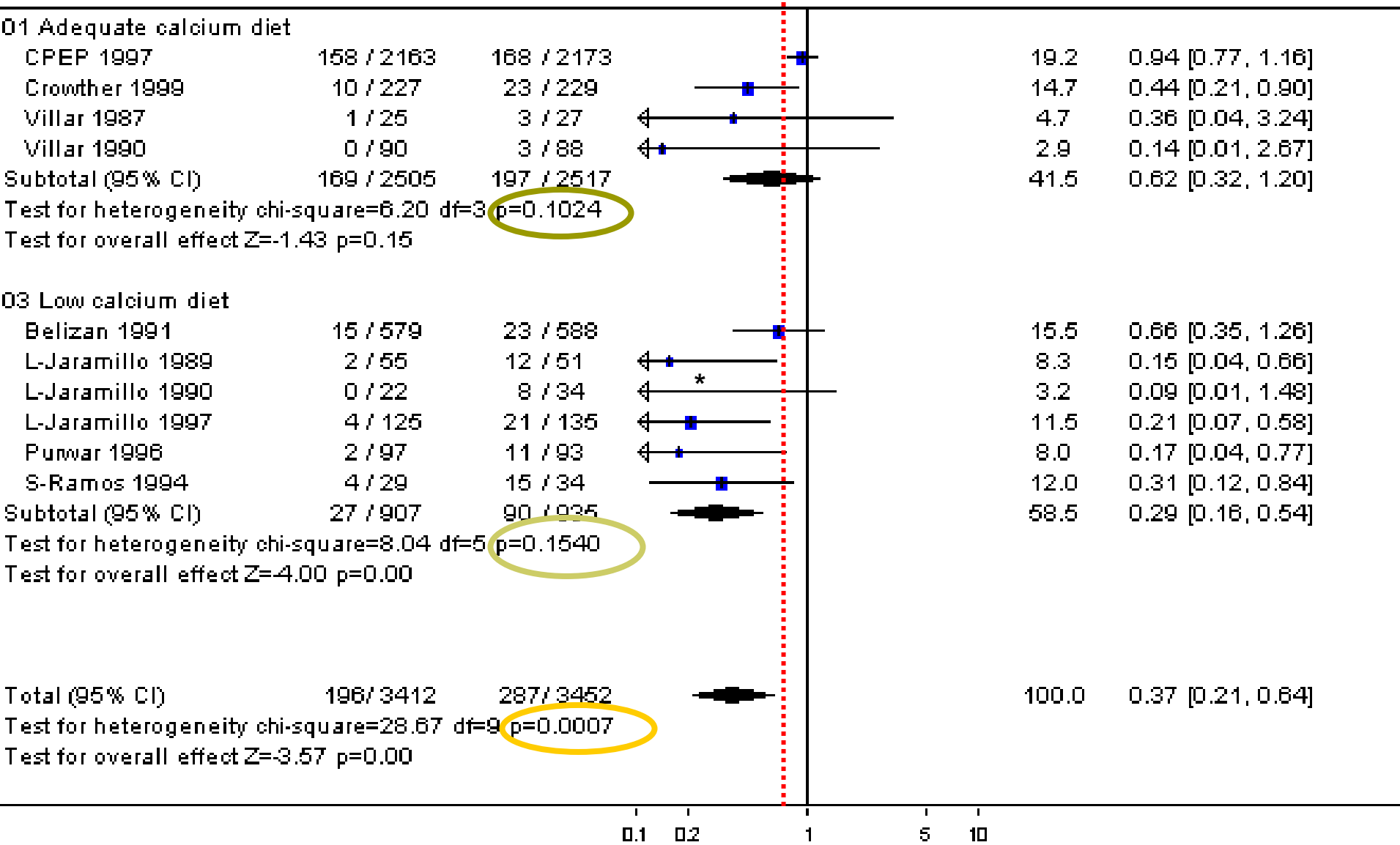
# ASIMETRÍA FUNNEL PLOTS (Heterogeneidad)

- Revistas líderes 38%
- Biblioteca Cochrane 13%

Egger, Davey Smith, Schneider et al  
BMJ 1997; 315:629-34

Review: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems  
 Comparison: 02 Routine calcium supplementation in pregnancy by baseline dietary calcium  
 Outcome: 02 Pre-eclampsia

Study	Treatment	Control	Relative Risk (Random) 95% CI	Weight %	Relative Risk (Random) 95% CI
-------	-----------	---------	-------------------------------	----------	-------------------------------



# PROFILAXIS DE HETEROGENEIDAD

## □ Biológico

- Todas aquellas variables que previamente se suponen o han demostrado influencia en la efectividad de una intervención

## □ Metodológico

- Todas aquellas circunstancias metodológicas que puedan diferenciar calidad de los estudios

# TRATAMIENTO DE HETEROGENEIDAD

## □ **Biológico**

Estratificar por variables (Post-hoc)

## □ **Metodológico**

Estratificar por calidad (Post-hoc)

## □ **Estadístico**

Modelo de efectos aleatorios (RR; OR) ?

comparado con

Modelo de efectos fijos (RR; OR)

# TRATAMIENTO DE HETEROGENEIDAD

“Nuestra conclusión empírica es que pueden existir efectos opuestos si usamos el modelo de efectos aleatorios en el MA de ICA’s mostrando heterogeneidad:

- Efectos de mayor magnitud de los tratamientos en el estimador común
- Intervalos de confianza más amplios”

**Villar J, Mackey ME, Carroli G et al.  
Statist Med 2001;20: 3635-47**



# APLICACION DE LOS RESULTADOS

- ❑ Los sujetos a tratar, cuan diferentes son de los participantes en los estudios?
- ❑ La intervención es factible en mi ámbito?
- ❑ Se tuvieron en cuenta todos los resultados clínicamente relevantes?
- ❑ Los beneficios superan el daño?

# PROBLEMAS

- ❑ Estudio retrospectivo
- ❑ Poblaciones e intervenciones diferentes
- ❑ Sesgo de publicación

## ACUERDO ENTRE META-ANALISIS E ICA GRANDE (Dirección del efecto)

<b>Autores</b>	<b>N</b>	<b>Acuerdo</b>
<b>Villar, Carroli y Belizán. Lancet 1995; 345 : 772-6</b>	<b>30</b>	<b>80%</b>
<b>Capelleri, Ioannidis, Schmid y col. JAMA 1996; 276: 1332-8</b>	<b>79</b>	<b>80%</b>
<b>LeLorier, Gregorie, Benhaddad y col. N Engl J Med. 1997; 337:536-42</b>	<b>19</b>	<b>80%</b>

**“El objetivo primario del meta-análisis podría ser lograr un mejor y más completo entendimiento de las fuentes de disparidad entre las ICA’s y examinar heterogeneidad, y no el mero hecho del cálculo de un estimador puntual de resumen”**

**Greenland S  
Am J Epidemiol 1994;140: 290-296**



[www.crep.com.ar](http://www.crep.com.ar)

[crep@crep.com.ar](mailto:crep@crep.com.ar)



