

# Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Javier Mariani  
[javier.a.mariani@gmail.com](mailto:javier.a.mariani@gmail.com)

Hospital de Alta Complejidad El Cruce  
 Fundación Huésped  
 CEECS – FCEyN



1

## *Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

### Dinámica

Introducción teórica a las RS y MA.

Ejercicio de búsqueda de evidencia.

Presentación de software para la realización de MA y realización de ejercicios prácticos.

2

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

Las revisiones sistemáticas (y el meta-análisis) surgen de la necesidad de resumir información de manera insesgada.

Esta necesidad y la búsqueda de una solución no es novedosa:

**REPORT ON CERTAIN ENTERIC FEVER  
INOCULATION STATISTICS.**  
PROVIDED BY LIEUTENANT-COLONEL R. J. S. SIMPSON, C.M.G.,  
R.A.M.C.  
By KARL PEARSON, F.R.S.,  
Professor of Applied Mathematics, University College, London.  
BMJ. 1904;3:1243-46.

THE statistics in question were of two classes : (A) Incidence (B) Mortality Statistics. Under each of these headings the data belonged to two groups : (i) Indian experience; (ii) South African War experience. These two experiences were of a somewhat different character. That for India covered apparently the European army, of whatever branch and wherever distributed ; that for South Africa was given partly by locality, partly by column, and partly by special hospital. Thus the Indian and South African experiences seem hardly comparable. Many of the groups in the South African experience are far too small to allow of any definite opinion being formed at all, having regard to the size of the probable error involved. Accordingly, it was needful to group them into larger series. Even thus the material appears to be so heterogeneous, and the results so irregular, that it must be doubtful how much weight is to be attributed to the different results.

3

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

En 1976 aparece el término meta-análisis en investigación en educación.

### Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research<sup>1</sup>

GENE V GLASS  
*Laboratory of Educational Research  
University of Colorado*  
Educ Researcher. 1976;10:3-8.

4

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

**Others are advancing the practice of secondary analysis. My major interest currently is in what we have come to call—not for want of a less pretentious name—the meta-analysis of research. The term is a bit grand, but it is precise, and apt, and in the spirit of “meta-mathematics,” “meta-psychology,” and “meta-evaluation.” Meta-analysis refers to the analysis of analy-**

Se lo menciona como un análisis de los análisis de resultados.

ses. I use it to refer to the statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings. It connotes a rigorous alternative to the casual, narrative discussions of research studies which typify our attempts to make sense of the rapidly expanding research literature.

The need for the meta-analysis of research is clear. The literature on dozens of topics in education is growing at an astounding rate. In five years time, researchers can produce literally hundreds of studies on IQ and creativity, or impulsive vs. reflective cognitive styles, or any other topic.

5

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

En medicina su utilización es posterior, tras la evidencia que se acumula sobre la eficacia de la aspirina en la prevención secundaria del IAM.

#### A Randomized Controlled Trial of Acetyl Salicylic Acid in the Secondary Prevention of Mortality from Myocardial Infarction

P. C. ELWOOD, A. L. COCHRANE, M. L. BURR, P. M. SWEETNAM, G. WILLIAMS, E. WELSBY, S. J. HUGHES, R. RENTON

*British Medical Journal*, 1974, 1, 436-440

#### Summary

The results of a randomized controlled trial of a single daily dose of acetyl salicylic acid (aspirin) in the prevention of re-infarction in 1,239 men who had had a recent myocardial

infarct were statistically inconclusive. Nevertheless, they showed a reduction in total mortality of 12% at six months and 25% at twelve months after admission to the trial. Further trials are urgently required to establish whether or not this effect is real.

6

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## Introducción

Tras varios estudios clínicos aleatorizados, no había resultados concluyentes.

Drugs 28: 1-5 (1984)  
 0012-6667/84/0700-0001/\$02.50/0  
 © ADIS Press Limited  
 All rights reserved.

## Aspirin in the Prevention of Myocardial Infarction Current Status

*P.C. Elwood*

MRC Epidemiology Unit (South Wales), Cardiff

7

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## Introducción

**Table I.** Total mortality in 6 randomised controlled trials of aspirin

| Trial                      | Aspirin         |        | Placebo |        | Relative risk of death |             |
|----------------------------|-----------------|--------|---------|--------|------------------------|-------------|
|                            | no. of patients | events | no. (%) | events | no. (%)                |             |
|                            |                 | no.    |         | no.    |                        |             |
| Elwood et al. (1974)       | 615             | 49     | (8.0)   | 624    | 67                     | (10.7) 0.75 |
| CDP (1976) <sup>a</sup>    | 758             | 44     | (5.8)   | 771    | 64                     | (8.3) 0.70  |
| Breddin et al. (1979)      | 317             | 27     | (8.5)   | 309    | 32                     | (10.4) 0.82 |
| Elwood and Sweetnam (1979) | 832             | 102    | (12.3)  | 850    | 126                    | (14.8) 0.83 |
| AMIS (1980) <sup>b</sup>   | 2267            | 246    | (10.9)  | 2257   | 219                    | (9.7) 1.12  |
| PARIS (1980) <sup>c</sup>  | 810             | 85     | (10.5)  | 406    | 52                     | (12.8) 0.82 |

8

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## Introducción

**Table II.** Events (total mortality plus reinfarctions) in the 6 trials

| Trial                      | Aspirin         |        |        | Placebo         |        |        | Relative risk of an event |
|----------------------------|-----------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|---------------------------|
|                            | no. of patients | events |        | no. of patients | events |        |                           |
|                            |                 | no.    | (%)    |                 | no.    | (%)    |                           |
| Elwood et al. (1974)       | 615             | 61     | (9.9)  | 624             | 82     | (13.1) | 0.75                      |
| CDP (1976)                 | 758             | 69     | (9.1)  | 771             | 93     | (12.1) | 0.75                      |
| Breddin et al. (1979)      | 317             | 43     | (13.6) | 309             | 53     | (17.2) | 0.79                      |
| Elwood and Sweetnam (1979) | 832             | 133    | (16.0) | 850             | 189    | (22.2) | 0.72                      |
| AMIS (1980)                | 2267            | 361    | (15.9) | 2257            | 368    | (16.3) | 0.98                      |
| PARIS (1980)               | 810             | 130    | (16.0) | 406             | 85     | (20.9) | 0.77                      |

9

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## Introducción

pirin. This imbalance must be allowed for in evaluating the results, particularly as the trial in which this occurred was the largest. When this is done (Canner, 1983; Peto, 1980) there is a significant reduction in total deaths of at least 10% ( $p < 0.05$ ) and the effect on cardiovascular mortality is slightly larger and more convincing ( $p < 0.01$ ). There is also a much larger beneficial effect of aspirin on non-fatal infarctions, equivalent to a reduction of over 20% ( $p < 0.0001$ ). The total effect of aspirin is equivalent to a reduction of over 20% in all major events (deaths plus non-fatal infarctions).

10

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

#### Aspirin after Myocardial Infarction

It is not surprising that the newborn Society Clinical Trials chose to devote the final plenary session of its May meeting in Philadelphia to independent reviews of the randomised trials of aspirin after myocardial infarction (MI). After all, even though the Society for Clinical Trials stands

Reliable information, therefore, can be expected only when the results of all six trials are viewed together, especially since there is no statistically significant heterogeneity in the magnitudes of the benefits reported in the six separate trials. Of course, patients in one trial must never be compared *directly* with patients in other trials. However, within one single trial it is possible to compare the number of deaths observed (O) among the aspirin-takers with the number that would have been expected (E) if, among each prognostic category of patients entered into that trial, the probability of death was unaffected by aspirin. For exam-

Peto R. Lancet. 1980;1(8179):1172-3.

11

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

En los 80' comienzan a aparecer las primeras revisiones sistemáticas.

#### Beta Blockade During and After Myocardial Infarction: An Overview of the Randomized Trials

Salim Yusuf, Richard Peto, John Lewis, Rory Collins, and Peter Sleight

Prog Cardiovasc Dis. 1985;27:335-71.

12

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

En los 80' comienzan a aparecer las primeras revisiones sistemáticas.

| Late Mortality                                 |                                  |                    |       |                    |       |                 |       |           |
|--|----------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|-----------------|-------|-----------|
|  | Survivors§                       |                    |       |                    |       |                 |       |           |
| 2.1  | Barber <sup>58</sup> (2 y)       | 33/207             | (16%) | 38/213             | (18%) | 0.9             | -2.0  | 14.8 NS   |
| 2.2  | Yusuf <sup>60</sup>              | 1/11               | (9%)  | 1/11               | (9%)  | 1.0             | 0.0   | 0.5 NS    |
| 2.3  | Wilcox 1 <sup>57</sup> (1 y)     | 28/251             | (11%) | 12/122             | (10%) | 1.1             | +1.1  | 7.9 NS    |
| 2.4  | Wilcox 2 <sup>58</sup> (6 wk)    | 8/151              | (5%)  | 6/154              | (4%)  | 1.4             | +1.1  | 3.4 NS    |
| 2.5  | CPRG <sup>59</sup> (8 wk)        | 6/174              | (3%)  | 3/134              | (2%)  | 1.5             | +0.9  | 2.2 NS    |
| 4.1  | Andersen <sup>83</sup> (1 y)     | 32/209             | (15%) | 40/218             | (18%) | 0.8             | -3.2  | 15.0 NS   |
| 4.2  | Salathia <sup>86a</sup> (1 y)    | 27/391             | (7%)  | 43/364             | (12%) | 0.6             | -9.3  | 15.9 0.02 |
| 4.3  | Hjalmarson <sup>87</sup> (13 wk) | 22/680             | (3%)  | 39/674             | (6%)  | 0.6             | -8.6  | 14.6 0.02 |
| Subtotal: Late mortality in early-entry trials |                                  |                    |       |                    |       |                 |       |           |
|  |                                  | 157/2,074 (7.6%) ‡ |       | 182/1,860 (9.8%) ‡ |       | Not calculated‡ | -20.1 | 74.1 <.1  |

También comienzan los grupos colaborativos para realizar RS de ECR (ATT).

13

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

A mediados de los 80' se perfeccionan los métodos analíticos.

### Meta-Analysis in Clinical Trials\*

Rebecca DerSimonian and Nan Laird

Control Clin Trial. 1986;7:177-88.

**ABSTRACT:** This paper examines eight published reviews each reporting results from several related trials. Each review pools the results from the relevant trials in order to evaluate the efficacy of a certain treatment for a specified medical condition. These reviews lack consistent assessment of homogeneity of treatment effect before pooling. We discuss a random effects approach to combining evidence from a series of experiments comparing two treatments. This approach incorporates the heterogeneity of effects in the analysis of the overall treatment efficacy. The model can be extended to include relevant covariates which would reduce the heterogeneity and allow for more specific therapeutic recommendations. We suggest a simple noniterative procedure for characterizing the distribution of treatment effects in a series of studies.

14

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

En 1993 se creó la Colaboración Cochrane.



Cochrane Reviews 9303    Cochrane Protocols 2327    Trials 2191281    Editorials 153    Special Collections 23    Clinical Answers 3539    More ▾

**9303 Cochrane Reviews matching \* in All Text**

Cochrane Database of Systematic Reviews  
Issue 9 of 12, September 2024

Select all (9303)    Export selected citation(s)    Show all previews

Order by Publish Date - New To Old    Results per page 25 ▾

15

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción

Desde su introducción, la publicación de meta-análisis creció de manera sostenida

**PubMed** "systematic review"[title OR abstract] OR "metaanalysis"[title OR abstract]

Advanced Create alert Create RSS

Save Email Send to Sort by: Most recent

MY NCBI FILTERS 504,196 results Page

RESULTS BY YEAR

◀ ▶ Reset

▲ Unknown fields were ignored: [title OR abstract], [title OR abstract]  
[title OR abstract]

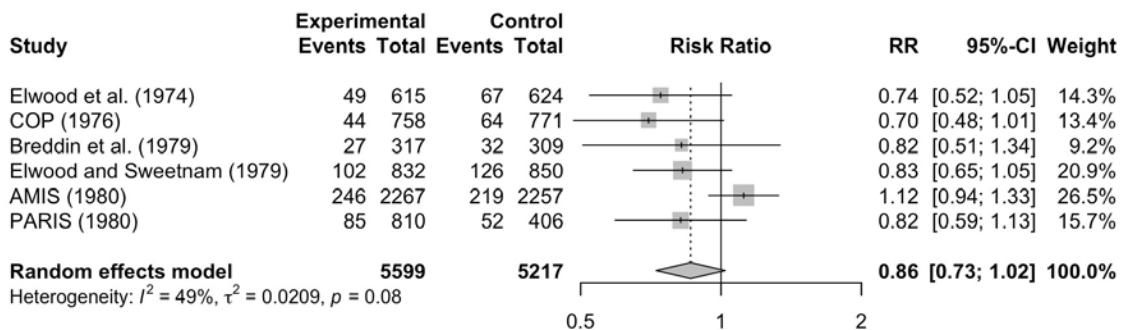
Efficacy of virtual reality and augmented reality in anatomical systematic review and meta-analysis.

1 Salimi S, Asgari Z, Mohammadnejad A, Teimazi A, Bakhtiari M. Anat Sci Educ. 2024 Sep 19. doi: 10.1002/ase.2501. Online ahead of print.

16

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Introducción



J.C. Elwood

MRC Epidemiology Unit (South Wales), Cardiff

17

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Definición

**Revisión sistemática:** es la respuesta a una pregunta claramente formulada que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación primaria, para recolectar y analizar datos de estos estudios, y presentar la síntesis de manera estructurada (y estandarizada).

**Meta-análisis:** es el uso de técnicas estadísticas en una **revisión sistemática** para integrar los resultados de los estudios incluidos.

18

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Definición****Elementos claves:**

- Objetivos claramente establecidos;
- Criterios de elegibilidad previamente definidos;
- Búsqueda sistemática de la información;
- Metodología explícita y reproducible;
- Evaluación de los sesgos;
- Presentación estandarizada (guías PRIMA y MOOSE).

19

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Pasos**

Toda revisión sistemática debería comenzar por un protocolo.

Los componentes del protocolo varían de acuerdo al diseño de la revisión  
 (estudios de intervención, observacionales, MA en red, etc)

Los componentes del protocolo varían de acuerdo al diseño de la revisión  
 (estudios de intervención, observacionales, MA en red, etc)

<https://www.equator-network.org>

20

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Pasos

 PRISMA 2020 Checklist

| Section and Topic       | Item # | Checklist item   | Location where item is reported |
|-------------------------|--------|--|---------------------------------|
| <b>TITLE</b>            |        |  |                                 |
| Title                   | 1      | Identify the report as a systematic review.  |                                 |
| <b>ABSTRACT</b>         |        |  |                                 |
| Abstract                | 2      | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.   |                                 |
| <b>INTRODUCTION</b>     |        |  |                                 |
| Rationale               | 3      | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.  |                                 |
| Objectives              | 4      | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.   |                                 |
| <b>METHODS</b>          |        |  |                                 |
| Eligibility criteria    | 5      | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.  |                                 |
| Information sources     | 6      | Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.  |                                 |
| Search strategy         | 7      | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.   |                                 |
| Selection process       | 8      | Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.                     |                                 |
| Data collection process | 9      | Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process. |                                 |
| Data items              | 10a    | List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.                        |                                 |

21

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Pasos

**Table.** A Proposed Reporting Checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies

M  
in  
A  
I

Donn  
Jesse  
Sally  
Ingrai  
G. Da

- Reporting of background should include
- Problem definition
  - Hypothesis statement
  - Description of study outcome(s)
  - Type of exposure or intervention used
  - Type of study designs used
  - Study population
- Reporting of search strategy should include
- Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)
  - Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords
  - Effort to include all available studies, including contact with authors
  - Databases and registries searched
  - Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)
  - Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)
  - List of citations located and those excluded, including justification
  - Method of addressing articles published in languages other than English
  - Method of handling abstracts and unpublished studies
  - Description of any contact with authors
- Reporting of methods should include

and  
arch  
rob-  
inta,  
dies

22

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

El título debe identificar la revisión sistemática



PRISMA 2020 Checklist

| Section and Topic | Item # | Checklist Item   |
|-------------------|--------|--|
| <b>TITLE</b>      |        |  |
| Title             | 1      | Identify the title and subtitle of the review in reference to the question being addressed and describe the primary question being addressed |
| <b>ABSTRACT</b>   |        |  |

- 2 Intraoperative MRI in pediatric epilepsy and neuro-oncology: a systematic review and meta-analysis.  
Cite Adegboyega G, Momin S, Gillespie CS, Jeelani NUO, Sudhakar S, Mankad K, Tisdall MM, Aquilina K, Toescu SM.  
Share J Neurosurg Pediatr. 2024 Sep 20:1-14. doi: 10.3171/2024.6.PEDS2414. Online ahead of print.  
PMID: 39303299  
The aim of this paper was to synthesize the available literature into a systematic review and meta-analysis to evaluate the evidence for iMRI in pediatric neurosurgery, with a particular focus on neuro-oncology and epilepsy surgery. ...RESULTS: Thirty- ...
- 3 One-Stage Versus Two-Stage Revision Surgery for Periprosthetic Hip Infection: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes.  
Cite Lamo-Espinosa JM, Mariscal G, Gómez-Álvarez J, Font-Vizcarra L, Del Pozo JL, San-Julián M. J Am Acad Orthop Surg. 2024 Sep 17. doi: 10.5435/JAAOS-D-24-00456. Online ahead of print.  
PMID: 39303283  
INTRODUCTION: The primary objective of this meta-analysis was to evaluate and compare the functional outcomes, postoperative reinfection rates, and complication rates in patients undergoing one-stage versus two-stage surgical revision for periprosthetic hip infectio ...
- 4 Safety of Rotavirus Vaccination in Infants That Were Exposed to Biologics In Utero: A Systematic Review.  
Cite Schell TL, Fass L, Hitchcock ME, Farraye FA, Hayney MS, Saha S, Caldera F. Inflamm Bowel Dis. 2024 Sep 20:izae220. doi: 10.1093/ibd/izae220. Online ahead of print.  
PMID: 39303214

que se trata de una

| Section and Topic | Item # | Checklist Item   | Location where item is reported |
|-------------------|--------|--|---------------------------------|
| <b>TITLE</b>      |        |  |                                 |
| Title             | 1      | Identify the title and subtitle of the review in reference to the question being addressed and describe the primary question being addressed |                                 |
| <b>ABSTRACT</b>   |        |  |                                 |

23

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Base racional - Introducción

Es la justificación para la realización de la revisión sistemática, tener en cuenta:

- Relevancia del tema;
- Perspectiva de la evidencia actual;
- Justificación de realizar un (nueva?) revisión.

24

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Protocolo****Objetivos**

Es la pregunta que aborda la revisión y debe incluir información sobre (**PICO**):

**P:** Población

**I:** Intervención

**C:** Comparador

**O:** Outcomes

No aplica a todos los diseños, en el caso de RS de estudios observacionales puede no haber intervención.

25

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Protocolo****Objetivos**

Wiley  
 Journal of Diabetes Research  
 Volume 2024, Article ID 9960656, 21 pages  
[://doi.org/10.1155/2024/9960656](https://doi.org/10.1155/2024/9960656)

**Glycemic Control  
 in Diabetes: An Updated  
 Systematic Review of Trials**

nephropathy in T2DM patients [25, 26]. Given the high incidence, prevalence, morbidity, and mortality of patients with T2DM, along with conflicting reports on the effect of vitamin D supplementation on blood sugar levels and the potential benefits of vitamin D in preventing complications associated with T2DM, this meta-analysis aims to determine the effect of vitamin D supplementation on the average indices of HbA1C, FBS, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), systolic blood pressure (SBP), and the overall vitamin D level in patients with T2DM. The findings of this meta-analysis have the potential to inform and update treatment and care guidelines related to T2DM.

26

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Criterios de elegibilidad

**Se deben declarar los criterios de inclusión/exclusión de los estudios:**

- Diseño que se van a considerar;
- Población de participantes (patologías o situaciones);
- Intervención/es de interés;
- Comparadores;
- Datos que deben estar disponibles para los análisis;
- Información adicional: fechas, idioma, contextos (LMICs).

27

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Hun  
http://

### Eligibility criteria

The inclusion criteria were as follows: (1) studies involving adult patients (i.e., age  $\geq 18$  years) who underwent general anesthesia for any type of surgery, (2) RCTs using remimazolam as the intervention and propofol as the control for maintaining general anesthesia, and (3) studies reporting at least one subjective outcome measure related to postoperative QoR, such as QoR-15 or QoR-40.

Systematic Reviews

R  
C  
b  
tc  
p

The exclusion criteria were as follows: (1) nonrandomized or observational studies; (2) studies involving pediatric patients, sedative procedures (e.g., colonoscopy), or regional anesthesia techniques; (3) studies not reporting any relevant outcome measures related to postoperative QoR; and (4) studies with duplicate publications or containing insufficient data for meta-analysis.

Open Access



covery  
fol-based  
rgical

28

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Protocolo****Identificación**

**Se debe explicitar la estrategia de identificación de los estudios:**

- Estrategia de búsqueda electrónica;
  - Bibliotecas
  - Términos de búsquedas
  - Restricciones
- Búsquedas complementarias (listas de referencias, referentes en el tema);
- Tamizaje inicial y aplicación de criterios de elegibilidad.

29

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Search strategies**

Hung et al. Systematic  
<https://doi.org/10.1136/medline-2024-00001>

Medline, Embase, Google Scholar, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) were searched from their inception until May 28, 2024 to identify RCTs comparing the effects of remimazolam and propofol on postoperative QoR in patients who underwent general anesthesia for any type of surgery.

Systematic Reviews

**RESEARCH**

Comparisons between total intravenous sedation and propofol-based surgical

The search strategy included the use of a combination of keywords and MeSH terms pertaining to remimazolam, propofol, surgery, and postoperative recovery. Specific search strings for one of the databases are presented in Supplemental Table 1. To capture all relevant studies, the reference lists of the selected studies and published meta-analyses comparing the differences between remimazolam and propofol were also manually reviewed. The search included all studies on humans, and no restrictions were imposed on publication date or language. Two reviewers independently evaluated the titles and abstracts of the retrieved records based on predefined

**Open Access**

recovery  
ofol-based  
urgical

30

## *Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

### Protocolo

#### Identificación

**Es un aspecto central en toda RS:**

- La fortaleza de las RS depende de la identificación de toda la evidencia;
- Debe ser reproducible;
- Debe ser exhaustiva.

31

## *Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

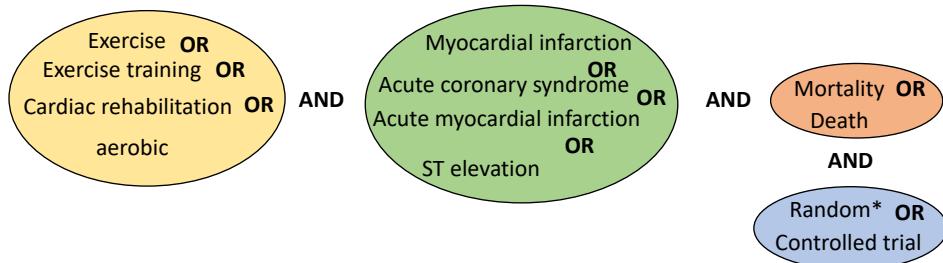
### Protocolo

#### Búsqueda

Estructurar la búsqueda teniendo en cuenta la pregunta de investigación

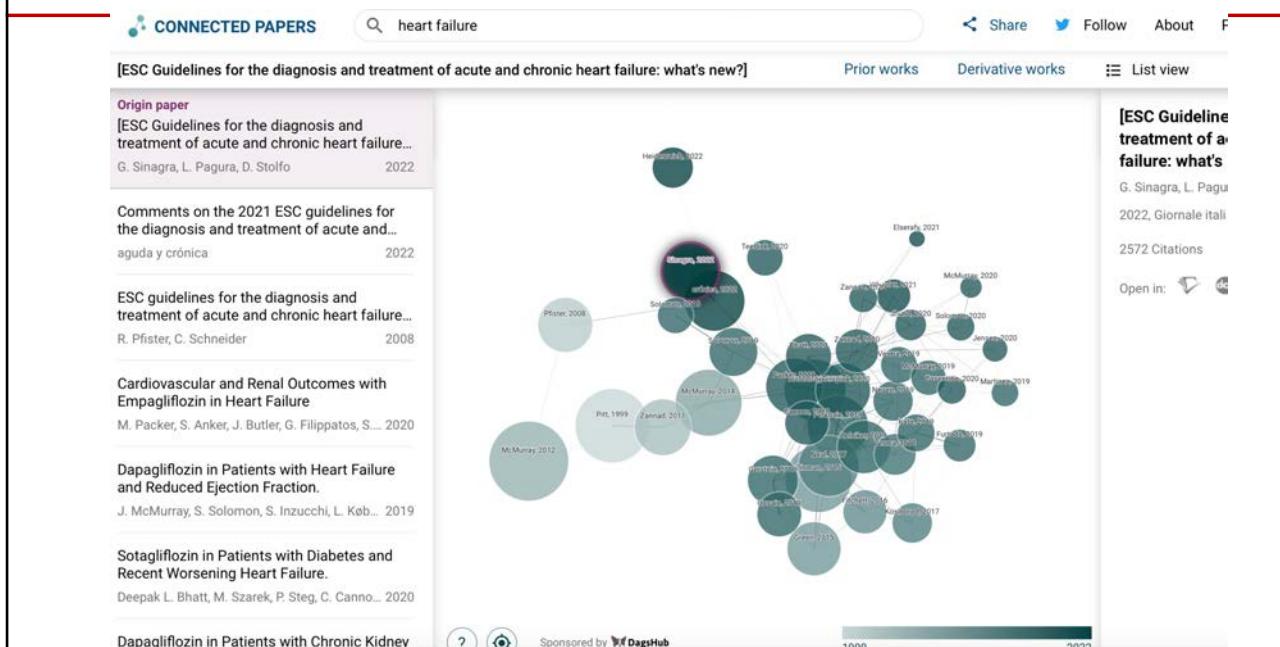
Se pueden usar MeSH o palabras claves.

Cuál es el efecto del ejercicio físico sobre la mortalidad en pacientes con Infarto?



32

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis



33

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

### Búsqueda

Cada búsqueda se puede luego importar a un gestor de citas para:

- Organizar los resultados.
- Eliminar los duplicados.
- Seleccionar los estudios que quedarán en la revisión (tamizaje y elegibilidad).

Para este proceso y para la evaluación de calidad se pueden utilizar plataformas que agilizan el proceso (<https://www.covidence.org> ; <https://www.rayyan.ai>)

34

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Eventos de interés

Son los **eventos (outcomes)** que se evalúan en los estudios:

- Se puede realizar MA de cualquier estimador.

En el caso de MA de estudios observaciones, el “evento de interés” puede ser la incidencia de una enfermedad o la performance diagnóstica de un método.

Se debe aclarar si se definen de alguna manera en particular (puede explicar diferencias entre distintas RS).

35

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Eventos de interés

##### Outcome definition

The primary outcome of this meta-analysis was the QoR score on postoperative day (POD) 1. QoR score is a validated, patient-reported outcome measure that evaluates the quality of postoperative recovery across multiple domains, including physical comfort, emotional state, physical independence, psychological support, and pain. Higher QoR scores indicate better postoperative recovery. For studies reporting QoR scores using different scales (e.g., QoR-15, QoR-40), the standardized mean difference (SMD) was calculated to facilitate comparison across studies. The SMD expresses the size of the intervention effect in each study relative to the variability observed in that study, allowing for the comparison and pooling of results from studies that used different QoR scales.

The secondary outcomes included QoR scores on PODs 2–3, QoR dimensions (e.g., physical comfort, emotional state, physical independence, psychological support, and pain), time to loss of consciousness (LOC), time to recovery of consciousness (ROC), time to extubation, emergence agitation, length of postanesthesia care unit (PACU) stay, PONV, and rescue analgesia requirement in the PACU or ward.

36

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Protocolo****Evaluación de la calidad de los estudios**

Se realiza para evaluar del riesgo de sesgos de la información contenida en la RS.

Una RS con información de calidad (bajo riesgo de sesgo) es concluyente (y viceversa).

Por lo general hay una mezcla de estudios de distinta calidad.

Los estudios observacionales (y las RS que los incluyen) tienen mayor riesgos de sesgos.

37

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Protocolo****Evaluación de la calidad de los estudios**

**R** After the screening, the quality assessment of the selected studies was done using Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) [28]. The RoB 2 tool evaluates the risk of bias in five domains, including the randomization process, deviations from intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported result. For each domain, the study was rated as low, high, or unclear risk of bias. By using the RoB 2 tool, the authors were able to assess the quality of the selected studies and ensure that the study findings were reliable and accurate.

Wiley  
Journal of Diabetes Research  
2024, Article ID 9960656, 21 pages  
[doi.org/10.1155/2024/9960656](https://doi.org/10.1155/2024/9960656)

**cemic Control  
tes: An Updated  
Trials**

38

19

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

 Risk of bias tools

- >Welcome
- RoB 2 tool
- ROBINS-I tool
- ROBINS-E tool
- ROB-ME tool
- robvis (visualization tool)**



[Go to robvis tool](#)

*robvis* is a web app designed to for visualizing risk-of-bias assessments performed as part of a systematic review.

The tool creates:

|         | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------|----|----|----|----|----|---------|
| Study 1 | +  | +  | +  | +  | +  | +       |
| Study 2 | -  | +  | +  | +  | +  | +       |

<https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>

39

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Evaluación de la calidad de los estudios

El **instrumento de evaluación** depende del diseño de los estudios:

Ensayos clínicos aleatorizados:

- RoB 2
- Puntaje de Jadad

Estudios observacionales de intervención o de exposición:

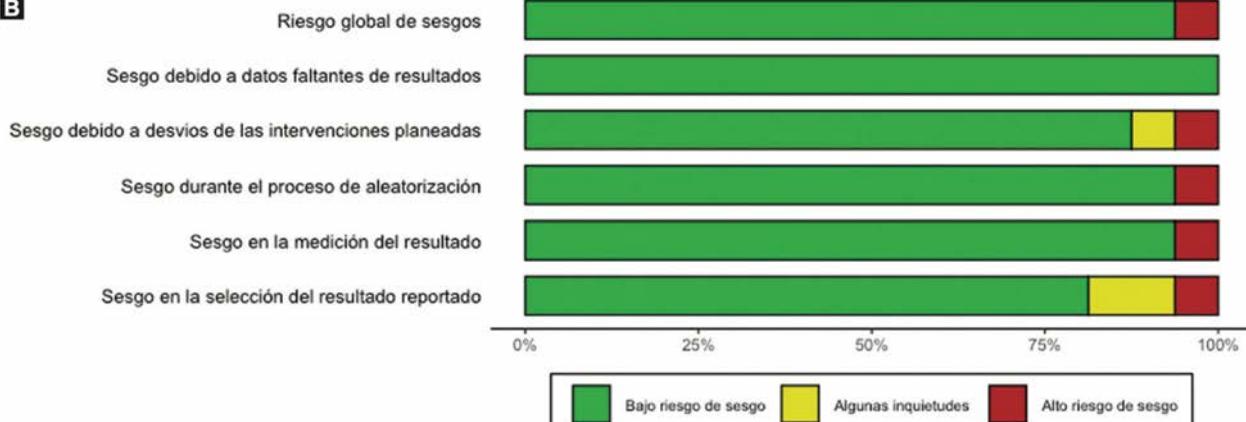
- ROBINS-I / ROBINS-E
- Puntaje de Newcastle-Otawa

40

### Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

**A**

|                            | Dominios de Riesgo de sesgo |    |    |    |    |        |
|----------------------------|-----------------------------|----|----|----|----|--------|
|                            | D1                          | D2 | D3 | D4 | D5 | Global |
| Belyavskiy E. et al (2020) | +                           | -  | +  | +  | +  | +      |
| Amin A. et al (2012)       | +                           | +  | +  | +  | -  | +      |
| Guazzi M et al (2007)      | +                           | +  | +  | +  | +  | +      |

**INVESTIGACIÓN ORIGINAL****B**

41

### Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

## Protocolo

### Extracción de los datos

- Los datos se obtienen de los estudios primarios (*papers, abstracts*).
- De cada estudio se obtiene toda la información que se resumirá:
  - Del estudio;
  - De participantes;
  - De intervención/exposición;
  - De resultados.

42

Re

**Dichotomous outcome**

|   | Description as stated in report/paper |                |                |                | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |
|---|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---|
| Comparison  |                                       |                |                |                |   |
| Outcome   |                                       |                |                |                |   |
| Subgroup  |                                       |                |                |                |   |
| Time point<br>(specify from start or end of intervention) |                                       |                |                |                |   |
| Results   | Intervention                          |                | Comparison     |                |   |
|   | No. with event                        | Total in group | No. with event | Total in group |   |
|   |                                       |                |                |                |   |

43

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Protocolo****Extracción de los datos**

| ID                 | Author | Year   | crit_inclusion | interv      | control | disenio | edad | hombres | n_interv | n_plac | muerte_interv | muerte_plac | hf_i |
|--------------------|--------|--|----------------|-------------|---------|---------|------|---------|----------|--------|---------------|-------------|------|
| 1 Amin A et al     | 2012   | IC sistólica (FEV1 por ecocardiografía) Sildenafil     | placebo        | doble ciego | 50,95   | 73,5    | 53   | 53      |          |        | 0             | 0           | 2    |
| 2 Belyavskiy E et  | 2020   | IC estable en CF II-III de la NYHA Sildenafil          | Control        | abierto     | 71      | 48      | 30   | 20      |          |        |               |             |      |
| 4 Guazzi M et al   | 2011   | IC estable (ausencia de cambios Sildenafil             | placebo        | doble ciego | 60,48   | 100     | 23   | 22      | 0        | 0      |               |             |      |
| 5 Guazzi M et al   | 2011   | FEV1 ≥ 50%. Tratamiento estable Sildenafil             | placebo        | doble ciego | 70      | 79,54   | 22   | 22      | 0        | 0      |               |             |      |
| 6 Guazzi M et al   | 2012   | IC estable (no hubo eventos cardíacos Sildenafil       | placebo        | doble ciego | 67      | 100     | 16   | 16      | 0        | 0      |               |             |      |
| 7 Hoendermis E     | 2015   | IC sintomática en CF II – IV de la Sildenafil          | placebo        | doble ciego | 74      | 29      | 26   | 26      | 1        | 1      |               |             |      |
| 8 Ibrahim MH et    | 2014   | IC crónica estable durante al menos 6 meses Sildenafil | Control        | abierto     |         | 65      | 20   | 20      | 0        | 0      |               |             |      |
| 11 Lewis G et al   | 2007   | IC crónica en CF II – IV de la NYHA Sildenafil         | placebo        | doble ciego | 58      | 85      | 17   | 17      | 0        | 0      |               |             |      |
| 12 Liu L et al     | 2016   | IC con FEV1 ≥ 40% y CF II-IV y PA Sildenafil           | placebo        | doble ciego | 74      | 29      | 26   | 26      |          |        |               |             |      |
| 13 Bermejo J et a  | 2017   | PAP ≥ 30mmHg por cateterismo Sildenafil                | placebo        | doble ciego | 71,46   | 23,04   | 104  | 96      | 3        | 2      |               |             |      |
| 15 Redfield M et   | 2013   | IC con CF II-IV. 1 de los siguientes: Sildenafil       | placebo        | doble ciego | 69,3    | 52      | 113  | 103     | 3        | 0      |               |             |      |
| 17 Cooper TJ et a  | 2022   | FEV1 ≤ 40%. CF II-III. 6MWT <47' Sildenafil            | placebo        | doble ciego | 68      | 84      | 45   | 24      | 4        | 0      |               |             |      |
| 18 Behling A et al | 2008   | IC crónica con FEV1 ≤ 40% en TM Sildenafil             | placebo        | doble ciego | 48      | 68      | 11   | 11      | 0        | 1      |               |             |      |
| 19 Kim et al       | 2015   | IC crónica con CF II-IV. FEV1 ≤ 40% Udenafil           | placebo        | doble ciego | 63,6    | 68,3    | 21   | 20      | 0        | 0      |               |             |      |
| 20 Guazzi M et al  | 2007   | IC estable en CF II/III de la NYHA Sildenafil          | placebo        | doble ciego | 61,5    | 100     | 23   | 23      | 0        | 0      |               |             |      |
| 21 Andersen M et   | 2013   | IAM reciente, disfunción diastólica Sildenafil         | placebo        | doble ciego | 62,5    | 87,1    | 35   | 35      | 0        | 0      |               |             |      |

44

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Protocolo****Extracción de los datos**

El diseño del formulario se debe adaptar a la RS.

Es importante que se recolecte la misma información de cada estudio y que se pruebe el formulario ANTES de usarlo.

Todos los usuarios deben entender lo mismo y el formulario se completo (pero no agotador).

45

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Protocolo****Extracción de los datos****Data collection**

Data extraction was independently conducted by two reviewers using a standardized form. Detailed information was collected from each study, including study characteristics (i.e., first author, publication year, design, sample size, and country), participant demographics (i.e., age, sex, body mass index [BMI], physical status, surgical

type, surgical duration), and specifics of interventions and comparisons (i.e., dosing and administration of remimazolam and propofol). Outcomes such as QoR scores for PODs 1 and 2–3, other QoR dimensions, time to LOC, time to ROC, time to extubation, emergence agitation, length of PACU stay, PONV, and rescue analgesia requirement in the PACU or ward were also recorded.

Discrepancies between the reviewers were resolved by consensus, and study authors were contacted for any missing or unclear data. If the data remained unattainable, studies were excluded from specific analyses.

46

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Plan de análisis

Se debe declarar a priori (es posible hacerlo).

• Debe incluir:

- Análisis primario (tipo de datos, categóricos – continuos);
- Modelo meta-analítico;
- Medidas de efecto/asociación;
- Análisis de heterogeneidad/inconsistencia;
- Evaluación del sesgo de publicación;
- Análisis de sensibilidad.

47

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Protocolo

#### Plan de análisis

##### Statistical analysis

The statistical analysis for our meta-analysis was conducted using Cochrane Review Manager (RevMan, version 5.4). The SMD or mean difference (MD) with 95% confidence intervals (CIs) for continuous outcomes and the risk ratio (RR) with 95% CIs for categorical outcomes were calculated. For studies that reported continuous outcomes as medians with interquartile ranges (IQRs), we converted these values to means and standard deviations (SDs) to facilitate the meta-analysis. The conversion was performed using the method described by Wan et al. [28]. A random-effects model was used in all analyses to address variability both within and between studies.

Heterogeneity was evaluated using the  $I^2$  statistic, considering an  $I^2$  value above 75% as indicative of substantial heterogeneity. In cases of significant heterogeneity in the primary outcome (i.e., QoR scores on POD 1), subgroup analyses were conducted to identify potential sources based on the surgical duration (i.e., < 60 min vs. > 60 min) or the type of outcome measurement (i.e., QoR-15 and QoR-40). Publication bias was assessed using funnel plots when more than 10 studies or datasets were available for a given outcome. Sensitivity analyses were conducted to evaluate the robustness of the meta-analysis results. First, we sequentially excluded individual studies to assess the influence of each study on the pooled effect estimates. Second, we re-ran the analyses after removing studies deemed to have a high risk of bias to evaluate the impact of study quality on the results.

Meta-regression analyses were conducted to explore the potential influence of the duration of surgery or remimazolam dose on the primary outcome (i.e., QoR scores on POD 1). Remimazolam dosage or surgi-

48

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

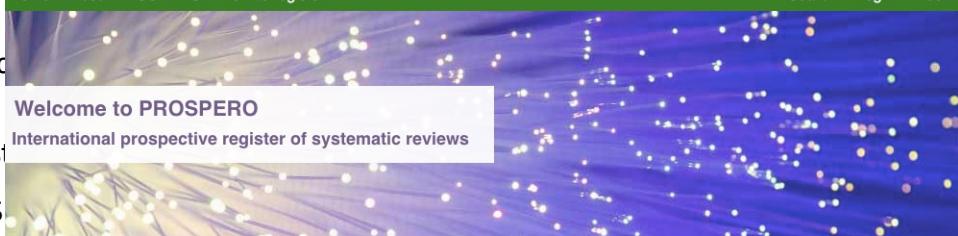
### PROSPERO

International prospective register of systematic reviews



[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [How to register](#)

[Search](#) | [Log in](#) | [Join](#)



### Welcome to PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

Regis

PROS

### Register a review

Registering a review is quick and easy. Just follow these simple steps to register your review in PROSPERO

[Register your review now](#)

### Search PROSPERO

Search for PROSPERO registrations by entering words in the record or the registration number below

Go

[Accessing and completing the registration form](#)

49

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis



[Print](#) | [PDF](#)

### Comparative Effects of Remimazolam and Propofol on Postoperative Recovery Quality in Surgical Patients Under General Anesthesia: A Meta-Analysis

Kuo-Chuan Hung, I-Wen Chen, Chia-Li Kao

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

#### Citation

Kuo-Chuan Hung, I-Wen Chen, Chia-Li Kao. Comparative Effects of Remimazolam and Propofol on Postoperative Recovery Quality in Surgical Patients Under General Anesthesia: A Meta-Analysis. PROSPERO 2024 CRD42024551877 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42024551877](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42024551877)

#### Review question

Does the use of remimazolam improve the quality of recovery compared to propofol?

#### Searches

A thorough search of the literature was carried out to gather randomized controlled trials (RCTs) comparing the

50

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Ejercicio**

- Vamos a realizar un ejercicio con la base de datos “sesgo.xlsx”
- Abra la sintaxis “Curso\_GAB.R”, importe la base de datos a R, luego:
  - Realice un gráfico de semáforo.
  - Realice un gráfico de resumen de los sesgos.

51

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

52

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos**

Es la síntesis estadística de resultados de estudios expresados en eventos dicotómicos:

- Muerte;
- Eventos combinados;
- Eventos adversos.

53

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos**

La extracción de estos datos se realiza a partir del texto o tablas de los estudios primarios, aunque a veces se requiere extraerlos a partir de figuras.

En caso de eventos distintos de la muerte, la definición puede variar entre los estudios (dengue grave, infarto).

| Estudios | Año pub. | N interv. | Ev. Interv. | N Control | Ev. Control |
|----------|----------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|          |          |           |             |           |             |
|          |          |           |             |           |             |

54

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

**NO COMENZAR LA REVISIÓN POR ACÁ!!!!!!**

Se debe seleccionar la **medida de asociación** que se utilizará:

**Riesgo Relativo:** multiplicación del riesgo que ocurre con la intervención experimental.

**Odds Ratio:** multiplicación del odds del evento en los expuestos a la intervención.

**Diferencia de riesgo:** diferencia entre los riesgos en no expuestos y expuestos.

55

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos categóricos****Medidas de asociación**

**Riesgo Relativo:** medida más natural de expresar los resultados, no informa sobre el impacto del efecto.

**Odds Ratio:** en general exagera el efecto de la intervención (no es un RR).

**Diferencia de riesgo:** medida de impacto, muy útil en la toma de decisiones. Es sensible a los cambios en el riesgo basal.

56

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

El MA es un promedio ponderado de los estimadores de efecto de cada estudio.

**Se trata de un proceso de 2 pasos:**

1. Se describe el efecto de la intervención observado en cada estudio (OR, RR o DR);
2. Se calcula un **estimado agrupado** o “sumario” de la intervención, que es un promedio ponderado de los efectos en los estudios individuales.

57

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

$$\text{Promedio ponderado} = \frac{\text{suma de los pesos*efecto estimado}}{\text{suma de pesos}} = \frac{\sum W_i Y_i}{\sum W_i}$$

$Y_i$  es el efecto de la intervención en el estudio  $i$ ,  $W_i$  es el peso dado al estudio  $i$ , y la suma es entre todos los estudios. Note que si todos los pesos son iguales, el promedio ponderado es igual al efecto medio (promedio sin ponderar) de la intervención. El peso refleja la cantidad de información de cada estudio.

58

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

El MA es un promedio ponderado de los estimadores de efecto de cada estudio.

**Se trata de un proceso de 2 pasos:**

1. Se describe el efecto de la intervención observado en cada estudio (OR, RR o DR);
2. Se calcula un **estimado agrupado** o “sumario” de la intervención, que es un promedio ponderado de los efectos en los estudios individuales.

59

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

La combinación de los estimadores del efecto puede incorporar el supuesto de que los estudios no están estimando el mismo **efecto** sino **efectos** que tienen una distribución entre los estudios (efectos aleatorios).

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{\left( \sum_{i=1}^k w_i T_i \right)^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Para esto se suma un segundo término de error (variabilidad entre estudios).

60

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

El peso refleja la cantidad de información que aporta cada estudio al resultado final, es por ello que los estudios de mayores dimensiones (con ES y varianzas más pequeñas del efecto) tienen mayor peso en el resultado final.

$$ES(\lnrr) = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{f1}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{f2}}}$$

61

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

| Author               | Year | Jadad | AE_pufa | AE_control | n_pufa | n_control | subset |
|----------------------|------|-------|---------|------------|--------|-----------|--------|
| Farquharson et al.   | 2011 | 5     | 36      | 47         | 97     | 97        | 1      |
| CalAú et al.         | 2005 | 4     | 12      | 27         | 79     | 81        | 1      |
| Sorice et al.        | 2011 | 1     | 11      | 24         | 96     | 105       | 1      |
| Heidarsdottir et al. | 2010 | 3     | 45      | 46         | 83     | 85        | 1      |
| Sandesara et al.     | 2012 | 4     | 36      | 40         | 120    | 123       | 1      |

$$RR: (36 / 97) / (47 / 97) = 0.3711 / 0.4845 = 0.766 - \log RR = -0.2666$$

$$\text{Peso} = \sqrt{\frac{1}{36} + \frac{1}{97} + \frac{1}{47} + \frac{1}{97}} = ES(\log RR) = 0.16863 \quad \text{Var} = 0.028436$$

$$\text{Peso} = 1/\text{varianza} = 35.16691$$

62

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

| Estudio      | RR    | logRR  | peso    | Peso*logRR |
|--------------|-------|--------|---------|------------|
| 1            | 0.766 | -0.267 | 35.167  | -9.377     |
| 2            | 0.456 | -0.786 | 10.486  | -8.241     |
| 3            | 0.501 | -0.691 | 8.878   | -6.131     |
| 4            | 1.002 | 0.002  | 49.632  | 0.091      |
| 5            | 0.923 | -0.081 | 27.537  | -2.221     |
| <b>Total</b> |       |        | 131.700 | -25.879    |

**RR ponderado = -25.879 / 131.700 = -0.196 (logRR) = Exp = 0.822 (RR)**

63

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Análisis**

| RR                        | 95%-CI | %W(fixed) |
|---------------------------|--------|-----------|
| 1 0.7660 [0.5504; 1.0660] | 26.7   |           |
| 2 0.4557 [0.2488; 0.8347] | 8.0    |           |
| 3 0.5013 [0.2597; 0.9678] | 6.7    |           |
| 4 1.0018 [0.7585; 1.3232] | 37.7   |           |
| 5 0.9225 [0.6350; 1.3402] | 20.9   |           |

Number of studies combined: k = 5

| RR                 | 95%-CI                  | z     | p-value |
|--------------------|-------------------------|-------|---------|
| Fixed effect model | 0.8216 [0.6926; 0.9746] | -2.26 | 0.0241  |

**RR ponderado = -25.879 / 131.700 = -0.196 (logRR) = Exp = 0.822 (RR)**

64

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis**

**OR de Peto:** Utiliza un método aproximado para calcular el logOR y pesos diferentes.

Es una suma de “O-E”.

Funciona bien con efectos de la intervención pequeños (OR cercanos a 1), con eventos poco comunes y cuando los estudios son balanceados (muchas condiciones, la mayoría de las veces no recomendado).

No es necesario corregir ante cero eventos.

65

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis**

**Inversa de la varianza:** el método ejemplificado. El peso de cada estudio depende de la varianza dentro de cada estudio en escala logarítmica.

**Mantel-Haenszel:** es el método por defecto en R y en RevMan. Es útil cuando los datos son escasos (en número de eventos o tamaño de los estudios). El esquema de ponderación varía de acuerdo a la medida de asociación utilizada.

66

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis**

**Efectos aleatorios (random effects model):** incorpora el supuesto de que los estudios están estimando efectos diferentes de la intervención.

Los pesos de los estudios se ajustan de acuerdo a la variación entre los efectos de cada estudio.

Los intervalos de confianza son más amplios cuando hay algún grado de heterogeneidad.

67

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis**

La variabilidad entre los estudios ( $T^2$  o  $Tau^2$ ) se suma a la variabilidad dentro de los estudios en el cálculo del peso (cuando no hay variabilidad, los pesos coinciden).

Es la varianza de los resultados de los estudios (entre estudios).

Incorporar la heterogeneidad entre los estudios en el análisis **NO** implica resolverla, aún puede ser inapropiado el meta-análisis y es necesario explorar las causas.

68

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis****Modelos fijos versus aleatorios (*fixed versus random*)****Supuestos:**

- Fijos:** el efecto de la intervención es el mismo en cada estudio (en tamaño y dirección) y las diferencias observadas son por azar.
- Aleatorios:** los efectos que se estiman no son idénticos sino que tienen una distribución. El centro de la distribución es el efecto promedio y la amplitud describe el grado de variabilidad.

69

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis****Modelos fijos versus aleatorios (*fixed versus random*)**

Cuando hay heterogeneidad, el modelo aleatorio es más conservador.

Cuando los efectos dependen del tamaño del estudio (sesgo de publicación) el modelo de efectos aleatorios exacerba los efectos (son diferentes los estimadores centrales del efecto).

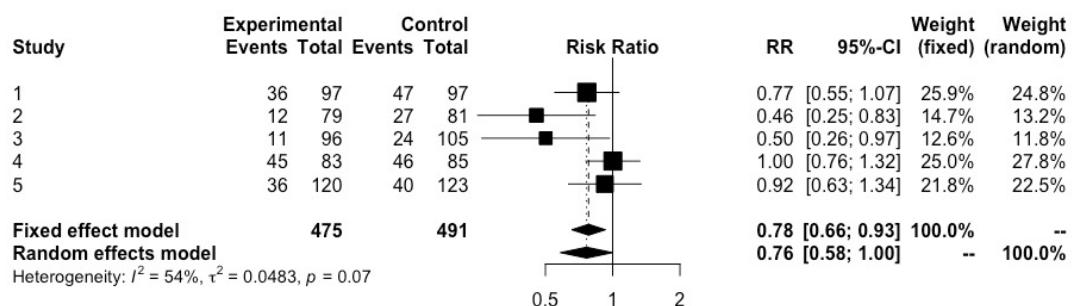
70

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos categóricos

#### Métodos de análisis

##### Modelos fijos versus aleatorios (*fixed versus random*)



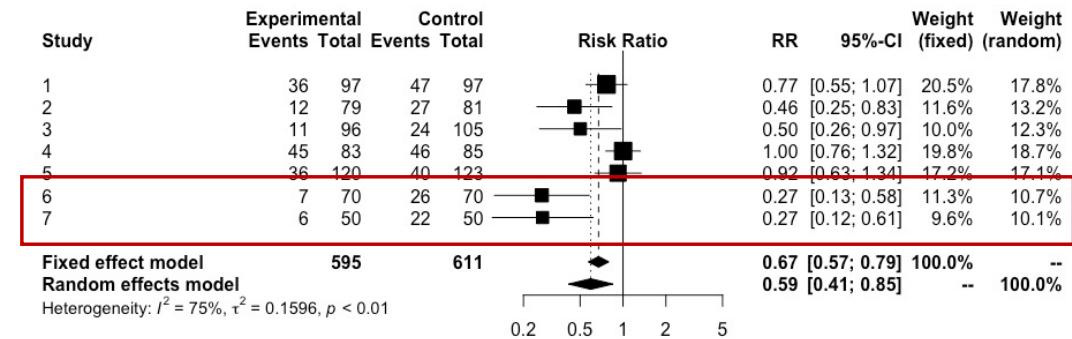
71

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos categóricos

#### Métodos de análisis

##### Modelos fijos versus aleatorios (*fixed versus random*)



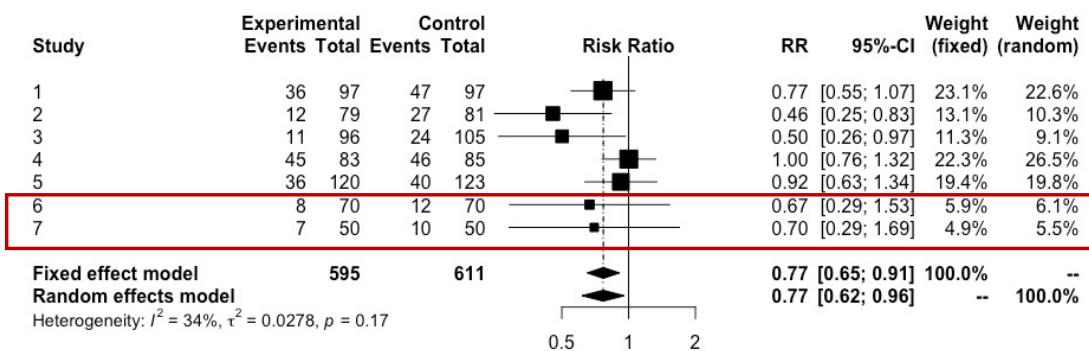
72

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos categóricos

#### Métodos de análisis

##### Modelos fijos versus aleatorios (*fixed versus random*)



73

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos categóricos

#### Métodos de análisis

##### Celdas con 0

En los estudios con celdas con 0 (no hay evento en uno de los grupos), el estimador del efecto es 0 ( $0/n / x/n = 0$ ).

##### Dos posibilidades:

- Excluir esos estudios de los cálculos de los efectos para los puntos finales sin eventos.
- Agregarle un valor a cada celda para neutralizar un efecto pero incluir la información (reduce la varianza total).

74

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Métodos de análisis****Celdas con 0**

Por defecto, R hace lo segundo (suma 0.5, se puede cambiar el valor con “incr”).

Es una suerte de corrección de continuidad.

Es recomendable realizar esta corrección para utilizar toda información disponible.

75

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos categóricos****Ejercicio**

Importe la base de datos “aas\_elwood.xlsx” a R.

Siguiendo la sintaxis realizaremos un MA de datos binomiales.

Realice un MA con otro punto final o con la base de datos “bb\_iam.xlsx” y modifique los forestplots.

76

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

77

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos continuos**

Se utilizan para datos reportados como números continuos, escalas e incluso cuentas con grandes números de eventos.

La agrupación de estos datos permite la estimación más precisa de los efectos sobre la medida de interés.

Es frecuente que este tipo de análisis se haga en un meta-análisis con puntos finales binomiales además de continuos.

78

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Meta-análisis de datos continuos****Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para tratar la insuficiencia cardiaca: revisión sistemática y meta-análisis aleatorizado**

*Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of heart failure: systematic review and randomized controlled trial meta-analysis*

Ramiro Monzón-Herrera<sup>1</sup>, Federico Listorti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Alta Complejidad en R

El criterio de valoración final primario fue la muerte por todas las causas. Los criterios de valoración finales secundarios incluyeron las hospitalizaciones por IC y las diferencias en la presión sistólica pulmonar (PSP, en mmHg), en la presión media de la arteria pulmonar (PAPm, en mmHg), en las resistencias pulmonares (RP, en dinas-s/cm<sup>5</sup>), en la distancia cubierta en la prueba de la caminata de 6 minutos (en metros), en la calidad de vida y en el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> máximo, en ml/kg/min). Además, se evaluó la ocurrencia de efectos adversos (cefaleas y enrojecimiento facial).

79

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis****Meta-análisis de datos continuos**

El reporte de puntos finales puede no ser uniforme: las unidades de medición (mg/dL) y las escalas suelen variar entre estudios (dolor).

Para homogeneizar las unidades es necesario transformar los datos a unidades comunes (considerar la revista donde se va a enviar).

Los datos pueden estar reportados en forma gráfica, y se deben derivar los datos de los gráficos.

80

### *Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

| Author                     | Year | n_interv | n_control | psp_interv | ds_interv | psp_control | ds_control |
|----------------------------|------|----------|-----------|------------|-----------|-------------|------------|
| Amin A et al               | 2012 | 53       | 53        |            |           |             |            |
| Belyavskiy E et al         | 2020 | 30       | 20        | 41,6       | 10,3      | 56,4        | 12,4       |
| Guazzi M et al             | 2011 | 23       | 22        | 24         | 3         | 37,9        | 4          |
| Guazzi M et al             | 2011 | 22       | 20        | 28         | 3,7       | 55,6        | 5,5        |
| Guazzi M et al             | 2012 | 16       | 16        |            |           |             |            |
| Hoendermis ES et al        | 2015 | 21       | 22        | 46,33      | 12,55     | 45,66       | 12,67      |
| Ibral                      |      |          |           |            |           |             |            |
| Lewi                       |      |          |           |            |           |             |            |
| Liu L                      |      |          |           |            |           |             |            |
| Berr                       |      |          |           |            |           |             |            |
| Redl                       |      |          |           |            |           |             |            |
| Cooper TJ et al (SilHF)    | 2022 | 37       | 24        | 41         | 13        | 45          | 15         |
| Behling A et al            | 2008 | 11       | 9         | 38         | 10        | 65          | 20         |
| Kim et al                  | 2015 | 18       | 17        | 32         | 7         | 38          | 12         |
| Guazzi M et al             | 2007 | 23       | 23        | 23,9       | 3,1       | 33,7        | 3,1        |
| Andersen M et al (SIDAMII) | 2013 | 35       | 35        | 26         | 6         | 28          | 6          |

81

### *Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

## Meta-análisis de datos continuos

### Medidas de asociación

**Diferencias medias ponderadas** (weighted mean differences): es la diferencia absoluta entre las medias de cada grupo. Estima cuánto cambia la medida de resultado como consecuencia de la intervención.

Se puede utilizar cuando todos los estudios miden el outcome de interés en la misma escala.

82

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos continuos****Medidas de asociación**

**Diferencias medias estandarizadas** (standardized mean differences): se utiliza cuando los estudios miden el mismo outcome, pero lo hacen de maneras diferentes (con distintas escalas).

Al estandarizar se uniforma la escala y se puede combinar.

La **DMS** expresa el efecto de la intervención en cada estudio en términos de desvíos estándar.

83

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos continuos****Medidas de asociación**

$$\text{Diferencia media estandarizada} = \frac{\text{Diferencia de medias}}{\text{DS del resultado}}$$

Los estudios que tengan una diferencia de medias que sea de la misma proporción respecto a su variabilidad tendrán la misma DMS independientemente de su escala de medida.

84

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos continuos

#### Medidas de asociación

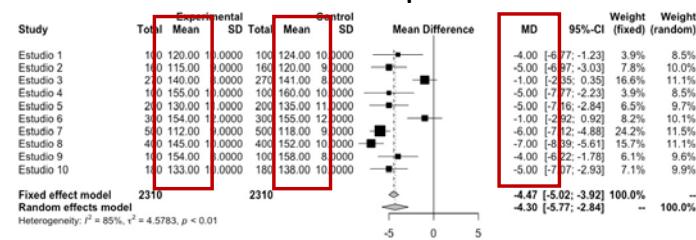
La interpretación de la DMS puede ser algo compleja: unidades de desvíos estándar y NO unidades del outcome en cualquier estudio (se puede volver a transformar a nivel del estudio individual).

85

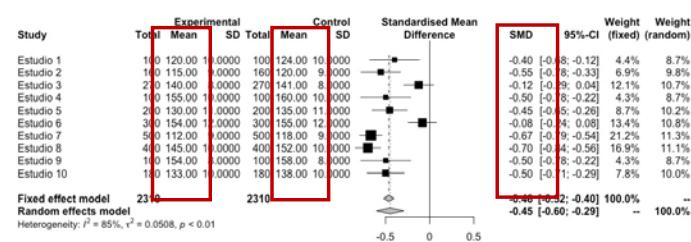
## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos continuos

#### Diferencias medias ponderadas



#### Diferencias medias estandarizadas



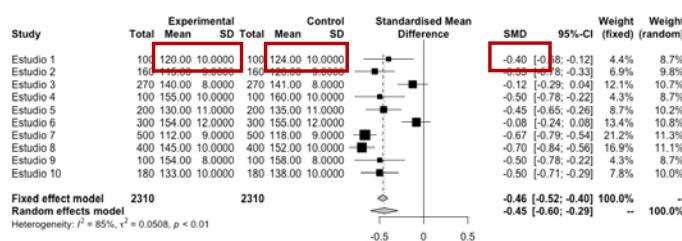
86

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos continuos

#### Medidas de asociación

##### Diferencias medias estandarizadas



$$\text{Estudio 1} = 120 - 124 = -4$$

$$\text{DMS} = -4/10 = -0.40$$

87

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Meta-análisis de datos continuos

#### Análisis

El MA es un promedio ponderado de los estimadores de efecto de cada estudio.

##### Se trata de un proceso de 2 pasos:

1. Se describe el efecto de la intervención observado en cada estudio (mediante DMP o DMS);
2. Se calcula un **estimado agrupado** o “sumario” de la intervención, que es un promedio ponderado de los efectos en los estudios individuales.

88

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos continuos****Análisis**

Al igual que para el MA de datos binomiales, se debe decidir si se utilizará un modelos de efectos fijos o aleatorios (los supuestos y los criterios para decidirlo son los mismos).

Ante la duda, el modelo de efectos aleatorios, es usualmente correcto.

89

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Meta-análisis de datos continuos****Análisis**

Al igual que para el MA de datos binomiales, se debe decidir si se utilizará un modelos de efectos fijos o aleatorios (los supuestos y los criterios para decidirlo son los mismos).

Ante la duda, el modelo de efectos aleatorios, es usualmente correcto.

90

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Meta-análisis de datos continuos****Ejercicio**

Importe la base de datos “sildenafil.xlsx” a R.

Siguiendo la sintaxis realizaremos un MA de datos continuos.

Realice un MA con otro punto final y modifique los forestplots.

91

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

92

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## **Heterogeneidad**

Se refiere a diferencias en los resultados entre estudios en el meta-análisis.

Algún grado de variabilidad entre los estudios es esperable.

Se podrían identificar tres tipos de heterogeneidad:

- Metodológica:** diferencias en el diseño y el control de los sesgos.
- Clínica:** diferencias entre los pacientes, intervenciones comparadas.
- Estadística:** variación entre los efectos, es una consecuencia de los otros dos tipos. Las diferencias entre los estudios es mayor que la esperada por el azar.

Diversidad

93

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## **Heterogeneidad**

La **diversidad clínica** puede inducir heterogeneidad en los casos en que el efecto de la intervención dependa de factores que varían entre los estudios:

- Características de los pacientes:** modificadores de efecto.
- Características de la intervención:** dosis, esquema, técnica quirúrgica, vía de administración, dosis de ataque, tratamientos concomitantes.

El verdadero efecto de la intervención puede ser **REALMENTE** diferente entre los estudios dependiendo de la distribución de estos factores.

94

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

## Heterogeneidad

Las diferencias en el diseño también pueden provocar diferencias en los efectos estimados del tratamiento más allá de lo esperado por azar:

- Minimización del sesgo:** diferencias en la aleatorización o en el ciego pueden inducir diferencias en las magnitudes del efecto.
- Definición de los eventos de interés.**

La heterogeneidad que **surge de diferencias metodológicas** indica que los estudios están afectados de diverso grado de sesgo.

95

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

## Heterogeneidad

El objetivo de la RS determinará la diversidad de estudios presentes:

- Múltiples intervenciones para una misma condición:** más de una opción de tratamiento y el objetivo es evaluarlas – no agrupar distintas intervenciones.
- Una comparación de intervenciones en una condición:** agrupar cuando hay suficiente o razonable homogeneidad.

**Importante:** considerar la posible presencia de heterogeneidad a priori, así como las posibles causas y las estrategias para manejarla.

96

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## Heterogeneidad

### Test Q de Cochran

Es la suma ponderada de las desviaciones cuadradas (varianzas). 
$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (x_i - \bar{x}_w)^2$$

Donde  $w_i$  es el peso del estudio i (inversa de la varianza);  $x_i$  es el efecto estimado del estudio i, y  $\bar{x}_w$  es el promedio ponderado de los efectos.

El estadístico Q tiene una distribución aproximada de  $\chi^2$  con  $k-1$  gl.

Es un test de bajo poder ( $p<0.1$  para indicar significación estadística).

97

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

## Heterogeneidad

### $I^2$ o Inconsistencia

El  $I^2$  o inconsistencia indica el porcentaje de variación entre los efectos de los estudios que se debe a heterogeneidad y no al azar.

-Se calcula a partir del estadístico Q: 
$$I^2 = \frac{(Q - df)}{Q} \times 100\%$$

Donde Q es el estadístico Q de Cochran y df son los grados de libertad ( $k-1$ ).

98

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Heterogeneidad** **$I^2$  o Inconsistencia**

Cuanto es mucho?

<50%: baja.

50-75%: moderada.

75% o más: elevada.

Hay incertidumbre alrededor del  $I^2$  y que es mayor cuanto menos estudios se incluyan en el meta-análisis, por lo que la categorización es reduccionista (la mayoría con  $I^2 \geq 0\%$  tienen límites superiores del IC 95%  $>50\%$ ).

99

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Heterogeneidad****Qué hacer?**

Declarar a priori como se va a manejar la heterogeneidad.

Identificar posibles modificadores del efecto para análisis de subgrupos o MR.

Considerar el modelo de análisis (efectos aleatorios vs selección por p del test Q).

Cuantificarla e intentar explicarla por diferencias metodológicas entre los estudios.

Estratificación.

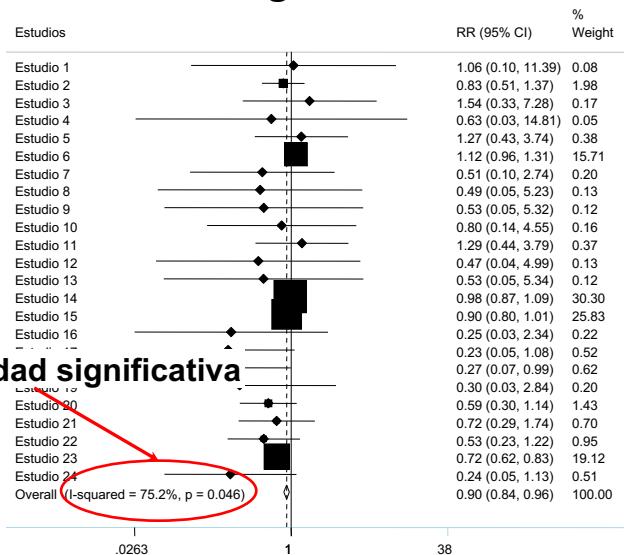
Meta-regresión.

100

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Heterogeneidad

#### Estratificación



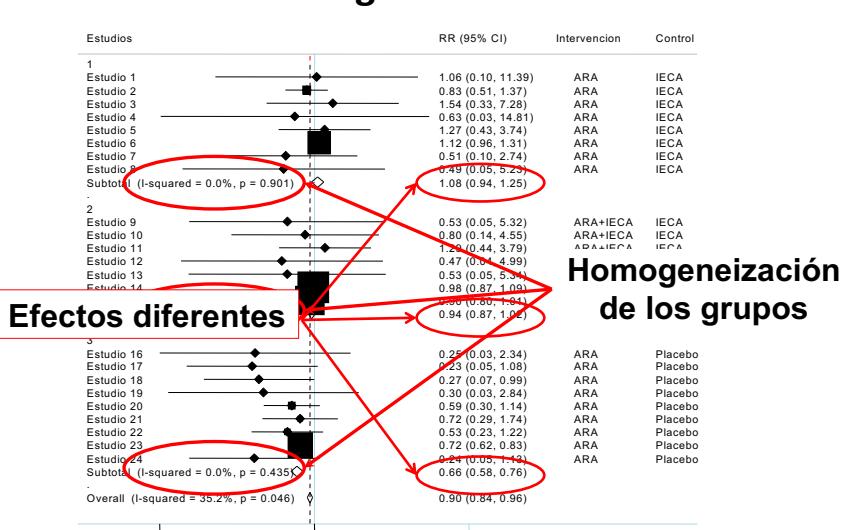
### Heterogeneidad significativa

101

## Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

### Heterogeneidad

#### Estratificación



### Homogeneización de los grupos

102

### **Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis**

```
Mixed-Effects Model (k = 9; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity): 2.4032 (SE = 1.9813)
tau (square root of estimated tau^2 value): 1.5502
I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 75.66%
H^2 (unaccounted variability / sampling variability): 4.11
R^2 (amount of heterogeneity accounted for): 51.07%

Test for Residual Heterogeneity:
QE(df = 7) = 34.2093, p-val < .0001

Test of Moderators (coefficient 2):
QM(df = 1) = 7.0471, p-val = 0.0079

Model Results:

estimate      se     zval    pval    ci.lb    ci.ub
intrcpt     -6.5201  3.2696  -1.9941  0.0461  -12.9284 -0.1117  *
dosis_diaria  0.0531  0.0200   2.6546  0.0079   0.0139  0.0923  **

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

103

### **Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis**

## **Heterogeneidad**

Forma parte de la exploración de toda RS.

Intentar anticiparla para declarar como se la va a manejar y evaluar.

La ausencia de heterogeneidad no significa homogeneidad (ver IC 95% para el  $I^2$ ).

En general, excepto en casos de marcada heterogeneidad cualitativa, se puede obtener un estimado sumario con sus limitaciones.

Considerar análisis de sensibilidad (modelos, exclusiones).

104

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***

105

***Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*****Sesgo de publicación**

Es la publicación selectiva de estudios con resultados positivos (por envío o aceptación).

También sesgo de pequeños estudios.

Usualmente conduce a sobreestimación de los efectos de los tratamientos (ECR) o a asociaciones más robustas (estudios observacionales).

106

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis**

## Sesgo de publicación

La manera usual de evaluarlo es mediante el uso de ***funnel plot***.

Grafica el efecto estimado (eje x) y el error estándar (eje y).

Los estudios más grandes quedan en la parte superior del gráfico y los más pequeños en la parte inferior con mayor dispersión alrededor del efecto estimado.

En ausencia de sesgo, la distribución es simétrica (es una variable aleatoria), la presencia de asimetría sugiere la presencia de sesgo.

107

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis**

## Sesgo de publicación

### Test de Egger

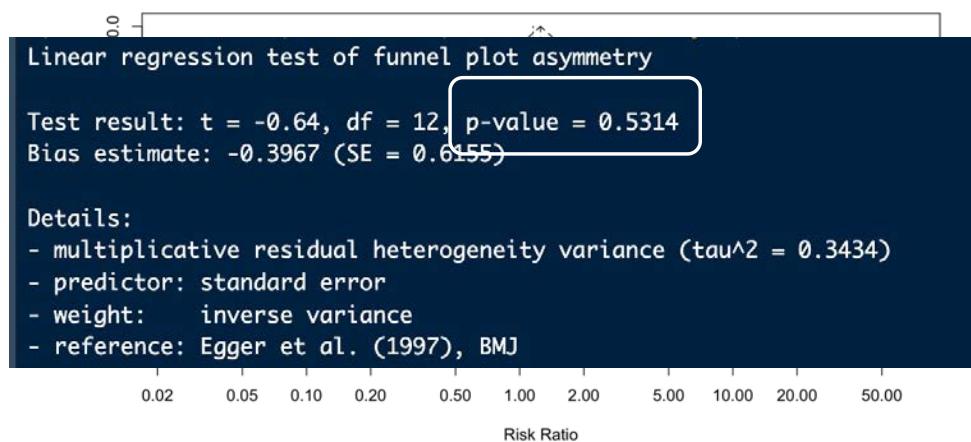
Mide la asimetría en el ***funnel plot***.

Es una regresión lineal entre el tamaño del efecto y la precisión del estudio.

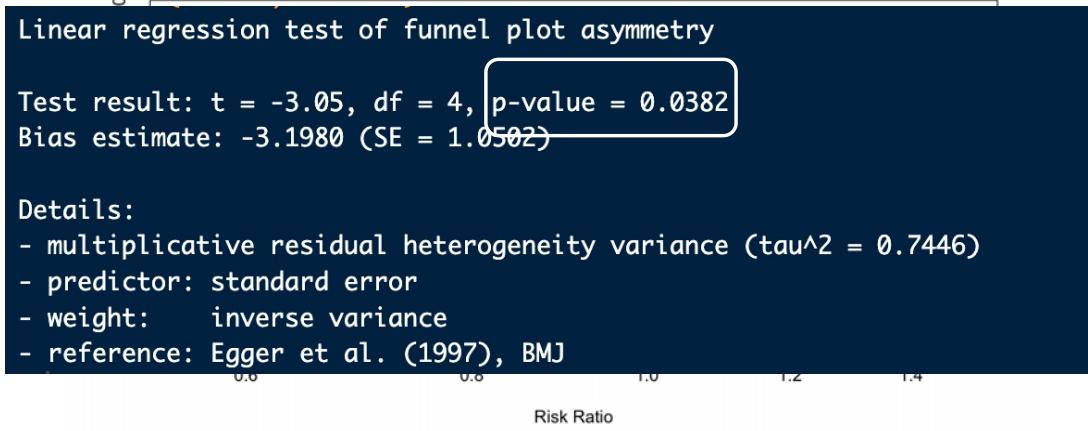
La precisión depende fundamentalmente del tamaño muestral.

Se utiliza un valor de  $p < 0.10$  para considerarlo como estadísticamente significativo porque el poder es bajo (sobre todo con pocos estudios).

108

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Sesgo de publicación**

109

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis***Sesgo de publicación**

110

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

## Sesgo de publicación

Ante la presencia de sesgo de publicación se debe reconocer su presencia y las limitaciones que impone a la revisión.

La técnica **trim and fill** permite una estimación de los efectos sobre el MA.

111

*Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis*

## Recapitulando (si llegamos)

### Revisiones sistemáticas y meta- análisis:

- Historia
- Protocolo
- Meta-análisis de datos binomiales
- Meta-análisis de datos continuos
- Heterogeneidad (estratificación y meta-regresión)
- Sesgo de publicación.

112

**Muchas gracias!**

**Javier.a.mariani@gmail.com**