

Revisiones sistemáticas de la literatura científica

Jaiberth Antonio Cardona Arias
Luis Felipe Higuera Gutiérrez
Leonardo Alberto Ríos Osorio

Revisiones sistemáticas
de la literatura científica:
la investigación teórica como
principio para el desarrollo de
la ciencia básica y aplicada

Systematic reviews of scientific literature:
Theoretical research as a principle for the
development of basic and applied science

RESUMEN

Este libro tiene como objetivo describir los fundamentos conceptuales, históricos y metodológicos de las revisiones sistemáticas y exponer algunos detalles operativos relacionados con cuatro tipologías de revisiones: i) revisiones sistemáticas sin metaanálisis; ii) metaanálisis de estudios observacionales; iii) metaanálisis de ensayos clínicos controlados; y iv) metaanálisis de pruebas diagnósticas. El libro se desarrolla en cuatro ejes básicos que incluyen: aspectos teóricos de las revisiones sistemáticas; ejecución de revisiones sistemáticas y metaanálisis; ejemplos y detalles operativos; y divulgación o presentación de resultados. El contenido de este libro resulta de gran valor, debido al creciente número de publicaciones en revisiones sistemáticas y metaanálisis que requieren una lectura crítica y un conocimiento riguroso sobre su complejidad metodológica, sumado al incremento en la generación de estudios originales, que impide que un lector pueda estar actualizado o medianamente informado de los avances investigativos que se presentan en su área de conocimiento, con el fin de orientar su praxis. El texto logra exponer esta modalidad de investigación de manera rigurosa; asimismo, ayuda a los investigadores, estudiantes, profesionales de diferentes áreas, profesores, entre otros usuarios, a disponer de información válida, precisa, actualizada y pertinente para orientar la formulación de investigaciones o la toma de decisiones en múltiples contextos, es decir, la investigación teórica como principio de la investigación básica y aplicada.

Palabras clave: revisión sistemática, metaanálisis, estudios observacionales, ensayos clínicos, pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

This book aims to describe the conceptual, historical and methodological foundations of systematic reviews and present some operating details related with four review typologies: i) systematic reviews without meta-analysis; ii) meta-analyses of observational studies; iii) meta-analyses of controlled clinical trials; and iv) meta-analysis of diagnostic tests. The book is developed in four basic thematic lines, including theoretical aspects of systematic reviews; performance of systematic reviews and meta-analyses; examples and operating details; and dissemination or presentation of results. The content of this book proves to be of great value due to the increasing number of publications on systematic reviews and meta-analysis requiring critical reading and rigorous knowledge of their methodological complexity, added to an increase in the production of original studies, and prevents the reader from being updated or moderately informed of research progress in their area of knowledge to direct their praxis. The text manages to present this research modality rigorously; further, it helps researchers, students, professionals of different areas, professors, among other users, to have valid, accurate, updated and appropriate information to guide research formulation or decision making in multiple contexts, that is, theoretical research as a principle of basic and applied research.

Keywords: systematic review, meta-analysis, observational studies, clinical trials, diagnostic tests.

¿Cómo citar este libro? / How to cite this book?

Cardona-Arias, J. A., Higueta-Gutiérrez, L. F. y Ríos Osorio, L. A. (2016). *Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada*. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia. doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>

AUTORES

JAIBERTH ANTONIO CARDONA-ARIAS

Magíster en Epidemiología, candidato a magíster en Economía Aplicada, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Medellín, y de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia. Es integrante del grupo de investigación “Salud y sostenibilidad”. Entre sus publicaciones se destacan los artículos *Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials* (2015), *Evaluación de técnicas inmunológicas in vitro para el diagnóstico de alergias: metaanálisis 2000-2012* (2014), *Infección por Strongyloides Stercoralis: metaanálisis sobre evaluación de métodos diagnósticos convencionales 1980-2013* (2014), y el libro *Semilleros de investigación: Fundamentación conceptual y didáctica* (2012).

LUIS FELIPE HIGUITA-GUTIÉRREZ

Magíster en Educación y Desarrollo Humano. Profesor catedrático de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia. Integrante del grupo de investigación “Salud y sostenibilidad” y del grupo de investigación “Microbiología básica y aplicada (MICROBA)”. Entre sus publicaciones se destacan los artículos *Metaanálisis de la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud del adolescente según el género* (2015), *Impacto del VIH/sida sobre calidad de vida: metaanálisis 2002-2012* (2014), y *Aplicaciones de un instrumento diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida* (2014).

LEONARDO ALBERTO RÍOS-OSORIO

Doctor en Sostenibilidad, Tecnología y Humanismo. Profesor de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia y coordinador del grupo de investigación “Salud y sostenibilidad”. Entre sus publicaciones se destacan los artículos *Assessing bovine babesiosis in Rhipicephalus (Boophilus) microplus ticks and 3 to 9-month-old cattle in the middle Magdalena region, Colombia* (2014), y los libros *The concept of sustainable development from an ecosystem perspective: history, evolution, and epistemology* (2013), *Estado actual de la responsabilidad social universitaria: una mirada desde sus actores sociales* (2012), e *Introducción al pensamiento científico en microbiología* (2009).

AUTHORS

JAIBERTH ANTONIO CARDONA-ARIAS

Master in Epidemiology and Master's candidate in Applied Economics. Professor in the School of Medicine at the Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, and in the School of Microbiology at the Universidad de Antioquia. Member of the research group “Health and Sustainability.” Some of his most prominent publications are the articles *Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials* (2015), *Evaluación de técnicas inmunológicas in vitro para el diagnóstico de alergias: metaanálisis 2000-2012* (2014), *Infección por Strongyloides Stercoralis: metaanálisis sobre evaluación de métodos diagnósticos convencionales 1980-2013* (2014), and the book *Semilleros de investigación: Fundamentación conceptual y didáctica* (2012).

LUIS FELIPE HIGUITA-GUTIÉRREZ

Master in Education and Human Development. Full time professor in the School of Microbiology at the Universidad de Antioquia. Member of the research groups “Health and Sustainability” and “Basic and Applied Microbiology (MICROBA).” Some of his most prominent publications are the articles *Metaanálisis de la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud del adolescente según el género* (2015), *Impacto del VIH/sida sobre calidad de vida: metaanálisis 2002-2012* (2014), and *Aplicaciones de un instrumento diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida* (2014).

LEONARDO ALBERTO RÍOS-OSORIO

Ph.D. in Sustainability, Technology and Humanism. Professor in the School of Microbiology at the Universidad de Antioquia and coordinator of the research group “Health and Sustainability.” Some of his most prominent publications are the article *Assessing bovine babesiosis in Rhipicephalus (Boophilus) microplus ticks and 3 to 9-month-old cattle in the middle Magdalena region, Colombia* (2014) and the books *The concept of sustainable development from an ecosystem perspective: history, evolution, and epistemology* (2013), *Estado actual de la responsabilidad social universitaria: una mirada desde sus actores sociales* (2012), and *Introducción al pensamiento científico en microbiología* (2009).

Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada

Jaiberth Antonio Cardona-Arias, Luis Felipe Higueta-Gutiérrez y Leonardo Alberto Ríos-Osorio

Systematic reviews of scientific literature:
theoretical research as a principle for the
development of basic and applied science



Universidad Cooperativa
de Colombia



EDICIONES
Universidad Cooperativa
de Colombia

Cardona Arias, Jaiberth Antonio

Revisiones sistemáticas de la literatura científica : la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada / Jaiberth Antonio Cardona Arias, Luis Felipe Higueta Gutiérrez, Leonardo Alberto Ríos Osorio. -- Bogotá : Fondo Editorial Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia, 2016.

95 páginas ; 26 cm. -- (Docencia en ciencias de la salud)

Incluye índice analítico.

ISBN 978-958-760-037-7

1. Ciencias médicas - Investigaciones 2. Ciencias médicas - Metodología 3. Investigación científica 4. Literatura científica I. Higueta Gutiérrez, Luis Felipe, autor II. Ríos Osorio, Leonardo Alberto, autor

III. Tít. IV. Serie.

610.7 cd 21 ed.

A1526886

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada

© Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia, Bogotá, abril del 2016

© Jaiberth Antonio Cardona-Arias

© Luis Felipe Higueta-Gutiérrez

© Leonardo Alberto Ríos-Osorio

ISBN (digital): 978-958-760-038-4

doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>

COLECCIÓN DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

ISSN: 2500-6479

Proceso de arbitraje doble ciego:

Recepción: marzo del 2015

Evaluación propuesta de obra: abril del 2015

Evaluación de contenidos: octubre del 2015

Correcciones de autor: octubre del 2015

Aprobación: noviembre del 2015

Fondo Editorial

Director Nacional Editorial, Manfred Acero Gómez

Coordinadora editorial, Ruth Elena Cuasialpud Canchala

Producción editorial de libros, Camilo Andrés Cuéllar Mejía

Producción editorial de revistas, Daniel Urquijo Molina

Proceso editorial

Corrección de estilo, Daniela Echeverry

Lectura de pruebas, Hernando Sierra

Traducción al inglés, Nathalie Barrientos

Elaboración de índice analítico, Sebastián Montero

Diseño y diagramación, Ivonne Carolina Cardozo Pachón

Diseño de portada, Ivonne Carolina Cardozo Pachón

Impresión, Proceditor

Impreso en Bogotá, Colombia. Depósito legal según Decreto 460 de 1995.

El Fondo Editorial de la Universidad Cooperativa de Colombia se adhiere a la filosofía del acceso abierto y permite libremente la consulta, descarga, reproducción o enlace para uso de sus contenidos, bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



CONTENIDO

Introducción

PG. 11

CAPÍTULO 1

Aspectos teóricos de las revisiones sistemáticas

PG. 17

CAPÍTULO 2

Ejecución de revisiones sistemáticas y metaanálisis

PG. 25

CAPÍTULO 3

Ejemplos y detalles operativos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

PG. 41

CAPÍTULO 4

Divulgación o presentación de resultados

PG. 77

Conclusiones

PG. 83

Bibliografía general

PG. 85

Índice analítico

PG. 89

CONTENTS

Introduction

PG. 11

CHAPTER 1

Theoretical aspects of systematic reviews

PG. 18

CHAPTER 2

Performance of systematic reviews and meta-analysis

PG. 26

CHAPTER 3

Examples and operating details of systematic reviews and meta-analyses

PG. 42

CHAPTER 4

Dissemination or presentation of results

PG. 78

Conclusions

PG. 83

General bibliography

PG. 85

Index

PG. 89

ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Niveles de evidencia y grados de recomendación. Adaptado de Ho et al., 2008 -13
- FIGURA 2.** Tendencias en las publicaciones científicas de metaanálisis en los últimos 40 años -21
- FIGURA 3.** Frecuencia de las publicaciones científicas de metaanálisis según el área de estudio -21
- FIGURA 4.** Síntesis de las ventajas, limitaciones y usos de las revisiones sistemáticas -22
- FIGURA 5.** Algoritmo de selección de artículos -34
- FIGURA 6.** Análisis de la información -35
- FIGURA 7.** Interfaz de la base de datos Pubmed -44
- FIGURA 8.** Interfaz de la base de datos ScienceDirect -44
- FIGURA 9.** Ruta para exportar referencias desde las bases de datos -44
- FIGURA 10.** Interfaz del gestor de referencias Endnote Web -45
- FIGURA 11.** Ruta para importar referencias a Endnote Web -45
- FIGURA 12.** Eliminación de duplicados en Endnote Web -46
- FIGURA 13.** Ruta para importar referencias a Zotero -46
- FIGURA 14.** Interfaz gráfica del gestor de referencias Zotero -47
- FIGURA 15.** Ruta para eliminar duplicados en Zotero -47
- FIGURA 16.** Aplicación de criterios de inclusión en Zotero -48
- FIGURA 17.** Aplicación de criterios de exclusión en Zotero -48
- FIGURA 18.** Análisis de reproducibilidad en el software Epidat -49
- FIGURA 19.** Análisis de reproducibilidad en Epidat para la variable "continente de estudio" -50
- FIGURA 20.** Cálculo del coeficiente de correlación intraclase en spss -51
- FIGURA 21.** Ruta para calcular el coeficiente correlación intraclase -52
- FIGURA 22.** Coeficiente de correlación intraclase cuando hay discrepancias entre los observadores -53
- FIGURA 23.** Tipo de metaanálisis en Epidat según la medida del efecto -54
- FIGURA 24.** Interfaz gráfica de Epidat para metaanálisis de razones de *odds* -55
- FIGURA 25.** Interfaz gráfica de Epidat para metaanálisis de diferencia de medias -56
- FIGURA 26.** Gráfico de Galbraith -58
- FIGURA 27.** Gráfico de L'Abbé -58
- FIGURA 28.** Gráfico de embudo (*funnel plot*) -59
- FIGURA 29.** Gráfico de Egger -60
- FIGURA 30.** Gráfico de influencias -61
- FIGURA 31.** *Forest plot* -62
- FIGURA 32.** Metaanálisis acumulado -63
- FIGURA 33.** Método gráfico de Galbraith, L'Abbé, *forest plot* y gráfico de Egger para el caso 2 -64
- FIGURA 34.** Gráfico de influencias para el caso 2 -65
- FIGURA 35.** *Forest plot* y metaanálisis acumulado (efectos aleatorios) caso 2 -66
- FIGURA 36.** Gráfico de Galbraith, *funnel plot*, gráfico de influencias y *forest plot* -67
- FIGURA 37.** Interfaz gráfica del software MetaDiSc -68
- FIGURA 38.** Rute en MetaDiSc para realizar metarregresión -69
- FIGURA 39.** Ruta en Meta-DiSc para elegir los gráficos -69
- FIGURA 40.** Método gráfico análisis de sensibilidad -71
- FIGURA 41.** Método gráfico análisis de especificidad -71
- FIGURA 42.** Método gráfico cociente de probabilidad positivo -72
- FIGURA 43.** Método gráfico cociente de probabilidad negativo -72
- FIGURA 44.** Método gráfico razón de *odds* diagnóstica -72
- FIGURA 45.** Curva roc -72

ÍNDICE DE TABLAS

- TABLA 1.** Concordancia entre dos investigadores para la variable “continente de estudio” -50
- TABLA 2.** Resultados del coeficiente de correlación intraclase para la variable hemoglobina -52
- TABLA 3.** Resultados del coeficiente de correlación intraclase cuando hay discrepancias entre los observadores -53
- TABLA 4.** Variables de asociación epidemiológica en estudios descriptivos y de casos y controles -54
- TABLA 5.** Prueba de heterogeneidad método analítico de DerSimonian y Laird -57
- TABLA 6.** Método analítico para evaluar sesgo de publicación -59
- TABLA 7.** Método analítico para el análisis de sensibilidad -60
- TABLA 8.** Resultados del metaanálisis -62
- TABLA 9.** Análisis de heterogeneidad y sesgo de publicación del caso 2 -63
- TABLA 10.** Análisis de sensibilidad para el caso 2 -65
- TABLA 11.** Resultados del metaanálisis método analítico caso 2 -66
- TABLA 12.** Metaanálisis: diferencia de medias -67
- TABLA 13.** Resultados de sensibilidad -70
- TABLA 14.** Resultados de cp positivo -70
- TABLA 15.** Resultados de *odds* ratio diagnóstica -70
- TABLA 16.** Análisis del efecto umbral -71

Introducción

Tradicionalmente la investigación se ha clasificado con base en múltiples criterios, así: i) en el enfoque, que define si las investigaciones son cualitativas o cuantitativas; ii) en el método, como categoría epistemológica, que genera investigaciones inductivas, deductivas, histórico-hermenéuticas, crítico-sociales y empírico-analíticas; iii) en el campo de realización, que facilita la investigación científica y tecnológica; iv) según la finalidad de los conocimientos que se producen a través de la investigación básica y aplicada. En este marco, la investigación en las áreas de la salud, ha tenido un enfoque cuantitativo predominante, lo cual puede evidenciarse en el número exiguo de productos e indicadores logrados desde perspectivas cualitativas.

Las investigaciones desarrolladas según el enfoque cuantitativo han sido clasificadas de múltiples formas, las cuales se podrían agrupar en estudios preclínicos y clínicos. Los estudios preclínicos o diseños experimentales incluyen las siguientes tipologías:

- * *Según el número de desenlaces*: uni o multivariados.
- * *Según el número de variables independientes*: uni o multifactoriales.
- * *Otras*: experimentos balanceados, cruzados, aleatorizados, en bloque, entre otros (Díaz, 2009).

Por su parte, los estudios clínicos o epidemiológicos incluyen los siguientes tipos:

- * *Evaluación de pruebas diagnósticas*: su objetivo radica en la evaluación de la utilidad de una prueba para determinar la validez, el desempeño, la seguridad y la eficiencia al compararse con otra (Zamora y Abaira, 2008).
- * *Observacionales*: estos incluyen los estudios descriptivos y los analíticos; los primeros son empleados para generar hipótesis, caracterizar de forma simultánea varias exposiciones o efectos, mientras que los analíticos se emplean para estudiar factores de riesgo o determinar asociaciones causales, e incluyen los diseños de casos y controles (útiles para enfermedades de baja frecuencia, con periodo de incubación largo y en muestras pequeñas), y los de cohorte (Aguilar et al., 2003).
- * *Experimentales*: están clasificados en ensayos clínicos controlados y estudios cuasiexperimentales. Los primeros pueden ser fase I (evaluación de seguridad, toxicidad y farmacocinética del producto); fase II (determinación preliminar de la actividad terapéutica de una droga o la inmunogenicidad de una vacuna); fase III (eficacia y seguridad en el corto y largo plazo); o fase IV (evalúa la ocurrencia de efectos adversos raros o desconocidos, determinan la duración de la protección) (Lazcan et al., 2004).

Los estudios epidemiológicos citados han sido ampliamente usados como fuente de evidencia para orientar la toma de decisiones en los ámbitos clínicos y de salud pública. Sin embargo, estos presentan algunas limitaciones relacionadas con la validez externa, poco tamaño de la muestra, baja potencia de los análisis estadísticos y que no subsumen las divergencias que podrían presentarse entre diferentes grupos.

Las revisiones de la literatura han sido una modalidad de trabajo científico ampliamente desarrollada en las áreas de la salud, aunque con más frecuencia se usan las revisiones de tipo narrativo, que presentan muchas limitaciones, entre las que se destaca la arbitrariedad en la elección de los estudios primarios y, por consiguiente, el sesgo en la selección, lo cual puede alterar las conclusiones expuestas en este tipo de textos; algunos ejemplos incluyen estados del arte, estudios monográficos, entre otros.

Debido a estas limitaciones, se ha fomentado la formulación y ejecución de algunas modalidades de investigación basadas en fuentes secundarias, llamadas “estudios secundarios” o “investigación teórica”. Estas deben su auge al incremento en el número de publicaciones científicas y la consecuente necesidad de sintetizar los resultados alcanzados en relación con un tema determinado. Además, las características mismas de las investigaciones científicas dan cuenta de fenómenos particulares que dependen, a su vez, de características muy específicas de las poblaciones estudiadas, pero en pocas ocasiones logran dar respuestas que impacten de forma directa los fenómenos evaluados, obteniéndose en la mayoría de las ocasiones resultados contradictorios e inconexos entre poblaciones diferentes pero afectadas por el mismo evento (Pértega y Fernández, 2005).

Frente a esta situación las revisiones sistemáticas de la literatura representan una oportunidad de investigar fenómenos de forma más amplia, a partir de estudios previos parcelados, bajo la guía del método científico de manera que se garantice la calidad de las interpretaciones de los nuevos datos que emergen de las lecturas secundarias de los estudios ya existentes.

Uno de los campos de aplicación en los que se reconoce este tipo de investigación es en la denominada medicina basada en la evidencia (MBE). La MBE incorpora en la medicina un modelo de pensamiento según el cual las incertidumbres en la práctica clínica se abordan a través de preguntas de investigación que se resuelven en un proceso sistemático que incluye la localización, la recuperación y la utilización de los hallazgos de las publicaciones científicas más recientes sobre el tema de interés (Jiménez, 2012). Teniendo en cuenta que buena parte de la literatura científica contiene resultados claramente cuestionables o, en otras palabras, son estudios con alto riesgo de sesgos, la MBE crea un sistema de gradación de la literatura científica con base en el peso que ella tendría para hacer recomendaciones en favor o en contra de incluir ciertas intervenciones en la práctica clínica (West et al., 2002).

Actualmente existen múltiples sistemas de clasificación para valorar la calidad de la evidencia; en casi todos ellos las revisiones sistemáticas y los metaanálisis aportan el nivel más alto de evidencia y recomendación para la toma de decisiones clínicas, incluso por encima de los ensayos clínicos controlados, considerados tradicionalmente como el

diseño paradigmático de la investigación clínica (West et al., 2002). En la base de esta clasificación jerárquica se encuentran los estudios descriptivos (estudios de caso, series de caso, estudios transversales y revisiones narrativas), debido a que en ellos es difícil establecer causalidad y hay alta posibilidad de sesgos. Luego se encuentran los estudios longitudinales (ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios de casos y controles y de cohortes), en los que la delimitación temporal entre la exposición y la enfermedad está mejor establecida. Luego se presentan los ensayos clínicos aleatorizados ya que en ellos se controla la asignación del tratamiento y las características de base de los grupos intervenidos. Finalmente, en la cúspide de la pirámide, se encuentran las revisiones sistemáticas y los metaanálisis (figura 1).

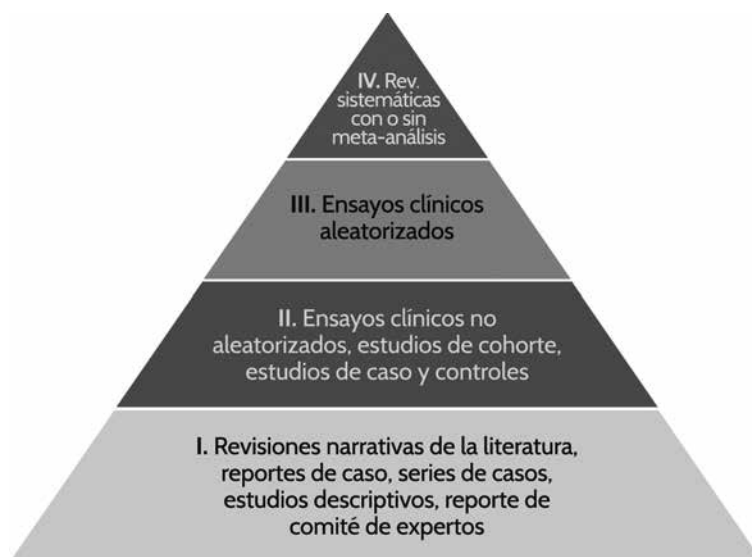


Figura 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Adaptado de "Evaluating the Evidence Is There a Rigid Hierarchy?" por M. Ho et al., 2008, *Circulation*, 118, 1675-1684.

Estos estudios deben acompañarse de la clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación para orientar la toma de decisiones sanitarias. En este sentido, desde 1970 se han elaborado múltiples sistemas para medir sus efectos, aunque debido a la generación de resultados divergentes, en la actualidad, el sistema más sólido y reproducible es Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Este sistema sugiere evaluar de manera explícita los siguientes criterios de calidad: riesgo de sesgos; limitaciones de los estudios; dirección y consistencia de los resultados; precisión; sesgo de publicación; magnitud del efecto; gradiente dosis-respuesta; y potenciales confusores (GRADE Working Group, 2014).

Con base en la calidad de la evidencia (grado de confianza de la estimación del efecto para brindar una recomendación) y la fuerza de la recomendación (grado de confianza que brinda la recomendación en la práctica, derivando en mayores beneficios que riesgos), se obtendrían los siguientes grados:

- * *Fuerte*: la mayoría de pacientes y cuidadores estarían según la medida recomendada; la mayoría de clínicos la recomendarían y los gestores o planificadores la podrían implementar como medida sanitaria para la mayoría de situaciones.
- * *Débil*: la mayoría de pacientes no la aceptaría, los clínicos reconocerían que la aplicación de la medida debe ser producto de un análisis comparativo con otras opciones y los planificadores necesitarían grandes debates para incorporarla como medida sanitaria (Alonso, Rotaecche y Atxeberria, 2008).

Entre los profesionales de la salud, de las ciencias exactas y naturales, y de otras áreas de conocimiento, las investigaciones de este tipo continúan siendo exiguas ante la predominancia de las revisiones narrativas, lo que se podría atribuir, entre otros factores, al hecho de que los textos disponibles no condensan los aspectos conceptuales y operativos de esta modalidad de investigación; al teoreticismo que ha obstado los retos operativos en la ejecución de este tipo de trabajos; a temores irracionales frente a la ejecución de las revisiones sistemáticas por considerarse un campo para epidemiólogos con un conocimiento vasto sobre las características de los diferentes tipos de estudio y sus implicaciones con respecto a la validez interna y externa, a los sesgos de selección e información y al manejo de la confusión.

Otras razones, de tipo epistemológico, incluyen el temor emanado de corrientes científicas dominantes que han puesto en entredicho la rigurosidad operativa en la ejecución de este tipo de trabajos por no requerir de actuaciones en laboratorio o campo; además, está la tensión paradigmática que se puede generar entre los investigadores ortodoxos de las ciencias duras frente al asunto socrático de emplear la dialéctica como base para el surgimiento de un conocimiento válido, y usar la lectura crítica como base de la racionalidad científica.

En las áreas de la salud existen múltiples textos de metodología de la investigación, pero los estudiantes e investigadores siguen refiriendo dificultades para estructurar y socializar sus trabajos, lo cual podría atribuirse a problemas de aproximación a la literatura científica, y a problemas para la búsqueda, selección, comprensión y extracción de información relevante de la literatura consultada.

Por lo expuesto en los párrafos previos, se elaboró este manuscrito con el objetivo de describir los fundamentos conceptuales, históricos y metodológicos de las revisiones sistemáticas relacionados con cuatro tipologías de revisiones: i) revisiones sistemáticas sin metaanálisis; ii) metaanálisis de estudios observacionales; iii) metaanálisis de ensayos clínicos controlados; y iv) metaanálisis de pruebas diagnósticas.

Además, se agregó un acápite con algunas consideraciones operativas de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, derivadas de algunas investigaciones que los autores han desarrollado en las modalidades de revisión sistemática sin metaanálisis, metaanálisis de estudios observacionales, metaanálisis de ensayos clínicos controlados y metaanálisis de pruebas diagnósticas.

La finalidad es disponer de un texto que de forma sistemática y minuciosa pueda orientar a estudiantes, investigadores, asesores, evaluadores y demás actores de los

procesos investigativos, en las consideraciones esenciales que les permitan hacer una lectura crítica y ejecutar revisiones sistemáticas de la literatura.

REFERENCIAS

- Aguilar F., Juárez S., Mejía, J. y Zanabria, M. (2003). Conceptos básicos de epidemiología y estadística. Apreciación de un neurólogo. *Rev. Med IMSS*, 41(5),419-27.
- Alonso, P., Rotaeche, R. y Atxeberria, A. (2008). El sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones. *Guías Clínicas*, 8(42). Recuperado de <http://www.garrahan.gov.ar/index.php/docencia-e-investigacion/investigacion-tecnologica/170-sistema-grade>
- Díaz, A. (2009). *Diseño estadístico de experimentos* (2a ed.). Medellín: Editorial Universidad de Antioquia.
- GRADE Working Group (2014). Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Recuperado de <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>
- Ho, M., Peterson, P. y Masoudi, F. (2008). Evaluating the Evidence Is There a Rigid Hierarchy? *Circulation*, 118, 1675-1684.
- Jiménez, R. E. (2012). Medicina basada en la evidencia, origen, verdades falacias y aceptación en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 38(5), 702-713.
- Lazcan E., Salazar E., Gutiérrez P., Ángeles A., Hernández, A. y Viramontes, J. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*, 46(6),559-84.
- Pértega, S. y Fernández, S. (2005). Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Cuadernos de atención primaria*, 12(3), 166-171.
- West, S., King, V., Carey, T.S. Lohr, K.N., McKoy, N., Sutton, S.F. Lux, L. et al. (2002). *Systems to rate the strength of scientific evidence. Evidence report/technology assessment n.º 47 (Prepared by the research triangle institute-university of North Carolina evidence-based practice center under contract NO. 290-97-0011) AHRQ publication n.º 02-E016*. Rockville, MD: Agency for healthcare research and quality.
- Zamora, J. y Abaira, V. (2008). Análisis de la calidad de los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas. *Nefrología*, 28(2), 42-45.

Aspectos teóricos de las revisiones sistemáticas

RESUMEN

El objetivo de este capítulo es realizar una distinción conceptual entre revisión narrativa de la literatura, revisión sistemática y metaanálisis, presentar el contexto histórico en el que emergen estas modalidades de investigación, y enunciar sus ventajas, limitaciones y usos. Las revisiones narrativas se presentan como una síntesis de los resultados y conclusiones de dos o más publicaciones sobre un tema de interés que, por lo general, son realizadas por expertos en el tema; no obstante, se sustenta que incluyen múltiples sesgos al carecer de una pregunta de investigación delimitada. Por su parte, la revisión sistemática se presenta como una forma de trascender la revisión narrativa en la medida en que requiere de una búsqueda exhaustiva de la literatura en la que se incluyen y excluyen estudios con base en criterios predeterminados, la evaluación de sesgos y la calidad metodológica de las investigaciones. Por último, se plantean los metaanálisis como la aplicación de un método cuantitativo específico para combinar los resultados de múltiples estudios en una única medida que genera una estimación más precisa y menos sesgada de un efecto de interés.

Palabras clave: definiciones generales, revisión narrativa, revisión sistemática, metaanálisis.

¿Cómo citar este capítulo? / How to cite this chapter?

Cardona-Arias, J. A., Higueta-Gutiérrez, L. F. y Ríos Osorio, L. A. (2016). Aspectos teóricos de las revisiones sistemáticas. En *Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada* (pp. 17-24). Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia. doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>



Theoretical aspects of systematic reviews

ABSTRACT

The objectives of this chapter are to make a conceptual distinction among narrative literature review, systematic review and meta-analysis; to present the historical context where these research modalities emerge; and to state their advantages, limitations, and uses. Narrative reviews are presented as a summary of results and conclusions of two or more publications on a topic of interest that, generally, are conducted by experts in the field; however, it is argued that they include multiple biases as they lack a delimited research question. Furthermore, systematic review is presented as a way to transcend narrative review to the extent that it requires an exhaustive search for literature that includes and excludes studies based on pre-determined criteria, bias assessment, and methodological research quality. Finally, meta-analyses are proposed as the application of a specific quantitative method to combine the results of multiple studies into a single measure that produces a more accurate and less biased estimate of an effect of interest.

Keywords: general definitions, narrative review, systematic review, meta-analysis.

DEFINICIONES GENERALES

Las revisiones de la literatura médica se han categorizado en narrativas y sistemáticas, y estas últimas pueden hacerse con o sin metaanálisis.

Revisión narrativa

Corresponde al término *review* y es un intento de sintetizar los resultados de dos o más publicaciones sobre un tema (Green, 2005). Por lo general son realizadas por expertos en el tema, y son el enfoque inicial de la investigación que resume. Los sesgos asociados a este tipo de revisiones han sido bien documentados, por lo cual se generó la necesidad de desarrollar métodos más rigurosos y sistemáticos de resumir la investigación científica (Pai et al., 2004). Las revisiones narrativas se caracterizan por no tener una pregunta de investigación (hacen preguntas tan amplias sobre un tema que no se constituyen en verdaderas preguntas de investigación, es decir, no están delimitadas), no tiene una sección de métodos, ni estrategia de búsqueda e identificación de estudios en la literatura, no evalúan la calidad de los estudios, ni las formas de extraer, sintetizar e interpretar los resultados (Pai et al., 2004).

Revisión sistemática

Alude a un proceso de identificar sistemáticamente y evaluar varios estudios del mismo tipo y con un objetivo común; constituye un método científico para resumir la literatura a partir de un protocolo específico que determina los estudios que se incluirán, el cual permite a otros investigadores reproducir el proceso. Es una búsqueda exhaustiva de la literatura en la que se incluyen y excluyen estudios con base en criterios predeterminados, la evaluación de sesgos y la calidad de la investigación (Pai et al., 2004).

Originalmente se utilizó como un método formal para analizar resultados de varios estudios clínicos primarios, con el propósito de combinar, sintetizar o integrar los hallazgos (Sacks et al., 1987), y disminuir los sesgos y errores aleatorios de la literatura disponible (Chalmers y Altman, 1995).

En resumen, las revisiones sistemáticas, además de aplicar un protocolo predeterminado que asegure la sistematicidad, deben ser exhaustivas (incluir todos los artículos que cumplan con el protocolo de investigación) y reproducibles (si un investigador externo aplica el protocolo de investigación debe incluir los mismos estudios que los investigadores que dirigen el estudio).

Metaanálisis

Cuando los datos de una revisión sistemática se resumen utilizando técnicas estadísticas se considera un metaanálisis. Ese metaanálisis consiste en recurrir a una estrategia estadística específica para agrupar resultados de varios estudios en una medición única (Green, 2005). Es un método cuantitativo para combinar los resultados de múltiples estudios y obtener una estimación más precisa de un efecto de interés. Se realiza cuando no es posible ejecutar un ensayo clínico controlado por costos, número de pacientes, restricciones éticas o por requerir aumentar el tamaño de la muestra (para evitar el error tipo II). En sentido estricto, un metaanálisis está restringido a la agrupación de ensayos clínicos controlados; sin embargo, también es posible desarrollarlo a partir de estudios observacionales, pero los sesgos inherentes a estos pueden complicarlo (Pai et al., 2004).

Otra definición de metaanálisis que se encuentra en la literatura lo equipara a un análisis estadístico de los resultados independientes de los estudios primarios, el cual permite obtener una medida de resumen y evaluar la heterogeneidad entre los resultados de los estudios (Egger, Smith y O'Rourke, 2001). Los metaanálisis pueden clasificarse en metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (Cook, Sackett y Spitzer, 1995), de estudios observacionales (Egger y Smith, 2001) y de pruebas diagnósticas (Sarmiento et al., 2003).

Para comprender de una forma idónea este tipo de estudios, resulta necesario conocer la terminología propia de los metaanálisis, como análisis de heterogeneidad, sensibilidad, sesgo de publicación, pruebas estadísticas como Begg, Egger, Darsimonian Laird, entre otras. Estos aparecen en todos los documentos básicos sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis, o en glosarios simples como el de Delgado (2002).

DESARROLLO HISTÓRICO

El principio que orientó el desarrollo de los metaanálisis proviene de las ciencias exactas, cuando los astrónomos notaron que la descripción de las características de un mismo objeto podían variar entre observadores, incluso entre el mismo observador. Este principio fue la base de trabajos de Laplace y Gauss, en los que se desarrolló un método para combinar y cuantificar la incertidumbre en las observaciones a finales del siglo XVII (Chalmers, 1979; O'Rourke, 2007).

Dicho método fue tomado por George Biddell Airy (1861), quien elaboró la primera fórmula para hacer modelos aleatorios para evaluar la heterogeneidad de las observaciones en astronomía. Esto fue aplicado por primera vez en investigación clínica por Karl Pearson (1904) en el siglo XX y después por Ronald Fisher (1935) en agricultura. William Cochran (1980) continuó el trabajo de métodos metaanalíticos para la combinación de estudios y extendió esta aproximación de Fisher, desarrollando parte de la metodología que actualmente se utiliza en modelos aleatorios en metaanálisis. Adicional a ello, Cochran aplicó este trabajo en estudios observacionales de los efectos de la vagotomía para el tratamiento de la úlcera duodenal publicados en el libro *Cost, Risks and Benefits of Surgery* (Cochran et al., 1977). Este concepto fue revisado por DerSimonian y Laird y es el método utilizado actualmente en la mayoría de software para metaanálisis (O'Rourke, 2007).

En 1976 Gene Glass desarrolló el término metaanálisis en su artículo "Primary, Secondary and meta-analysis of research" para referirse al análisis estadístico de estudios individuales con el propósito de integrar los resultados (Glass, 1976).

Luego, Peter Elwood et al., realizaron un ensayo clínico para evaluar la efectividad de la aspirina en la recurrencia de infarto agudo de miocardio (Elwood et al., 1974). Los resultados mostraron un patrón benéfico pero no era estadísticamente significativo, lo que condujo a la necesidad de realizar un metaanálisis que apoyara las recomendaciones clínicas actuales sobre este tema (Peto, 1980).

Como punto final de esta parte vale citar a Shah y Chung (2009, p. 988) quienes citan a Cochrane en relación con la necesidad de fomentar los estudios secundarios: “Es una gran crítica para nuestra profesión que no hayamos organizado un resumen crítico de todos los ensayos clínicos aleatorizados por especialidades y subespecialidades el cual se pueda adaptar periódicamente”. Como un tributo a Cochrane se creó el Instituto Cochrane Collaboration que ha facilitado la realización y actualización de metaanálisis; y en las publicaciones científicas es cada vez más frecuente encontrar estudios que se realizan bajo esta modalidad de investigación (figuras 2 y 3).

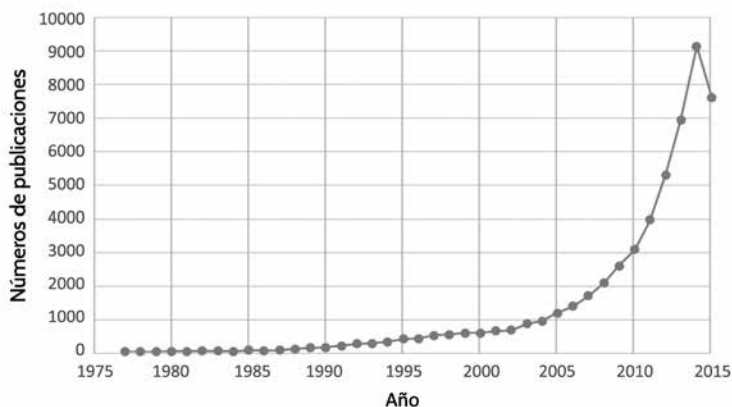


Figura 2. Tendencias en las publicaciones científicas de metaanálisis en los últimos 40 años. Elaboración propia.

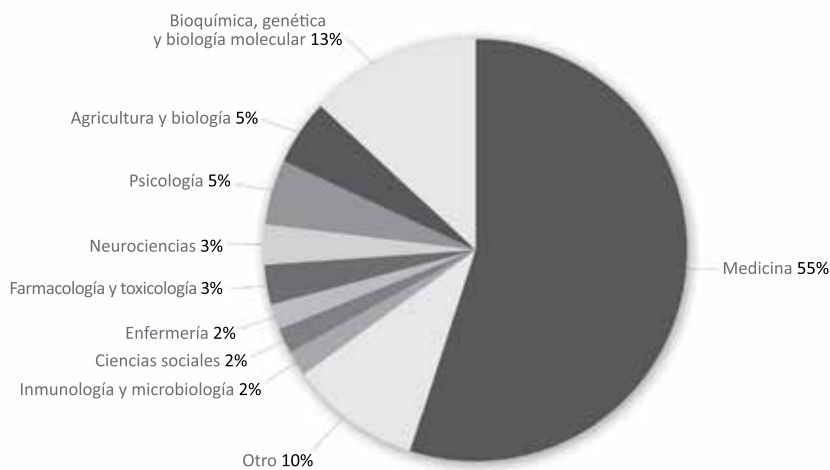


Figura 3. Frecuencia de las publicaciones científicas de metaanálisis según el área de estudio. Elaboración propia.

CARACTERIZACIÓN: VENTAJAS, LIMITACIONES Y USOS

Las principales ventajas de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis radican en que estas modalidades de investigación permiten agregar los resultados de otras investigaciones que buscan responder la misma pregunta de investigación, lo que deriva en estimaciones de mayor precisión; también, hacen posible la identificación de patrones, tendencias o divergencias en los resultados, el análisis de subgrupos y de posibles fuentes de heterogeneidad en las investigaciones individuales, proporcionan estimaciones y temas para estudios posteriores, generan nuevas preguntas e hipótesis de investigación, y conclusiones con mayor validez externa para orientar la toma de decisiones (Cordovez, 2013).

Los metaanálisis dan mayor solidez a las sugerencias y las acciones investigativas al reunir, evaluar y sintetizar múltiples estudios; genera información más precisa, de mayor potencia estadística y mejor grado de evidencia; reduce los sesgos de selección de investigaciones relacionadas con el tema; y permite asimilar, por parte de los profesionales de las diferentes áreas del conocimiento, un gran volumen de información (figura 4).

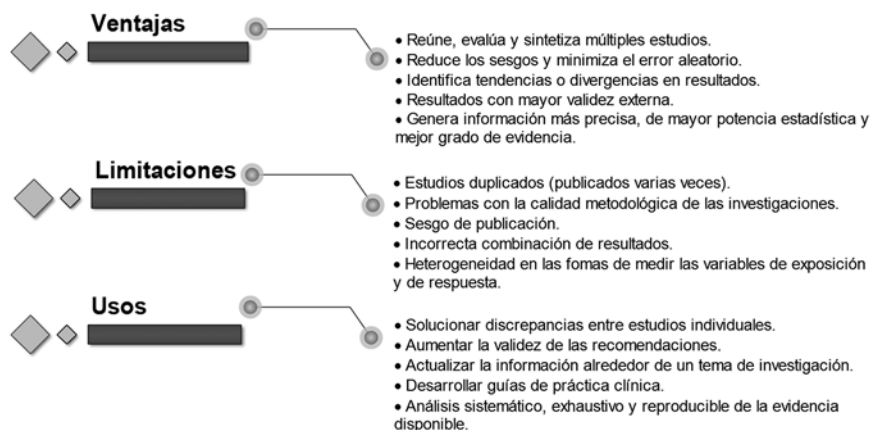


Figura 4. Síntesis de las ventajas, limitaciones y usos de las revisiones sistemáticas. Elaboración propia.

Entre sus limitaciones se encuentran la heterogeneidad entre estudios, la cual impide que sus resultados sean mejores que los obtenidos en un estudio individual con un tamaño de muestra y un muestreo adecuado (Cordovez, 2013). Otras limitaciones pueden estar dadas por una búsqueda incompleta de literatura y sesgos; problemas en la evaluación de la calidad de los artículos; variabilidad entre estudios e incorrecta combinación de datos; dificultades para extrapolar resultados a la práctica; investigaciones con contextos, pacientes, mediciones y análisis diferentes; y un bajo conocimiento de los sujetos de estudio (Cabello, 2005).

Entre sus principales usos se identifican aportar a la necesidad de generar conocimiento relevante (útil) y confiable (de calidad); analizar de manera sistemática, exhaustiva y reproducible la evidencia disponible sobre una pregunta de investigación concreta; subsanar algunos vacíos de información en estudios diversos (observacionales, etiológicos,

experimentales, de evaluación diagnóstica, etc.); orientar la toma de decisiones en salud (desarrollar guías de práctica clínica, orientar investigaciones posteriores) y en otras áreas que lo requieran, como la medicina veterinaria, la agricultura, los estudios ambientales, entre otros; ayudar a solucionar discrepancias en la evidencia disponible; aportar medidas de efectividad en salud para los estudios de evaluación económica en salud.

REFERENCIAS

- Airy, G. B. (1861). *On the Algebraical and Numerical Theory of Errors of Observations and the Combination of Observations*. Londres: Macmillan and Company.
- Cabello, J. (2005). Plantilla para ayudarte a entender una revisión sistemática. En *CASPE. Guías CASPE de Lectura Crítica de la Literatura Médica* (Cuaderno I) (pp. 13-17). Alicante: CASPE.
- Chalmers, I. (1979). Randomised controlled trials of fetal monitoring 1973-1977. En O. Thalhammer, K. Baumgarten, A. Pollak (Eds.), *Perinatal Medicine* (pp. 260-265). Stuttgart: Thieme.
- Chalmers, I. y Altman, D. (1995). *Systematic Reviews*. London: BMJ Publications.
- Cochran, W. (1980). Summarizing the Results of a Series of Experiments. 80-2, 21-33. Durham, NC, *Proceedings of the 25th Conference on the Design of Experiments in Army Research Development and Testing*, u.s. Army Research Office.
- Cochran, W., Diaconis, P., Donner, A., Hoaglin, D., O'Connor, N., Peterson, O. y Rosenoer, V. (1977). Experiments in surgical treatments of duodenal ulcer. En J. P. Bunker, B. A. Barnes, F. Mosteller (Eds.), *Costs, Risks and Benefits of Surgery* (pp. 76-97). Oxford: Oxford University Press.
- Cook, D., Sackett, D. y Spitzer W. (1995). Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Epidemiology*, 48(1), 167-171.
- Cordovez, J. (2013). Desarrollos metodológicos en epidemiología: revisiones sistemáticas. *Revista Academia Nacional de Medicina*, 101. Recuperado de <http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/academedicina/vol101/jhon-revisiones/>
- Delgado, M. (2002). Glosario de metanálisis. *Panace@*, 3(8), 19-22.
- Egger, M. y Smith, G. (2001). Principles of and procedures for systematic reviews. En M. Egger, G. Smith y D. Altman (Eds.), *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context* (pp. 23-42). Londres: BMJ Publishing Group.
- Egger, M., Smith, G. y K, ORourke. (2001). Rationale potential, and promise of systematic reviews. En M. Egger, G. Smith y D. Altman (Eds.), *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context* (pp. 3-19). Londres: BMJ Publishing Group.
- Elwood, P., Cochrane, A., Burr, M., Sweetnam, P., Williams, G., Welsby, E., Hughes, S. y Renton, R. (1974). A randomised controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ*, 1, 436-440.
- Fisher, R. (1935). *The Design of Experiments*. Edimburgo: Oliver and Boyd.
- Glass, G. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 10, 3-8.

- Green, S. (2005). Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Medical Journal*, 46(6), 270.
- O'Rourke, K. (2007). An historical perspective on metaanalysis: dealing quantitatively with varying study results. *Journal of Royal Society Medicine*, 100(12), 579-582.
- Pai, M., McCulloch, M., Gorman, J., Pai, N., Enanoria, W., Kennedy, G., Tharyan, P. y Colford, J. (2004). Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *The National Medical Journal of India*, 17(2), 86-95.
- Pearson, K. (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ*, 3, 1243-1246.
- Peto, R. (1980). Aspirin after myocardial infarction (Editorial). *Lancet*, 1, 1172-1173.
- Sacks, H., Berrier, J., Reitman, D., Ancona-Berk, V. y Chalmers, T. (1987). Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England Journal of Medicine*, 316, 450-455.
- Sarmiento, O., Weigle, K., Alexander, J., Weber, D. y Miller, W. (2003). Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7), 3233-3240.
- Shah, H. y Chung K.C. (2009). Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*, 124(3), 982-988

Ejecución de revisiones sistemáticas y metaanálisis

RESUMEN

Al igual que en cualquier estudio de investigación, las revisiones sistemáticas tienen una fase conceptual, una metodológica y una de presentación de resultados. En la primera, se precisan las consideraciones que son transversales a todos los proyectos, como el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos. Entre las consideraciones metodológicas existen muchas indicaciones, sin embargo, en este texto se argumenta que la ejecución de una revisión sistemática con o sin metaanálisis requiere de las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión. En la primera etapa se presenta la importancia de la selección de las palabras clave, la combinación con operadores booleanos y la selección de las fuentes de información; en la segunda etapa se describe el procedimiento para aplicar criterios de inclusión conceptuales y operativos; en la tercera se presentan la evaluación de la calidad metodológica de las investigaciones y la aplicación de los criterios de exclusión; y en la cuarta y última etapa se determina el número de artículos a incluir en la revisión. Al finalizar las etapas descritas en las líneas previas, se procede con el análisis de la información y en él, se exponen los estadísticos para verificar la reproducibilidad, y hacer análisis univariado, análisis bivariado y metaanálisis.

Palabras clave: guía PRISMA, preguntas PICO, criterios de inclusión, criterios de exclusión, calidad metodológica.

¿Cómo citar este capítulo? / How to cite this chapter?

Cardona-Arias, J. A., Higuaita-Gutiérrez, L. F. y Ríos Osorio, L. A. (2016). Ejecución de revisiones sistemáticas y metaanálisis. En *Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada* (pp. 25-40). Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia. doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>



Performance of systematic reviews and meta-analysis

ABSTRACT

As in any research study, systematic reviews have a conceptual phase, a methodological phase, and a result presentation phase. In the first one, considerations that are cross-sectional to all projects, such as problem statement, rationale and objectives, are specified. Among methodological considerations, there are many indications; however, this text argues that the performance of a systematic review with or without meta-analysis requires the stages of identification, screening, selection, and inclusion. On the first stage, the importance of selecting keywords, the combination of Boolean operators, and the selection of sources of information are explained; on the second stage, the procedure for applying conceptual and operating inclusion criteria is described; on the third stage, the assessment of methodological research quality and the application of exclusion criteria are discussed; and, on the fourth and last stage, the number of articles to be included in the review is determined. At the end of the stages described above, the analysis of information is performed, showing the statistics to verify reproducibility and conduct univariate analysis, bivariate analysis, and meta-analysis.

Keywords: PRISMA guide, PICO questions, inclusion criteria, exclusion criteria, methodological quality.

Al igual que en cualquier estudio de investigación, las revisiones sistemáticas tienen una fase conceptual, una metodológica y una de divulgación de resultados. En la primera, se deben incluir las consideraciones que son transversales a todos los proyectos, como problema, justificación y objetivos; sin embargo, en este punto es preciso hacer explícito cuál o cuáles son las razones para no poder desarrollar la pregunta de investigación desde un estudio original, es decir, se debe precisar una de las siguientes situaciones que evidencian la particularidad de la formulación de un problema que debe abordarse desde un estudio secundario:

- * Discrepancias en estudios individuales que evalúan los mismos factores de exposición, desenlaces, intervención o prueba diagnóstica.
- * Cuando los estudios individuales no son concluyentes por presentar un bajo tamaño de muestra o resultados con baja potencia estadística.
- * Ante estudios individuales que presentan una baja validez.
- * Necesidad de evaluar si los estudios disponibles se podrían extrapolar a otras poblaciones, evitando la ejecución de investigaciones que podrían presentar conclusiones similares a las de la revisión.
- * Necesidad de tener estimaciones menos sesgadas.

En la formulación del problema de una revisión sistemática se debe tener presente que la mayoría de autores han recomendado seguir los componentes de una pregunta PICO: *population* (población), *intervention* (intervención), *comparison* (comparación), *outcome* (desenlace o resultado). En este sentido, la formulación de un problema de investigación (pregunta) debería definir de forma explícita la población de estudio, la variable respuesta o resultado, la intervención o tratamiento bajo estudio, el grupo o tipo de comparación; además, algunos autores sugieren la necesidad de indicar el tipo de estudios que se emplearán como base de la revisión sistemática (Pértega y Fernández, 2005; Guallar, Damián y Martín-Moreno, 1997).

Se debe precisar que dicha metodología es válida para estudios experimentales, en los que es explícita la intervención; sin embargo, para otro tipo de estudios, como los observacionales o los de pruebas diagnósticas, la estrategia PICO debe modificarse y en lugar de intervención se debería indicar la adaptación definida:

- * *Población*: podría ser modificado por el sujeto de la investigación que hace parte de la pregunta formulada: un agente parasitario, una prueba diagnóstica, un fenómeno de salud, entre otros.
- * *Intervención*: podría ser modificado por alguna característica relacionada con el fenómeno a evaluar, como un factor de riesgo de un fenómeno de salud; características moleculares de un agente microbiano; aspectos técnicos o ventajas y desventajas de una prueba diagnóstica, mecanismo de acción de un agente biorremediador, entre otros.
- * *Comparación*: podrían adecuarse a dicho concepto las características particulares que permiten comparar, por ejemplo, agentes microbianos, como la eficiencia en la remoción de un metal pesado; la identidad de un marcador molecular en la identificación de un agente microbiano por cierta prueba diagnóstica; la eficacia de ciertos microorganismos en la remoción de un compuesto orgánico presente en una matriz ambiental; las diferencias en las manifestaciones clínicas obtenidas en respuesta a un tratamiento farmacológico particular; los niveles de resistencia presentados por un grupo de microorganismos frente a un fármaco, entre otros.
- * *Resultado*: podrían asumirse como resultados de este tipo de adecuaciones las evidencias científicas que se derivan de la comparación propuesta en el ítem anterior, en relación con los valores de eficiencia de un método, los marcadores moleculares obtenidos frente a la necesidad de conocer los más empleados en un diagnóstico, los mecanismos de acción reportados de cierto microorganismo involucrado en un evento clínico, industrial o ambiental.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Es importante entender que la formulación de la pregunta de investigación debe estar condicionada por la necesidad de información en un área de conocimiento específica y por la utilidad de la revisión sistemática para construir un marco teórico de referencia que dé cuenta de la información científicamente publicada y científicamente recolectada. También debe recoger las diferentes posturas teóricas que existen sobre un fenómeno del que no tenemos suficientes evidencias, no sabemos qué se ha investigado sobre él o cuáles son las tendencias que se vienen desarrollando en los últimos años al respecto, quiénes lo vienen investigando y de qué manera lo vienen haciendo. Así, la revisión sistemática se configura como una opción de sintetizar la información científica de base para el tratamiento de preguntas de investigación básica y aplicada, en un área de conocimiento específica.

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

En la ciencia, los objetivos de una investigación se constituyen en el cómo se propone resolver la pregunta de investigación y, por ende, suponen los logros a los que se espera llegar en el cumplimiento de dicha respuesta.

Existen diferentes tipos de objetivos de investigación que pueden ser formulados en la ciencia, sin embargo, en las revisiones sistemáticas, por sus características particulares, es necesario que se formulen de manera que permitan documentar de forma adecuada el fenómeno que se pretende conocer; por ello, verbos en infinitivo del tipo “describir” y “comparar” son los más empleados para proponer una forma de responder la pregunta de investigación. Recordemos que la base de las revisiones sistemáticas supone la falta de

integración de diferentes posturas teóricas respecto a una situación de interés, por tanto la descripción será la base de las respuestas a este tipo de preguntas.

ASUNTOS METODOLÓGICOS

Entre las consideraciones metodológicas existen muchas indicaciones, en las que la mayoría de textos presentan los siguientes ítems: formulación de la pregunta, búsqueda de la literatura, inclusión con flujograma de selección, evaluación de la calidad de los estudios, extracción y análisis de la información (Pértega y Fernández, 2005; Guallar et al., 1997).

Dadas las pretensiones de este libro, el cual parte de la base de que la literatura disponible presenta limitaciones en las consideraciones operativas de las revisiones, se desagregarán los componentes de la metodología de las revisiones sistemáticas en tres etapas:

1. Inclusión de los estudios en coherencia con la guía PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*).
2. Análisis de la información.
3. Divulgación o presentación de resultados: componentes de un artículo de investigación derivado de una revisión sistemática.

Inclusión de los estudios: guía PRISMA

En 1999 se publicó una de las primeras guías para normalizar la presentación de las revisiones sistemáticas, particularmente las que incluían metaanálisis de ensayos clínicos controlados, conocida como la declaración QUOROM (*Quality of reporting of meta-analysis*), la cual consta de 18 puntos útiles para la evaluación de este tipo de estudios por parte de los autores y editores de revistas (Moher et al., 1999).

Esta iniciativa no logró los resultados esperados y pocos estudios demostraron su impacto en la calidad de los metaanálisis. Por ello, surgió la necesidad de actualizarla y ampliarla con nuevos ítems, por lo que en el 2009 se publicó la declaración PRISMA en la que, a diferencia de QUOROM, se tomaron en cuenta cuatro aspectos conceptuales novedosos que llevaron a la adición de nuevos ítems: i) el carácter iterativo del proceso de desarrollo de una revisión sistemática; ii) la conducción y la publicación de un estudio de investigación son conceptos distintos; iii) la evaluación del riesgo de sesgo al nivel de los estudios o de los resultados; y iv) la importancia de los sesgos relacionados con la publicación (Urrutia y Bonfill, 2010; Moher et al., 2007; Delaney et al., 2005).

En la guía PRISMA se plantean 27 puntos relacionados con la escritura y publicación de artículos de investigación derivados de revisiones sistemáticas, a lo que se suma un flujograma que orientó la selección de los estudios que se tomaron como unidades de análisis (Moher et al., 2009).

De estas dos ayudas (la lista de chequeo y el flujograma de PRISMA) se infiere que la ejecución de una revisión sistemática con o sin metaanálisis requiere de cuatro etapas:

Identificación

En esta fase se debe definir la estrategia de búsqueda de los artículos, lo cual incluye la delimitación de los términos de búsqueda (que pueden estar en uno o varios idiomas)

y las fuentes de información que se utilizarán, como bases de datos bibliográficas o buscadores abiertos. En este punto algunas revistas sugieren la presentación de todas las posibles combinaciones de términos y los operadores booleanos empleados en tal combinación. Se debe tener presente que uno de los objetivos de esta fase es que los lectores puedan disponer de una cifra de artículos publicados en relación con la pregunta de investigación, es decir, la fase de identificación es una forma de obtener una cifra que se asemeje a lo que en un estudio original sería el tamaño de la población de estudio (cuán alta o baja es la cantidad de artículos publicados en relación con el tema de investigación).

Esta etapa es de gran relevancia para definir la sensibilidad de la revisión de la literatura, la cual está implícitamente dada por la pertinencia de los términos de búsqueda, sus combinaciones y el número de fuentes consultadas (expertos en el tema de investigación deben definir los términos o se debe recurrir a bases de datos de descriptores, con términos científicamente aceptados). Cabe aclarar que en algunos temas no es posible hacer una validación de la estrategia de búsqueda por parte de los expertos o del equipo de investigación, debido a razones como que la investigación en el área sea muy novedosa.

En relación con las fuentes, es recomendable emplear mínimo una base de datos bibliográfica multidisciplinaria, una específica del área de estudio y un buscador abierto como Google Scholar. También se debe diferenciar entre buscadores, motores de búsqueda y bases de datos; así, por ejemplo, Medline es una base de datos que incluye dos buscadores, Pubmed y ovid, ScienceDirect es un motor de búsqueda y Springer Link es una base de datos.

No obstante la recomendación de emplear mínimo dos fuentes, se debe aclarar que un factor determinante de la exhaustividad es el número de bases de datos empleadas, por lo que se recomienda emplear tantas como sea posible. A esto debe sumarse las consultas en instituciones especializadas, bibliotecas y hemerotecas, contactar a investigadores que sean referentes en el tema, y otro tipo de estrategias que garanticen que los autores de la revisión consultaron todas las fuentes de información que podrían ayudar a resolver su pregunta de investigación.

Finalmente, se debe hacer explícito si la búsqueda de información se desarrolló por especificidad o sensibilidad. La primera restringida a términos mesh (Medical Subject Heading), decs (Descriptores en Ciencias de la Salud) u otros tesauros; en la segunda, las palabras clave no están restringidas a un tesauro e incluyen literatura gris o un motor de búsqueda como Google Académico.

El resultado de todas las estrategias de búsqueda (términos y fuentes) debería exportarse a una fuente común, por ejemplo un administrador de referencias (EndNote, EndNoteWeb, Zotero) que permita la eliminación de los artículos duplicados o hallados en varias fuentes o con varias estrategias de búsqueda.

Tamización

En esta fase se deben aplicar los criterios de inclusión a los estudios identificados. Su objetivo es delimitar o lograr una reducción de los estudios obtenidos en la primera fase, para lo cual se pueden establecer criterios de inclusión conceptuales o afines al tema

de investigación y criterios de inclusión relacionados con consideraciones operativas. En el primer grupo se puede tomar la delimitación temporal, características de la población, el tipo de estudio que se incluirá, las formas de medir la exposición o las variables de respuesta, los idiomas de las publicaciones, el tipo de tratamiento o exposición, el desenlace primario y cuando aplique, los desenlaces secundarios, entre otros (Pértega y Fernández, 2005; Guallar et al., 1997).

En el segundo grupo (criterios operativos), se pueden emplear los filtros propios de las fuentes consultadas. Por ejemplo, en bases de datos bibliográficas es posible hacer filtros que hacen las veces de criterios de inclusión como los siguientes:

- * *Términos de búsqueda*: que aparezcan en título, resumen o palabras clave, con esto se logra eliminar estudios que tienen los términos de búsqueda en otras partes del manuscrito sin que sean artículos afines a la pregunta de investigación. De esta forma, se da mayor especificidad a la búsqueda al limitar la selección de artículos a aquellos que den prioridad en el uso del lenguaje científico a términos más relevantes relacionados con la pregunta de investigación formulada y a las secciones más relevantes del artículo, en las cuales el uso de ciertos términos hace parte de la intención científica más especializada.
- * *Rango de tiempo*: la temporalidad de los estudios publicados, reduciéndolos a un rango de tiempo exacto, puede definirse en función del tema de investigación como consecuencia de evaluaciones preliminares de la literatura que evidencian que dichos temas están publicados acorde con un auge particular en la época científica, circunscribiéndolos a ciertos periodos, lo que nos indicaría que es en ese foco de tiempo que se debe realizar la búsqueda más sensible y específica. Entre tanto, como asunto operativo, la delimitación de un periodo de tiempo se relaciona con convenciones en las publicaciones científicas que definen cierta antigüedad de los artículos empleados para la realización de una publicación teórica, que aunque no es criterio de las revisiones sistemáticas, sí se configura en un elemento técnico que, en ausencia de asuntos científicos, pone límites al volumen de información seleccionada. En las revistas científicas que lo definen el rango delimitado es de diez años de antigüedad, que incluso se encuentra definido en el proceso técnico de los motores y bases de datos científicos.
- * *Tipo de publicación*: en la base de las revisiones sistemáticas se ha definido la especificación del tipo de estudio de las publicaciones científicas a seleccionar como uno de los criterios fundamentales y que busca eliminar sesgos de selección, garantizando homogeneidad en la información generada en dichas publicaciones. Sin embargo, desde el punto de vista práctico, y entendiendo que la investigación científica se mueve en espectros de validez y se debe contar con el principio de oportunidad de los datos, existen otros criterios a tener en cuenta para definir el tipo de publicaciones a seleccionar para una revisión sistemática. Lo primero es tener en cuenta que más allá de la explicitación de un tipo de estudio en una publicación científica también está la necesidad de verificar si aquello que se declara en el artículo sí se corresponde con una evaluación previa de cumplimiento. En este sentido, no todos los artículos clasificados en cierto tipo de estudio reflejan esa condición al ser evaluados, llevando a la necesidad de flexibilizar la delimitación del tipo de estudio de las investigaciones

seleccionadas para la revisión sistemática. Por ello, lo que se deberá definir, más que el tipo de estudio como un asunto teórico a evaluar, es la condición del tipo de información que se espera se haya producido en la investigación como base para su elección.

Con estos criterios se deben controlar varios sesgos potenciales de las revisiones sistemáticas: el de publicación, el de idioma y el de selección (Pértega y Fernández, 2005; Guallar et al., 1997).

Dado que muchas bases de datos contienen filtros que podrían hacer las veces de criterios de inclusión, esta fase se hace más ágil. En este punto se debe hacer una aclaración: si bien PRISMA recomienda la eliminación de duplicados como cierre de la fase de identificación, en algunos temas (por ejemplo, leishmaniasis, malaria, tuberculosis, diabetes etc.) el número de artículos publicado es prolijo y las búsquedas obtenidas (el número de artículos) superan el número de citas que pueden exportarse a los administradores de referencias; en este caso, para facilitar la parte operativa (y no sacrificar la exhaustividad ni la reproducibilidad de la búsqueda tratando de eliminar los duplicados en la primera fase), se podría hacer una excepción a la recomendación de PRISMA, haciendo la eliminación de duplicados toda vez que se hayan aplicado los criterios de inclusión y con ello se haya logrado una reducción del número de artículos hasta uno que sea afín a la capacidad de importación de citas desde el administrador de referencias. La otra opción es hacer una distinción en los criterios de inclusión entre operativos y académicos. Los operativos serán aplicables a la fase de identificación e incluyen la originalidad de los estudios, el idioma y el periodo de tiempo. Entre tanto, los de tipo académico se aplicarían en la lectura del *fulltext* de los artículos, verificando los elementos científicos que dan cuenta de la utilidad en la respuesta a la pregunta de investigación de los artículos tamizados.

Elección

En esta fase se deben aplicar los criterios de exclusión en los estudios que pasaron la tamización (que cumplen los criterios de inclusión). Al igual que en los estudios originales, la finalidad de la exclusión es eliminar los estudios que puedan generar sesgos en los resultados; en este sentido, se deben presentar algunos criterios relacionados con las poblaciones de estudio, la forma de medir las variables de respuesta o las de exposición, la validez interna o externa de los estudios originales, entre otros.

En la literatura disponible, es frecuente que esta etapa se denomine evaluación de la calidad metodológica de los estudios, la cual debería incluir un análisis de la confiabilidad de las mediciones y la validez de los resultados. En la validez externa se debe evaluar si el muestreo es representativo y en la validez interna se debe analizar si el tamaño de muestra es suficiente (adecuado o correcto para las estimaciones que se presenten), si se realizó control de sesgos de selección e información, cuantificación o identificación de la confusión, además de incluir otros criterios que son específicos de cada tipo de estudio:

- * *Pruebas diagnósticas*: el instrumento más empleado para evaluar la calidad metodológica de este tipo de estudios es el de las guías QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (Whiting et al., 2011). Este incluye 14 puntos entre los que se destacan algunos, por ejemplo, si los pacientes son representativos de quienes

recibirán la prueba en la práctica; la descripción de los criterios de selección de pacientes; si el patrón de referencia clasifica correctamente el problema de estudio; si el tiempo entre la aplicación de la prueba de estudio y la de referencia es lo suficientemente corto; la aplicación en los pacientes de la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada; la interpretación de la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia y viceversa; si la información clínica disponible en la interpretación de los resultados de las pruebas es la misma que estará disponible cuando se use la prueba en la práctica; si se informan los resultados no interpretables o no concluyentes y se explican las pérdidas y retiradas del estudio (Zamora y Abaira, 2008).

- * *Estudios observacionales*: a diferencia del caso anterior, para los estudios observacionales no son tan explícitos los criterios para evaluar la calidad metodológica. Sin embargo, existen guías que se han diseñado para favorecer el reporte de este tipo de estudios, las cuales incluyen puntos relevantes para evaluar su calidad, como es el caso de las guías STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), de las cuales existe una general y otras específicas para estudios transversales, casos y controles y cohortes, con 22 puntos para cada uno de los tres tipos de estudio (Von et al., 2008; Vandembroucke et al., 2009).
- * *Ensayos clínicos controlados*: en este tipo de estudios los principales criterios de evaluación de la calidad metodológica incluyen los criterios de inclusión, la aleatorización de la intervención, el ocultamiento, los cegamientos, el seguimiento de los pacientes (porcentaje de pérdidas), el análisis de homogeneidad de los grupos y el tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar). Estos criterios han sido condensados en guías como la de Jadad et al. (1996) o la PEDRO Scale (Physiotherapy Evidence Database, 2013).

Una vez aplicada una de las guías de evaluación de la calidad metodológica, tipo lista de chequeo, se puede hacer una puntuación para que los análisis se puedan realizar agrupando los estudios de moderada y alta calidad (se asume que los de baja calidad son excluidos) como parte del análisis de sensibilidad o como parte de una metarregresión (Pértega y Fernández, 2005).

De lo anterior se desprende que la elección de artículos para una revisión sistemática sin metaanálisis debe incluir criterios de selección que involucren la evaluación de la calidad de las investigaciones frente a la pregunta de investigación definida. Para ello, sería importante el desarrollo de un instrumento con un *score* que unifique la aplicación de los criterios de selección; sin embargo, dada la posible heterogeneidad de las investigaciones que serían objeto de indagación, este instrumento de medición debe ser amplio en criterios, pero de aplicación posible a cada estudio. Así, la evaluación propuesta por el protocolo PRISMA define algunos elementos que hacen parte de la estructura del artículo, pero no define qué valoración darle a cada uno de dichos elementos. Por ello consideramos que es allí adonde debemos mirar y generar propuestas de evaluación de dicha calidad, con la intención de hacer reproducible no solo la identificación y la tamización, sino también la elección y la inclusión.

Inclusión

En esta última fase se determina el número de artículos objeto de la revisión con los cuales es posible realizar una síntesis cualitativa (la heterogeneidad en los estudios, sus mediciones de variables dependientes e independientes, impide la agrupación o generación de medidas globales) o cuantitativa (metaanálisis).

Al finalizar estas etapas se presenta el flujograma de selección de los manuscritos, indicando el tamaño de la muestra (número de artículos) de cada fase y el número de artículos no incluidos o excluidos con una breve descripción de las razones que respaldan la selección. Esto debe realizarse de forma ciega e independiente por varios evaluadores con el fin de garantizar la reproducibilidad de la selección de los estudios (Moher et al., 2009).

En caso de no hallar reproducibilidad en esta etapa, ante la falta de acuerdo entre los investigadores sobre la aplicación de los criterios de inclusión o exclusión, se debe indicar la forma de resolver las discrepancias en la selección de los artículos, lo cual generalmente se hace por consenso o por referencia a un tercero que no participó de este proceso en el primer momento (figura 5).

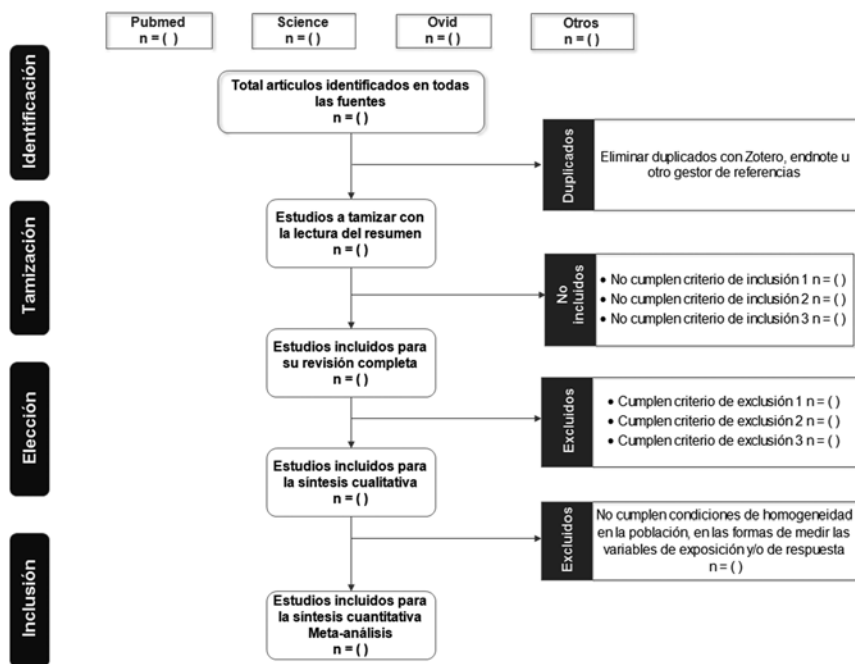


Figura 5. Algoritmo de selección de artículos. Tomada y modificada de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement por Moher et al., 2009, *PLOS Medicine*, 6(7).

Análisis de la información

Al finalizar las fases descritas en el apartado anterior, se debe proceder con el análisis de la información. En primera instancia se deben determinar las variables y datos que se tomarán de cada estudio, el formato en que se hará la recolección de dicha información (por ejemplo, hacer una base de datos en Excel) y la forma de garantizar su reproducibilidad.

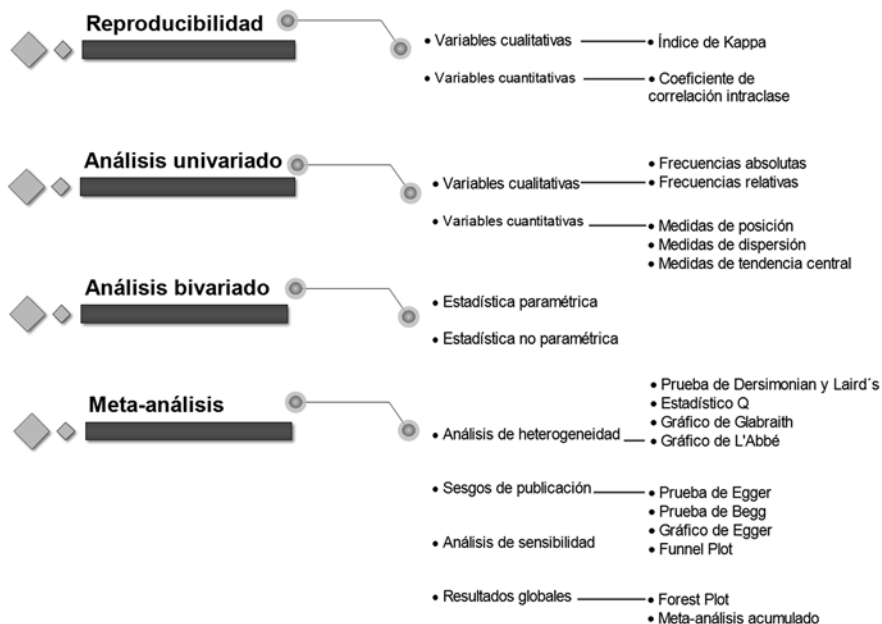


Figura 6. Análisis de la información. Elaboración propia.

En este punto es recomendable utilizar medidas estadísticas para el análisis de reproducibilidad, a diferencia de la realizada en la selección, la cual generalmente es por consenso o referencia a un tercero. Según la naturaleza de la variable analizada, se pueden calcular índices kappa para las cualitativas con el fin de establecer la concordancia de los datos extraídos por dos o más investigadores, mientras que para las variables cuantitativas se pueden calcular coeficientes de correlación intraclass, concluyendo que existe reproducibilidad en la extracción de la información de cada variable cuando estos estadísticos sean mayores a 0,95 (idealmente su resultado debería ser de 1,00).

Una vez demostrada la reproducibilidad se debe determinar el plan de análisis de la información. En este punto es pertinente precisar que, desde una perspectiva reduccionista, una revisión sistemática que presente síntesis estadística es considerada un metaanálisis. Sin embargo, tal reduccionismo resulta errado, ya que el análisis estadístico a que se hace referencia en los metaanálisis supera los estimadores y estadísticos tradicionales empleados en la parte descriptiva (uso de medidas de resumen o de frecuencias), analítica (pruebas paramétricas o no paramétricas) o explicativa (modelos de regresión). Al aludir un metaanálisis no se hace referencia a cualquier procedimiento estadístico *per se* sino a un grupo de estimadores propios de esta modalidad de investigación, los cuales se describirán después en este texto.

Recapitulando, es posible hacer buenos análisis estadísticos, principalmente descriptivos (promedios y proporciones ponderadas, análisis de tendencias, intervalos de confianza para una proporción o una media, intervalos de confianza para diferencias de promedios o proporciones, entre otros), sin que esto deje de ser una síntesis cualitativa de la revisión sistemática. Es decir, los objetivos específicos de una revisión sistemática (como describir la población de estudio, determinar la magnitud del fenómeno

de estudio, explorar o identificar algunos factores asociados) pueden implicar la necesidad de establecer algunas medidas de ocurrencia o asociación estadística, como parte de los resultados, sin que esto se corresponda con lo propio de los estimadores empleados en un metaanálisis.

Ejemplos de lo anterior se pueden encontrar en los siguientes estudios publicados por los autores de este texto:

- * *Prevalencia de la deficiencia de hierro en donantes de sangre.* Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura en la cual se combinaron estudios descriptivos en los cuales se reportaba la prevalencia de deficiencia de hierro en donantes de sangre. Con base en los resultados de los 30 estudios incluidos, se realizó el cálculo de la prevalencia global de este evento en una población de 16.979 donantes, 59,2% hombres y 40,8% mujeres; es decir, se realizó el cociente o proporción así: número de individuos con deficiencia de hierro hallados en cada estudio individual dividido la sumatoria de individuos incluidos en cada estudio y multiplicado por 100 (cálculo de una proporción de prevalencia); además, con este mismo procedimiento se calcularon las prevalencias específicas para hombres y mujeres. A las tres prevalencias (global, específica de hombres y específica de mujeres) se les calculó su respectivo intervalo de confianza del 95% para una proporción, con el estadístico $P \pm Z_{\alpha/2} * \sqrt{(PQ)/n}$, donde P corresponde a la proporción de prevalencia, $Z_{\alpha/2}$ representa el grado de confianza de la estimación (se puede tomar como una constante de 1,96 que es valor que toma una confianza del 95% en la distribución normal), Q es el complemento de P (100-P) y n es el tamaño de la muestra. En este estudio se realizaron otros análisis estadísticos y, como se dijo, esto no lo hace una revisión sistemática con metaanálisis, dado que los estadísticos empleados no son los propios de este tipo de estudio (Mantilla y Cardona-Arias, 2012).
- * *Aplicaciones de un instrumento diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida.* Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de describir los usos del WHOQOL-BREF, una escala diseñada por la Organización Mundial de la Salud para evaluar calidad de vida. En esta investigación se incluyeron 548 estudios que cumplieron el protocolo preestablecido que analizaban una población de 234.414 sujetos. En los análisis se calcularon porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, de forma similar a lo citado en el estudio anterior, con el fin de hacer una buena descripción estadística (Cardona-Arias e Higuaita-Gutiérrez, 2014).
- * *Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres.* Se realizó un revisión sistemática (Cardona-Arias, Puerta y Flórez, 2011) en la que el plan de análisis constó del cálculo de la prevalencia global de infección y las prevalencias específicas según genotipos (oncogénicos y no oncogénicos), grupo poblacional (heterosexuales, personas con VIH, militares, universitarios, homosexuales), todas con sus respectivos intervalos de confianza, igual que los dos estudios anteriores. Además, se analizaron las razones de *odds* que los estudios individuales reportaban para la infección y se realizaron intervalos de confianza para la diferencia de proporciones (con el fin de determinar diferencias estadísticas para los datos expuestos previamente) con la fórmula

$$(P1 - P2) \pm \left(Z \frac{\alpha}{2} * \sqrt{\frac{(P1 * Q1)}{n1}} + \sqrt{\frac{(P2 * Q2)}{n2}} \right)$$

En alusión a los estadísticos o estimadores propios de un metaanálisis, estos se clasifican en una tipología de cuatro fases:

Análisis de heterogeneidad

Su finalidad es determinar si los estudios individuales presentan resultados homogéneos o no; esta se mide con la Prueba de DerSimonian y Laird estadístico Q (que presenta una distribución Ji-cuadrado) y los gráficos de Galbraith y L'Abbé.

La prueba de DerSimonian y Laird se interpreta como toda prueba de hipótesis estadística, es decir, si el valor p de significación estadística es menor al error α (este es el complemento del grado de confianza, es decir, toma un valor de 0,05 cuando la confianza de las medición es del 95%), se rechaza la hipótesis nula, lo que indicaría que existe heterogeneidad, mientras que si el valor p es mayor o igual a 0,05 indicaría homogeneidad:

- * *Ho (Hipótesis nula)*: existe homogeneidad entre los estudios incluidos.
- * *Ha (Hipótesis alternativa)*: no existe homogeneidad entre los estudios incluidos.

Por su parte, la interpretación gráfica se hace mirando la distribución de los puntos en dos tipos de gráficos así:

- * *Galbraith*: si los puntos que identifican cada uno de los estudios incluidos se ubican fuera de dos líneas teóricas trazadas entre -2 y 2, indica homogeneidad. Este gráfico muestra una línea de regresión entre la precisión de cada estudio (inverso del error estándar) y el efecto estandarizado (medida de efecto dividida entre su error estándar) y dos líneas que indican el grado de confianza, con esto se determina homogeneidad. Cuando los puntos que representan cada estudio se ubican al interior de dichas líneas, los puntos por fuera de ellas evidencian que dichos estudios son los que generan mayor heterogeneidad, y como en el eje X aparece la precisión, los puntos que se encuentran hacia la derecha serán aquellos con mayor precisión (Galbraith, 1988).
- * *L'Abbé*: se determina si los puntos están cerca o lejos de una línea teórica que indica la homogeneidad. Este se emplea para los casos en que la variable de respuesta es dicotómica, dado que este gráfico muestra la frecuencia del evento en el grupo expuesto en contraste con la frecuencia de los no expuestos. Por ello, la diagonal separa los estudios así: por encima estarán aquellos que indican que el evento se presenta con mayor frecuencia en los expuestos y en la parte inferior aquellos en que el evento se presentó con mayor frecuencia en los no expuestos. Si los puntos se ubican a ambos lados, es reflejo de heterogeneidad (L'Abbé, Detsky y O'Rourke, 1987).

Se debe determinar si existe heterogeneidad y tratar de explicar su origen (confusión, sesgos), controlarla (metarregresión) y luego aplicar el modelo de análisis (Pértega

y Fernández, 2005). Si no existe heterogeneidad, el metaanálisis se realiza bajo efectos fijos, en caso contrario bajo efectos aleatorios.

Sesgo de publicación

Se evalúa con las pruebas de Egger (Estadístico t) y de Begg (Estadístico Z) y los gráficos de Egger y *funnel plot*.

- * Ho: no existe sesgo de publicación.
- * Ha: existe sesgo de publicación.

Por tanto, siempre que el valor p sea menor que el α (0,05 para una confianza del 95%) se determinará que existe sesgo de publicación.

El *funnel plot* es el complemento gráfico de la prueba de Begg. En este gráfico se relacionan el tamaño de la muestra y el tamaño del efecto detectado bajo el supuesto de que si todos los estudios detectan un efecto similar y presentan una dispersión diferente en razón del tamaño de la muestra, los puntos graficados deberían formar un “embudo” con datos superiores e inferiores a una línea teórica que se traza alrededor del cero. En caso de existir un sesgo de publicación, —según la presunción de que los estudios con resultados negativos (que no corroboran la hipótesis o presentan una baja magnitud del efecto) y los que presentan bajo tamaño de muestra no son publicados o tienen menos posibilidad de ser publicados—, se estaría frente a un gráfico en el que solo habrían hallazgos favorables o que corroboraron la hipótesis de investigación, de tal forma que en el gráfico no habría valores por encima y por debajo de cero. Dada la subjetividad de este recurso se recomienda hacer las pruebas de Begg o Egger (Begg y Mazumbar, 1994).

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad estudia la influencia individual de cada estudio en el resultado global para determinar si los resultados están sesgados por estudios con escasa calidad metodológica, por trabajos no publicados o que no cumplan estrictamente los criterios de selección. Es replicar la revisión quitando en cada paso uno de los estudios incluidos, para ver si se obtienen o no resultados similares de forma global (Pértega y Fernández, 2005; Guallar et al., 1997).

Resultados globales

En el análisis global se puede realizar un metaanálisis acumulado, un gráfico de influencia para evaluar la contribución de cada estudio en el resultado global y en el metaanálisis final con el *forest plot*.

Si no existe heterogeneidad entre los resultados de los estudios individuales, se hace análisis de efectos fijos, que indica que el efecto global obtenido del metaanálisis es igual a los estudios individuales y se asume que la única fuente de variabilidad de los resultados es la intraestudios, atribuible al azar. Si se presenta heterogeneidad entre los estudios, se usa el análisis de efectos aleatorios que indica que el efecto de cada estudio varía;

la variación incluye diferencias en la población, en los métodos o los tratamientos, y además consideran dos posibles fuentes de variabilidad intraestudio e interestudios. Cuando existe una gran heterogeneidad no es apropiado calcular efectos globales, sino que se recomienda realizar análisis por subgrupos (Pértega y Fernández, 2005; Guallar et al., 1997). Si en los resultados globales o agrupados se presenta asimetría, esta podría atribuirse a un sesgo de selección y de publicación, a un sesgo de localización (idioma, sesgo de citación, sesgo de múltiple publicación), a una verdadera heterogeneidad, al tamaño de muestra, al pobre diseño metodológico de los estudios, a análisis inadecuados o a asociaciones artefactuales (Cabello, 2005).

REFERENCIAS

- Begg, C. y Mazumbar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50, 1088-1101.
- Cardona-Arias, J. e Higueta-Gutiérrez, L. (2014). Impacto del VIH/SIDA sobre la calidad de vida: metaanálisis 2002-2012. *Revista Española de Salud Pública*, 88(1), 85-99.
- Cardona-Arias, J., Puerta, J. y Flórez, J. (2011). Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio*, 15(4), 268-276.
- Delaney, A., Bagshaw, S., Ferland, A., Manns, B., Laupland, K. y Doig, C. (2005). A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Critical Care*, 9, 575-582.
- Galbraith, R. (1988). A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 7, 889-894.
- Guallar, E., Damián, J. y Martín-Moreno, J. (1997). Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Revista Española de Cardiología*, 50, 345-354.
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D. y McQuay, H. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- L'Abbé, K., Detsky, A. y O'Rourke, K. (1987). Meta-analysis in clinical research. *Annals of Internal Medicine*, 107, 224-233.
- Mantilla, C. y Cardona-Arias, J. (2013). Metaanálisis: prevalencia de deficiencia de hierro en donantes de sangre repetitivos y asociación con sexo, 2001-2011. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(1), 59-72.
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D. F. et al. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *Lancet*, 354: 1896-1900.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. y The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- Moher, D., Tetzlaff, J., Tricco, A., Sampson, M. y Altman, D. (2007). Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLOS Medicine*, 4(3), e78. doi:10.1371/journal.pmed.0040078
- Pértega, S. y Fernández, S. (2005). Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Cad Aten Primaria*, 12(3), 166-171.

- Physiotherapy Evidence Database PEDRO. (2013). Recuperado de www.pedro.org.au.
- Rada, G., Andrade, M., Leyton, V., Pacheco, C. y Ramos, E. (2004). Medicina basada en evidencia. *Revista Médica de Chile*, 132, 253-259.
- Urrutia, G. y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica (Barc)*, 135(11), 507-511.
- Vandenbroucke, J., Von, E., Altman, D., Gøtzsche, P., Mulrow, C., Pocock, S. Poole, C., Schlesselman, J., Egger, M., y en nombre de la Iniciativa STROBE. (2009). Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gaceta Sanitaria*, 23(2), 1-28.
- Von, E., Altman, D., Egger, M., Pocock, S., Gøtzsche, P., Vandenbroucke, J. y STROBE Initiative. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Journal of Clinical Epidemiology*, 61(4), 344-349.
- Whiting, P., Rutjes, A., Westwood, M., Mallett, S., Deeks, J., Reitsma, J. Leeflang, M., Sterne, J., Bossuyt, P., y QUADAS-2 Group. (2011). QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*, 155, 529-536.
- Zamora, J. y Abaira, V. (2008). Análisis de la calidad de los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas. *Nefrología*, 28(2), 42-45.

CAPÍTULO 3

Ejemplos y detalles operativos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

RESUMEN

El objetivo de este capítulo es presentar los detalles operativos para el desarrollo de cada una de las etapas de la revisión sistemática, es decir, la identificación, tamización, elección e inclusión de las investigaciones, así como el análisis de la información. En primera instancia, se presenta la interfaz gráfica de algunas bases de datos, la aplicación de criterios de inclusión operativos y la forma de exportar los resultados a una fuente común o gestor de referencias bibliográficas. En segunda instancia, se describe el funcionamiento de dos gestores de referencia, Zotero y Endnote web, como herramientas para almacenar las búsquedas de la información, eliminar duplicados y aplicar criterios de inclusión. Posterior a ello, se expone el uso de software estadísticos como EPIDAT y SPSS para el análisis de reproducibilidad con el cálculo de coeficientes kappa y coeficientes de correlación intraclase. Para finalizar este capítulo se presenta la ejecución de metaanálisis para razones de *odds*, riesgos relativos, diferencia de riesgos, diferencia de medias y pruebas diagnósticas en los software EPIDAT y MetaDiSc, y la interpretación de las pruebas y los gráficos estadísticos para el análisis de heterogeneidad, sesgo de publicación, análisis de sensibilidad y resultados globales del metaanálisis.

Palabras clave: bases de datos bibliográficas, gestores de referencias, análisis de heterogeneidad, sesgo de publicación, análisis de sensibilidad, resultados globales del metaanálisis.

¿Cómo citar este capítulo? / How to cite this chapter?

Cardona-Arias, J. A., Higuera-Gutiérrez, L. F. y Ríos Osorio, L. A. (2016). Ejemplos y detalles operativos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. En *Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada* (pp. 41-74). Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>



CHAPTER 3

Examples and operating details of systematic reviews and meta-analyses

ABSTRACT

The objective of this chapter is to outline the operating details for developing each stage of the systematic review, that is, the identification, screening, selection and inclusion of research as well as the analysis of information. Firstly, the graphic interface of some databases, the application of operating inclusion criteria, and how to export results to a common source or bibliographic reference manager are presented. Second, the operation of two reference managers, Zotero and Endnote web, is described as tools to store information searches, delete duplicates and apply inclusion criteria. Afterwards, the use of statistic software, such as EPIDAT and SPSS, for the reproducibility analysis with the calculation of kappa coefficients and intra-class correlation coefficients is explained. Finally, this chapter examines the performance of meta-analyses for odd ratios, relative risks, risk difference, mean difference, and diagnostic test in EPIDAT and MetaDiSc, and the interpretation of tests and statistic graphs for heterogeneity analysis, publication bias, sensitivity analysis, and global results of meta-analysis.

Keywords: bibliographic databases, reference managers, heterogeneity analysis, publication bias, sensitivity analysis, global results of meta-analysis.

APLICACIÓN DE ASUNTOS OPERATIVOS DE LA FASE DE INCLUSIÓN DE ESTUDIOS DE LA GUÍA PRISMA

Según lo descrito en las páginas previas, para la elección de los estudios a incluir en la revisión sistemática o en el metaanálisis es necesario agotar las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión. En este capítulo se describen los detalles operativos para hacer eso.

Primer paso: definir la estrategia de búsqueda y las fuentes de información que se utilizarán

Con respecto a la estrategia de búsqueda, específicamente a la elección de las palabras clave y su combinación con operadores booleanos, lo ideal es elegir términos que garanticen una alta sensibilidad en la recuperación de artículos relacionados con el tema de investigación, así eso sacrifique la especificidad, en cuanto esta puede ser controlada por el investigador en las demás fases de la revisión.

Con propósitos ilustrativos, y por tratarse de un tema que han trabajado los autores del texto, las palabras claves que se seleccionaron en este ejemplo fueron `whoqol` `bref` (*World Health Organization Quality of Life*, por su sigla en inglés), en combinación con el operador booleano `AND` y con la palabra clave `hiv` (*Human Immunodeficiency Virus*, por su sigla en inglés); el `whoqol` `bref` es un instrumento diseñado por la Organización Mundial de la Salud para evaluar la calidad de vida. Así, el objetivo de una revisión con la estrategia de búsqueda utilizada podría ser describir el impacto del `hiv` en la calidad de vida de las personas infectadas según las publicaciones disponibles en la literatura científica.

En alusión a las fuentes de información, vimos que estas incluyen bases de datos genéricas, específicas del tema de investigación y buscadores abiertos. Entre las múltiples bases de datos disponibles, se eligió PubMed y ScienceDirect con propósitos pedagógicos, sin embargo, para garantizar la exhaustividad de la revisión, la recomendación es tantas bases de datos como sea posible.

PubMed es un servicio de la National Library of Medicine (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos). Incluye más de 14 millones de referencias a artículos biomédicos (figura 7).

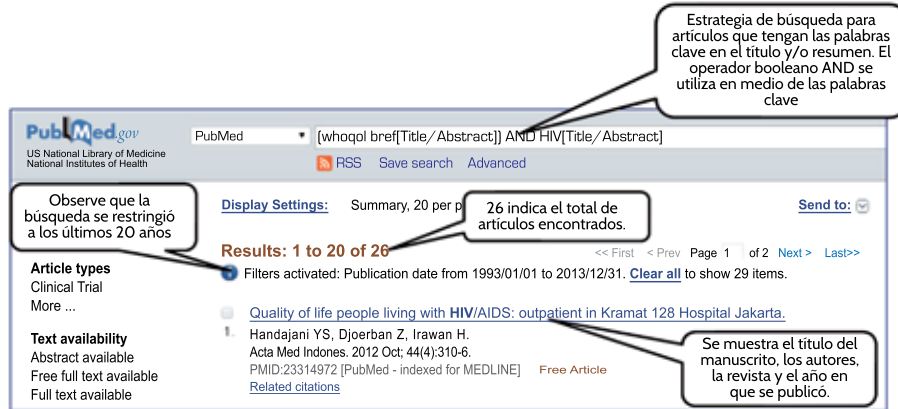


Figura 7. Interfaz de la base de datos Pubmed. Recuperado y adaptado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

ScienceDirect es una de las colecciones electrónicas más grandes del mundo en ciencia y tecnología. Incluye artículos de física, ingeniería, ciencias de la vida, ciencias sociales, ciencias humanas y medicina (figura 8).

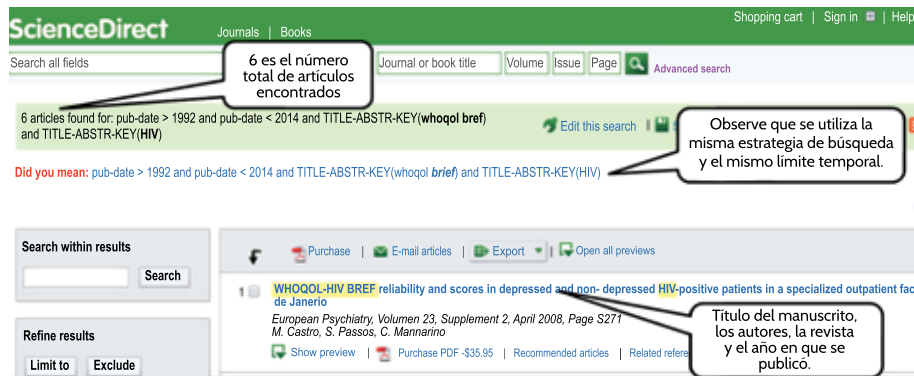


Figura 8. Interfaz de la base de datos ScienceDirect. Recuperado y adaptado de <http://www.sciencedirect.com/>

Ruta para exportar los resultados de la búsqueda

Una vez realizada la búsqueda en cada base de datos, se recomienda exportar los resultados a un archivo en su computador. Cada base de datos tiene una ruta para hacerlo; en el caso de Pubmed y ScienceDirect siga los siguientes pasos (figura 9).

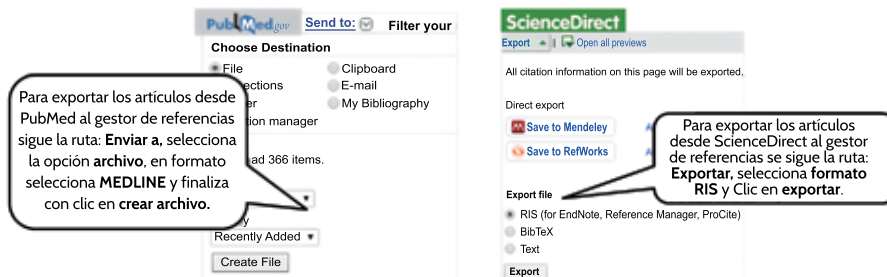


Figura 9. Ruta para exportar referencias desde las bases de datos. Recuperado y adaptado de <http://www.sciencedirect.com/>

Elección del gestor de referencias

El siguiente paso es elegir un gestor de referencias bibliográficas como fuente común para almacenar y procesar las referencias halladas en la consulta a cada base de datos. En este caso se describe EndNote Web, un gestor de referencias bibliográficas en web que permite el acceso gratuito a los investigadores. Para acceder a EndNote Web solo es necesario registrarse en la dirección, www.myendnoteweb.com, ingresando un nombre de usuario, contraseña y el correo electrónico. Una vez registrado, se puede acceder a la página desde cualquier sitio que tenga Internet (figura 10).

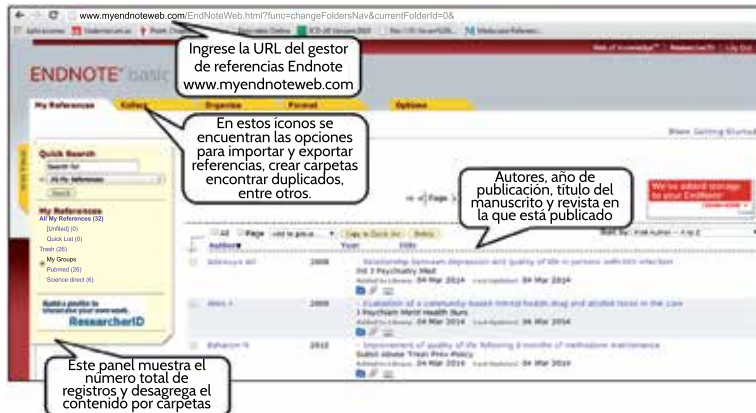


Figura 10. Interfaz del gestor de referencias EndNote Web. Recuperado y adaptado de <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html>

Ruta para importar los resultados de la búsqueda en EndNote Web

Una vez cree la cuenta en EndNote Web importe los archivos descargados desde cada base de datos (figura 11).

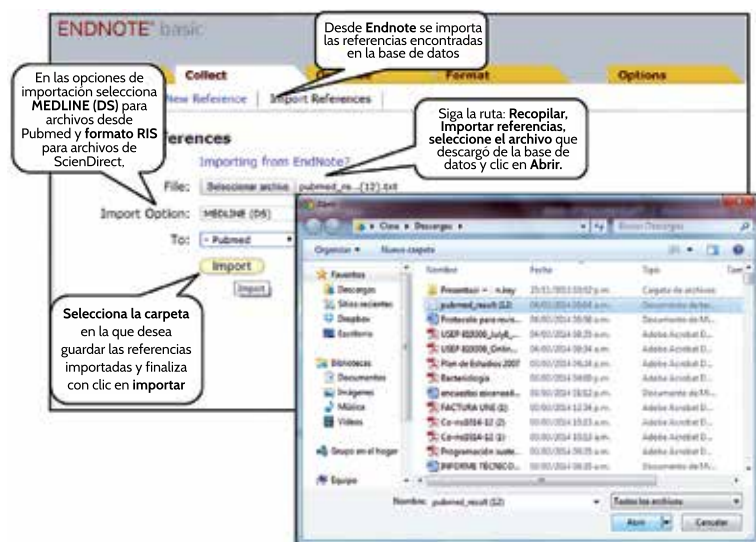


Figura 11. Ruta para importar referencias a EndNote Web. Recuperado y adaptado de <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html>

Ruta para eliminar duplicados en EndNote Web

Teniendo en cuenta que un artículo de investigación puede ser recuperado desde diferentes bases de datos, la siguiente etapa consiste en eliminar los artículos duplicados (figura 12).

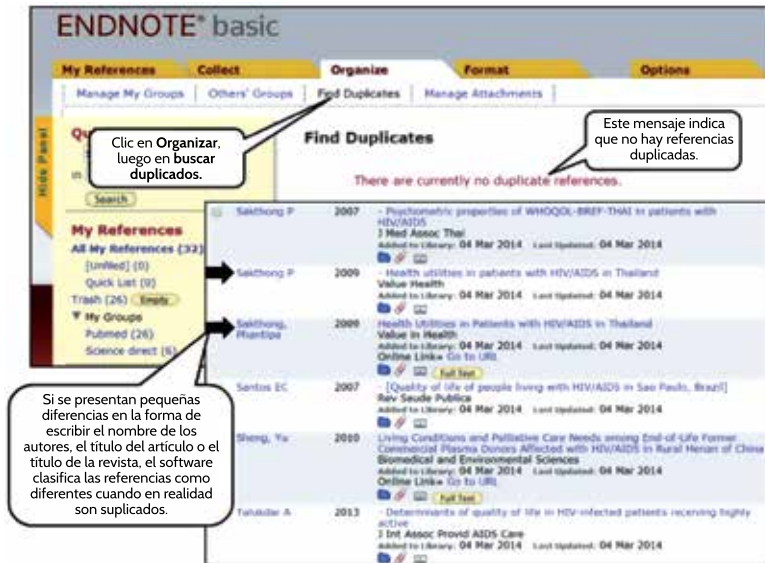


Figura 12. Eliminación de duplicados en EndNote Web. Recuperado y adaptado de <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html>

Si consideramos la baja sensibilidad del software EndNote Web para detectar referencias duplicadas, se sugiere seleccionar cuidadosamente cada artículo para no incluir artículos repetidos. En caso que desee utilizar otro software con mejor sensibilidad, el gestor de referencias bibliográficas Zotero constituye una buena opción para ello. Zotero es un gestor de citas bibliográficas de carácter gratuito que funciona como complemento del navegador de Internet Firefox, aunque también existe una versión ejecutable desde el computador. Para acceder a este programa solo se requiere registrarse en la página web, www.zotero.org, e ingresar un nombre de usuario, contraseña y correo electrónico.

El funcionamiento es similar a EndNote Web, en cuanto se requiere que se importen las consultas hechas en las bases de datos (figura 13).



Figura 13. Ruta para importar referencias a Zotero. Recuperado y adaptado de <https://www.zotero.org/>

Este software permite organizar las referencias por carpetas y en su interfaz se puede ver el título de los manuscritos, los autores, el resumen, entre otros. Además, permite insertar notas y marcas (figura 14).

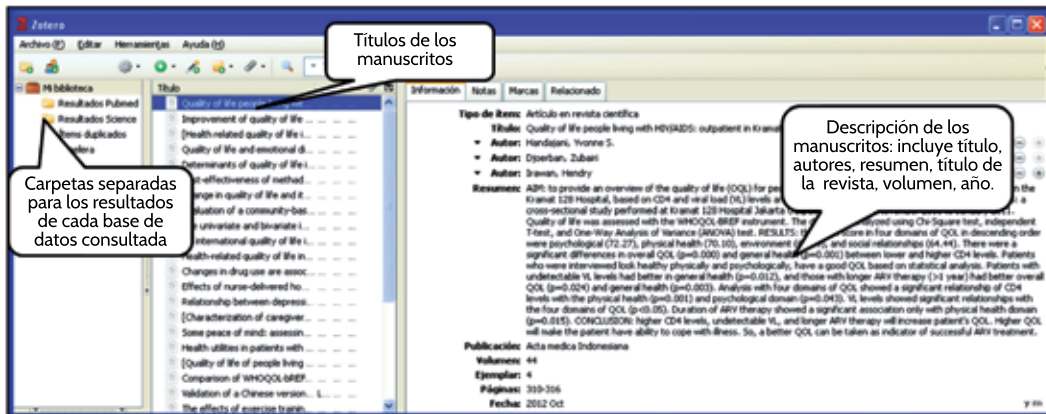


Figura 14. Interfaz gráfica del gestor de referencias Zotero. Recuperado y adaptado de <https://www.zotero.org/>

La eliminación de los artículos duplicados en este software se realiza con solo un clic en el ícono "Mostrar duplicados". No obstante, presenta la opción para que el investigador verifique que lo identificado por el programa sí es efectivamente un duplicado. Observemos que se identificaron 14 referencias similares, en contraste a lo que sucedió con EndNote Web, en el cual no se identificó ninguna (figura 15).

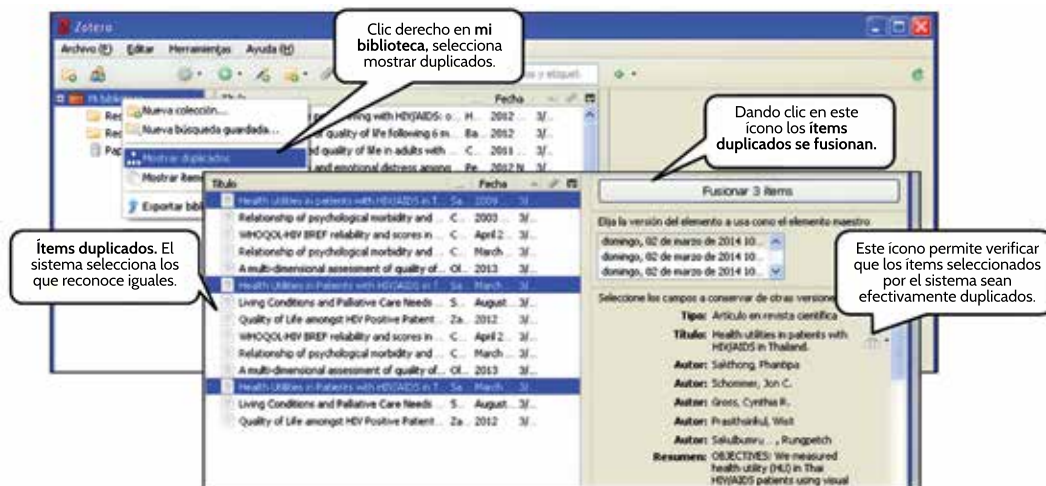


Figura 15. Ruta para eliminar duplicados en Zotero. Recuperado y adaptado de <https://www.zotero.org/>

Tamización de artículos

Hay que hacer la tamización de los artículos incluidos a partir de la lectura de los resúmenes y aplique los criterios de inclusión. En este caso se eliminarán los artículos en

los que se evalúe la calidad de vida de individuos diferentes a las personas que viven con VIH (figura 16).

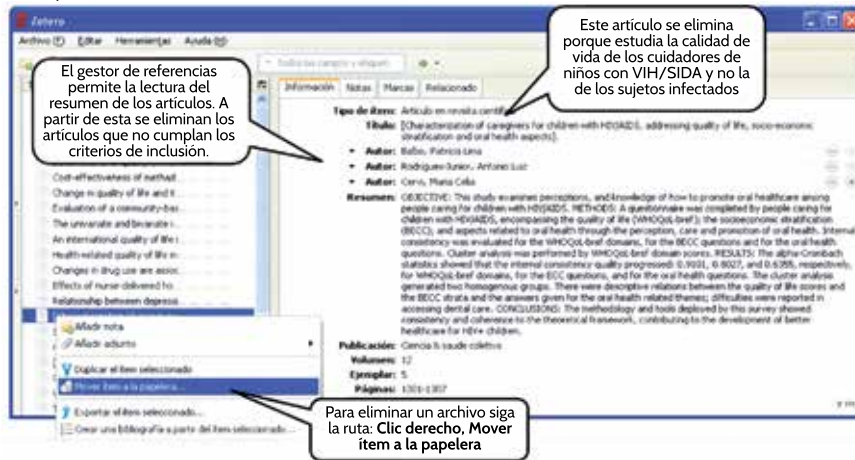


Figura 16. Aplicación de criterios de inclusión en Zotero. Recuperado y adaptado de <https://www.zotero.org/>

Elección de artículos

Después de aplicar los criterios de inclusión con la lectura de los resúmenes de todos los artículos, el siguiente paso consiste en aplicar los criterios de exclusión. La recomendación para esto es realizar la lectura completa del manuscrito de manera que se pueda evaluar la calidad metodológica de los estudios; no obstante, en algunas ocasiones esto también puede hacerse con la lectura del resumen en tanto que la identificación de la fuente de sesgo es tan clara que no es necesario continuar evaluando las otras características del manuscrito (figura 17).

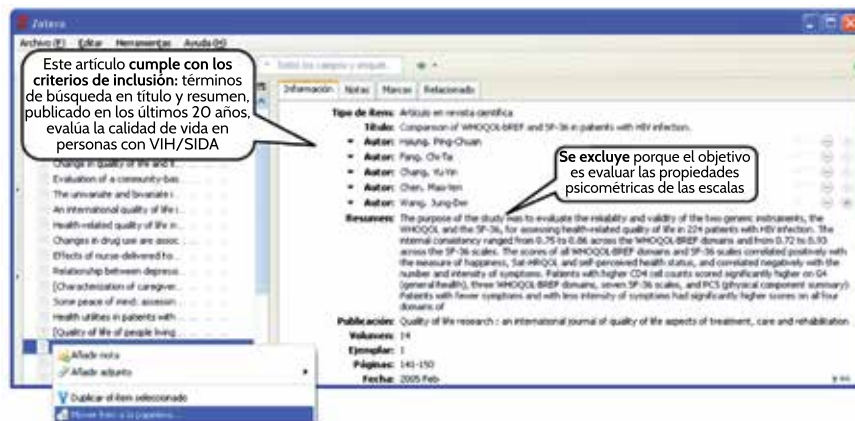


Figura 17. Aplicación de criterios de exclusión en Zotero. Recuperado y adaptado de <https://www.zotero.org/>

ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LA EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Una vez se seleccionan los artículos a incluir en la síntesis cuantitativa o cualitativa, el siguiente paso es extraer las variables de cada artículo que interesa al investigador. Generalmente la información se extrae en una plantilla en Microsoft Excel por dos investigadores

de forma independiente y se evalúa el grado de acuerdo de los investigadores al extraer la información con el propósito de evitar errores y garantizar la reproducibilidad.

Análisis de reproducibilidad para variables cualitativas

Una de las variables comunes en las revisiones sistemáticas es el país en el cual se realizó la investigación en cuanto permite identificar la distribución de las publicaciones del tema de interés en el ámbito mundial. Esta variable también puede agruparse como “continente de estudio”. Para evaluar la reproducibilidad entre los investigadores al momento de extraer esta variable, suponga que se hallaron estudios de América, Europa y Asia y, al tratarse de una variable cualitativa, se calcula un índice kappa como se indica en la figura 18.

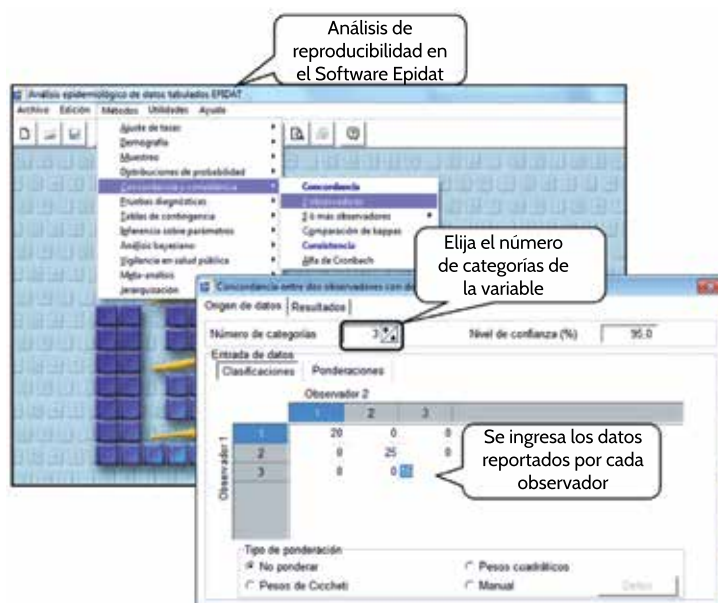


Figura 18. Análisis de reproducibilidad en el software Epidat. Recuperado y adaptado de <http://www.cuidando.es/epidat-version-4-1-programa-para-analisis-epidemiologico-y-estadistico/>

Se eligen tres categorías para esta variable: América (1), Europa (2) y Asia (3); asumiendo que ambos revisores reportaron 20 estudios de América, 25 de Europa y 15 de Asia, se obtendrían los siguientes resultados, que indican una reproducibilidad perfecta en la extracción de los datos de esta variable.

Acuerdo observado: 1,0000
 Acuerdo esperado: 0,3472

	Kappa	EE	IC	(95,0%)
1,0000	0,0000	1,0000	1,0000	

Prueba de significación

Estadístico Z	Valor p
-----	-----
10,8349	0,0000

Asumiendo que uno de los revisores se equivocó al poner uno de los estudios realizados en América como si hubiese sido de Asia, los datos para el análisis de reproducibilidad serían como se muestran en la tabla 1 y en la figura 19.

Tabla 1.
Concordancia entre dos investigadores para la variable "continente de estudio"

	OBSERVADOR 1	OBSERVADOR 2
América (1)	20	19
Europa (2)	25	25
Asia (3)	15	16

Nota. Elaboración propia.

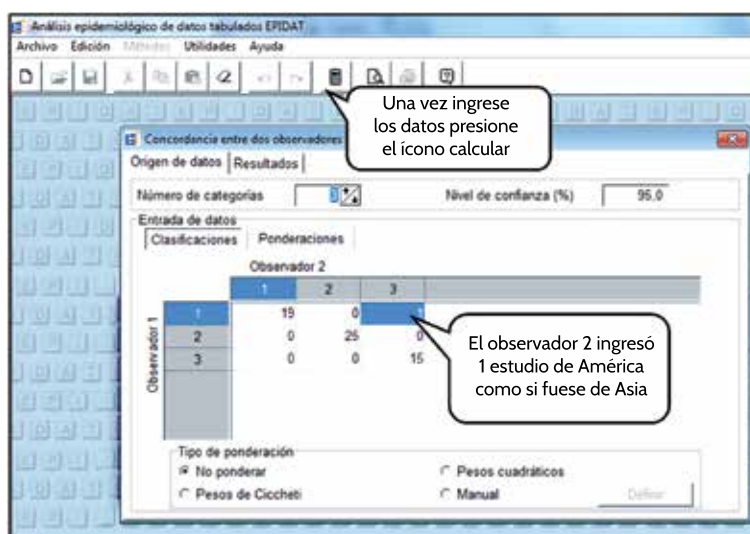


Figura 19. Análisis de reproducibilidad en Epidat para la variable "continente de estudio". Recuperado y adaptado de <http://www.cuidando.es/epidat-version-4-1-programa-para-analisis-epidemiologico-y-estadistico/>

El siguiente índice kappa, mayor a 0,95, podría ser excelente desde el punto de vista estadístico, pero incluye un error, por ello se recomienda que solo se continúe el análisis cuando se compruebe que en la extracción de los datos de cada variable la reproducibilidad fue perfecta (kappa de 1,00).

Acuerdo observado:	0,9833	
Acuerdo esperado:	0,3458	
Kappa	EE	IC (95,0%)
-----	-----	-----
0,9745	0,0252	0,9251 1,0000

Prueba de significación	
Estadístico Z	Valor p
10,5834	0,0000

Análisis de reproducibilidad para variables cuantitativas

En el caso de las variables numéricas, por ejemplo los niveles de hematócrito y ferritina reportados en los artículos, puede calcularse el coeficiente de correlación intraclase como se indica a continuación (este ejemplo se hizo en el software spss) (figura 20).

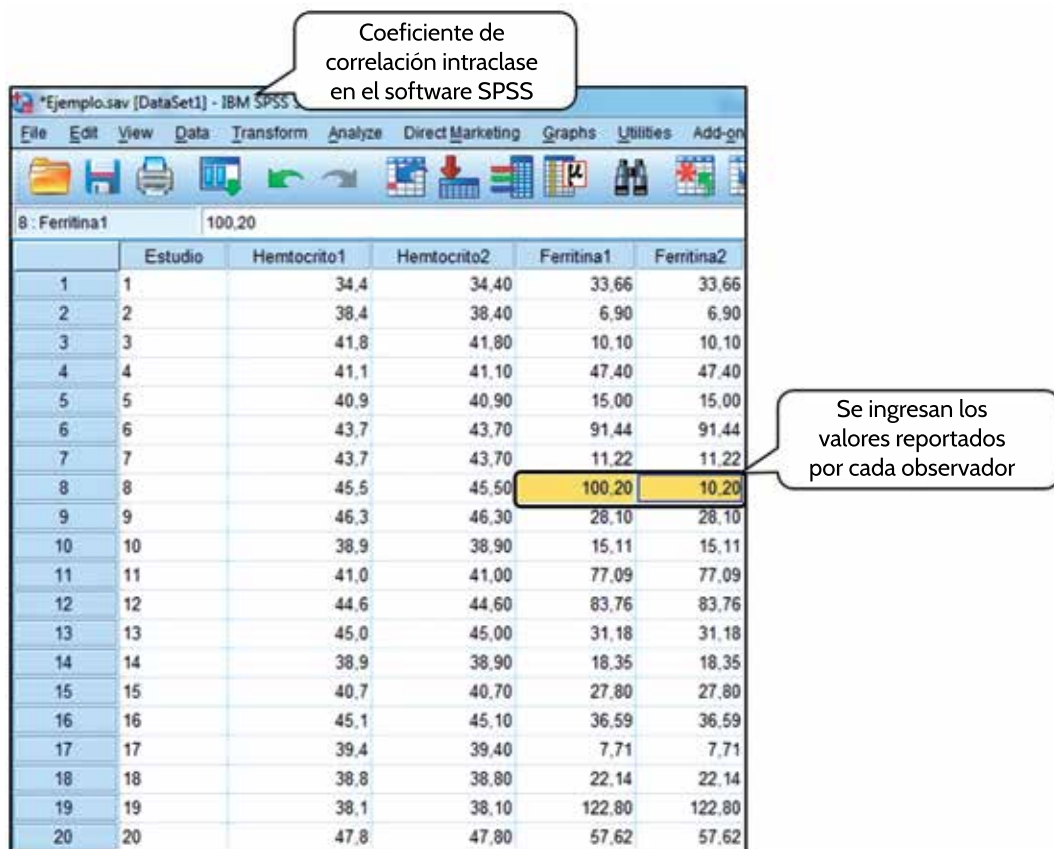


Figura 20. Cálculo del coeficiente de correlación intraclase en SPSS. Recuperado y adaptado de <http://www.cuidando.es/epidat-version-4-1-programa-para-analisis-epidemiologico-y-estadistico/>

Los datos anteriores muestran los valores de hematócrito y ferritina sérica que dos investigadores extrajeron de 20 estudios incluidos en su revisión sistemática (son datos hipotéticos).

Caso 1

Los dos observadores hacen la extracción de los valores de hematócrito de forma independiente sin incurrir en ningún error (hematócrito 1 son los valores extraídos por

el primer revisor), el cálculo del coeficiente de correlación se haría por la ruta que se muestra en la figura 21 y en la tabla 2.

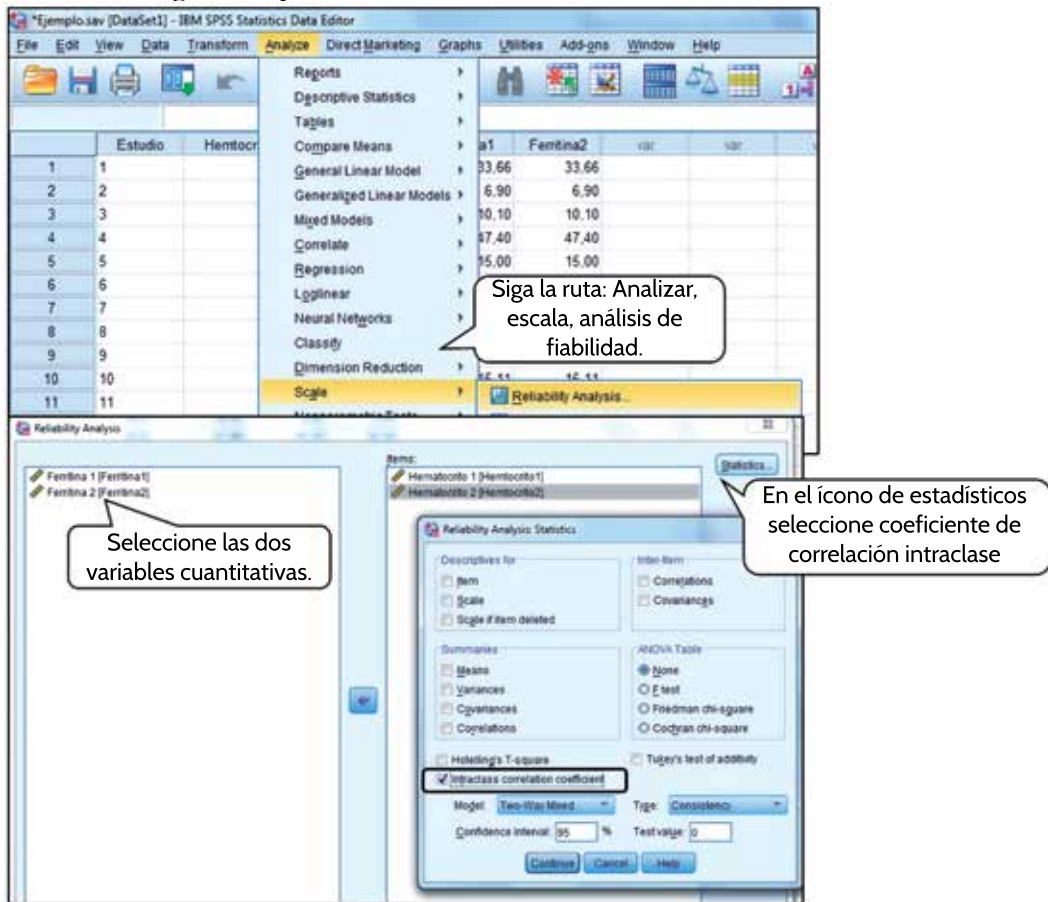


Figura 21. Ruta para calcular el coeficiente correlación intraclass. Recuperado y adaptado de <http://www.cuidando.es/epidat-version-4-1-programa-para-analisis-epidemiologico-y-estadistico/>

Conclusión: la extracción de la información de la hemoglobina presentó una reproducibilidad perfecta de 1,000.

Tabla 2.

Resultados del coeficiente de correlación intraclass para la variable hemoglobina

	CORRELACIÓN INTRACLASE	95% INTERVALO DE CONFIANZA	
		LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
Medidas individuales	1,000	1,000	1,000
Promedio de medidas	1,000	1,000	1,000

Nota. Elaboración propia.

Caso 2

Los mismos dos observadores hacen la extracción de los valores de ferritina de forma independiente con un error por parte del segundo revisor (figura 22 y tabla 3).

	Estudio	Hemtcrito1	Hemtcrito2	Ferritina1	Ferritina2
1	1	34,4	34,40	33,66	33,66
2	2	38,4	38,40	6,90	6,90
3	3	41,8	41,80	10,10	10,10
4	4	41,1	41,10	47,40	47,40
5	5	40,9	40,90	15,00	15,00
6	6	43,7	43,70	91,44	91,44
7	7	43,7	43,70	11,22	11,22
8	8	45,5	45,50	100,20	10,20
9	9	46,3	46,30	28,10	28,10
10	10	38,9	38,90	15,11	15,11
11	11	41,0	41,00	77,09	77,09
12	12	44,6	44,60	83,76	83,76
13	13	45,0	45,00	31,18	31,18
14	14	38,9	38,90	18,35	18,35
15	15	40,7	40,70	27,80	27,80
16	16	45,1	45,10	36,59	36,59
17	17	39,4	39,40	7,71	7,71
18	18	38,8	38,80	22,14	22,14
19	19	38,1	38,10	122,80	122,80
20	20	47,8	47,80	57,62	57,62

Figura 22. Coeficiente de correlación intraclase cuando hay discrepancias entre los observadores. Elaboración propia.

Conclusión: el coeficiente de correlación genera un resultado de 0,822 (IC 0,604 - 0,926) lo que evidencia problemas de reproducibilidad en la extracción de la información.

Tabla 3.

Resultados del coeficiente de correlación intraclase cuando hay discrepancias entre los observadores

	CORRELACIÓN INTRACLASE	95% INTERVALO DE CONFIANZA	
		LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
Medidas individuales	0,822	0,604	0,926
Promedio de medidas	0,902	0,753	0,961

Nota. Elaboración propia.

EJECUCIÓN DEL METAANÁLISIS

En el momento en el que se extrae toda la información de interés de los artículos y se garantiza la reproducibilidad en la extracción de la información se procede a realizar el metaanálisis. En primer lugar, se debe elegir la medida de efecto que se va utilizar, en coherencia con el tipo de estudios que se están metaanalizando; en este sentido, Epidat presenta cuatro opciones (figura 23).



Figura 23. Tipo de metaanálisis en Epidat según la medida del efecto. Elaboración propia.

Razones de *odds*

Medida de asociación epidemiológica empleada para comparar dos variables cualitativas dicotómicas o bicategorías, usada tradicionalmente en estudios descriptivos y analíticos de casos y controles (tabla 4).

Tabla 4.

Variables de asociación epidemiológica en estudios descriptivos y de casos y controles

	DICOTÓMICA 1	DICOTÓMICA 2
Descriptivos	Variable independiente, generalmente un factor que se presume está asociado con el evento bajo estudio	Variable dependiente o de respuesta, generalmente el fenómeno bajo estudio
Casos y controles	El factor de riesgo bajo estudio	El grupo de estudio Caso: persona que presenta el evento bajo estudio. Control: persona sin el evento bajo estudio, y generalmente equiparado por edad, sexo u otro potencial confusor

Nota. Elaboración propia.

Riesgo relativo

Es una razón entre la proporción (cociente o porcentaje) de incidencia del evento en las personas expuestas a un factor de riesgo (por ejemplo, número de personas expuestas a un factor de riesgo que desarrollan una enfermedad dividido entre el número de expuestos a dicho factor) y la incidencia en las personas no expuestas. Cabe aclarar que, al tratarse de casos incidentes (nuevos), solo puede tomarse de estudios prospectivos como los de cohorte y experimentales. También aplica solo en caso de que el factor de riesgo y el evento sean variables dicotómicas.

Diferencia de riesgos

Se toman los mismos valores del caso anterior (proporción de incidencia de la enfermedad entre expuestos al factor de riesgo y entre los no expuestos) pero en lugar de dividirlos se restan.

Diferencia de medias

Aplica para aquellas situaciones en que el fenómeno bajo estudio se mide como una variable cuantitativa y esta es comparada entre dos grupos. Una vez se elige una de las cuatro medidas, aparece el cuadro de diálogo que se muestra a continuación (figura 24). Cabe aclarar que este es igual para las razones de *odds*, el riesgo relativo y la diferencia de riesgos al contener dos vistas con “Origen de datos” y “Datos y resultados”.

Origen de datos

En el origen de datos aparecen dos columnas, en la derecha están los aspectos señalados por defecto como el grado de confianza (95%), el modelo para hacer el metaanálisis, la forma de ordenar la presentación de los resultados y el número de artículos del metaanálisis. En la columna de la izquierda aparecen dos opciones para ingresar los datos: la manual y la automática. En la automática se debe tener un archivo (por ejemplo en Excel) con la misma estructura del Epidat; dado que esto no es conocido por muchos investigadores, se recomienda el ingreso por la opción “Manual”. Para el ingreso de los datos de forma manual, se debe tener de cada estudio individual los datos que se conforman en las tablas de contingencia (2 x 2), es decir, cuatro celdas producto de cruce de las dos variables dicotómicas (tener o no el evento y tener o no el factor de riesgo o de exposición).

Datos y resultados

En esta vista aparece el número de estudios que se indicó en la vista anterior, y para cada uno se deben ingresar los datos de las cuatro celdas que se conforman en la tabla 2 x 2 (figura 24).

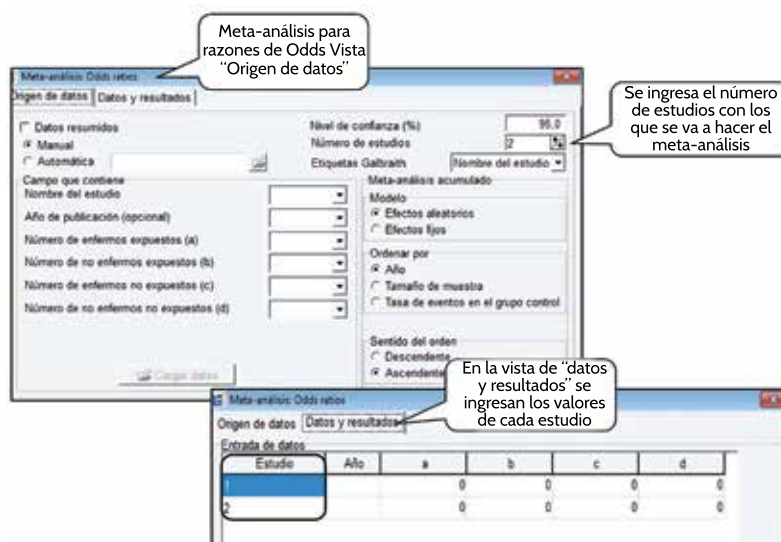


Figura 24. Interfaz gráfica de Epidat para metaanálisis de razones de *odds*. Elaboración propia.

En los metaanálisis cuya variable desenlace o respuesta es cuantitativa, es decir, aquellos en que se realiza una “diferencia estandarizada de medias”, también aparecen las dos vistas (“Origen de datos” y “Datos y resultados”) con una configuración similar. El cambio central es que para ingresar los datos de cada estudio individual se debe tener el tamaño de muestra y la media hallada con su error estándar para los dos grupos bajo comparación; es decir, este metaanálisis se emplea cuando en cada estudio individual se desea evaluar la diferencia en una medida de desenlace cuantitativa entre dos subgrupos conformados por una variable dicotómica (figura 25).

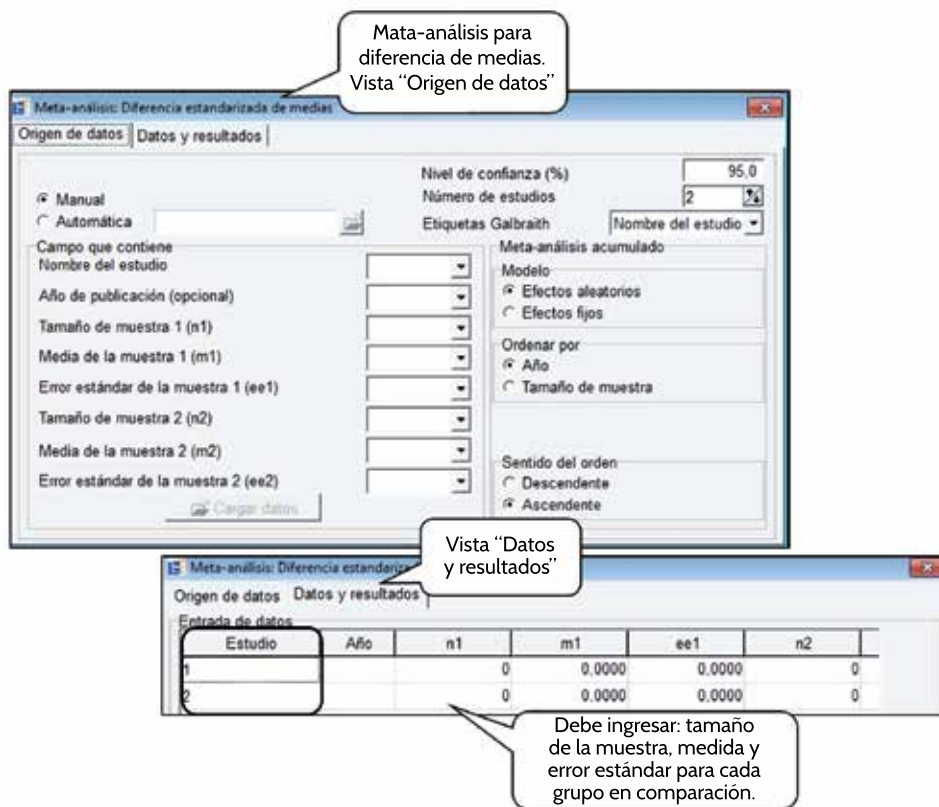


Figura 25. Interfaz gráfica de Epidat para metaanálisis de diferencia de medias. Elaboración propia.

Un ejemplo de lo anterior sería un estudio que busca determinar el valor de la transferrina entre hombres y mujeres que son donantes de sangre. El grupo uno correspondería al promedio, error estándar y tamaño de muestra de los hombres, mientras que el segundo serían los mismos datos pero en las mujeres. En este caso el protocolo de investigación debería tener como criterio de inclusión que cada estudio individual presente los valores de la transferrina para hombres y mujeres.

Interpretación de los estadísticos propios de un metaanálisis

En las líneas siguientes se presentarán cuatro casos hipotéticos que facilitarán la comprensión de los estadísticos propios de los metaanálisis.

Caso 1

En el caso 1 se presenta la interpretación de los estadísticos de un metaanálisis para razones de *odds* cuando el análisis evidencia homogeneidad entre los estudios.

Análisis de homogeneidad con el método analítico

El software presenta todos los estadísticos necesarios para determinar la homogeneidad o heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión sistemática. En estos se determina la variabilidad propia de cada estudio (intraestudios), la variabilidad entre estudios, el coeficiente de variabilidad entre estudios y el coeficiente r_i , que indica el porcentaje de la variabilidad total del metaanálisis explicada por diferencias entre los estudios individuales. En conjunto estas medidas se pueden resumir en el resultado de la prueba de heterogeneidad de DerSimonian y Laird, en la cual los grados de libertad (gl) corresponden al número de estudios menos 1.

En resumen, de los estadísticos expuestos, el valor p de la prueba de heterogeneidad de DerSimonian y Laird es el que se toma para definir la homogeneidad (valor p mayor o igual a 0,05) o heterogeneidad (valor p menor a 0,05) entre los estudios. En este caso, con un valor p de 0,9307 en la prueba Q de DerSimonian y Laird se concluye que existe homogeneidad, por lo que sería apropiado combinar los estudios para generar una medida global, siempre que tal combinación sea plausible teóricamente (tabla 5).

Tabla 5.
Prueba de heterogeneidad método analítico de DerSimonian y Laird

MÉTODO ANALÍTICO: PRUEBA DE HETEROGENEIDAD DE DERSIMONIAN Y LAIRD		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
0,4456	3	0,9307
ESTADÍSTICOS DE HETEROGENEIDAD		ESTIMADOR
Varianza entre estudios		0,0000
Varianza intraestudios		0,3155
Coeficiente r_i : proporción de varianza total debida a la varianza entre estudios		0,0000
Coeficiente de variación entre estudios		0,0000

Nota. Elaboración propia.

Análisis de homogeneidad con el método gráfico: gráfico de Galbraith y gráfico de L'Abbé

Los estadísticos usados para la evaluación de la heterogeneidad entre los resultados de los estudios individuales pueden presentarse en forma gráfica o analítica (pruebas de hipótesis). A continuación se exponen varias opciones.

- * *Gráfico de Galbraith:* en coherencia con lo hallado en el método analítico, para el ejemplo en cuestión, este gráfico evidencia la homogeneidad entre los estudios, dado que los puntos que representan cada uno de los estudios se encuentran entre las dos líneas de homogeneidad. Además, se observa que el estudio 1 es el que presentó la mayor precisión (figura 26).

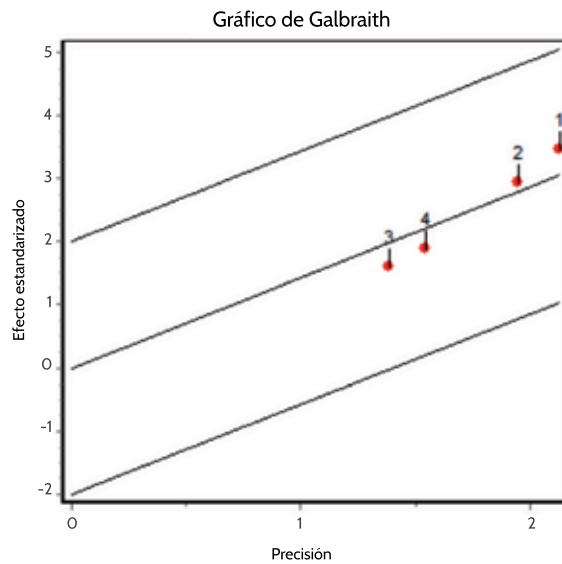


Figura 26. Gráfico de Galbraith. Elaboración propia.

* *Gráfico de L'Abbe*: dado que todos los puntos están al mismo lado de la pendiente, se concluye la existencia de homogeneidad. Además, se evidencia que el evento se presenta con mayor frecuencia en los expuestos (figura 27).

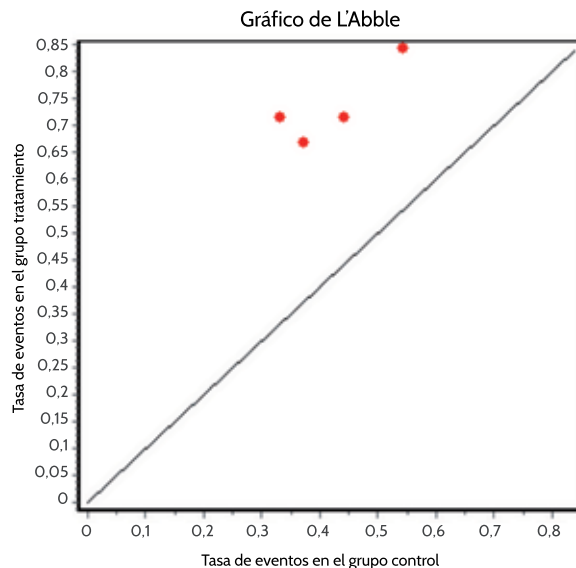


Figura 27. Gráfico de L'Abbe. Elaboración propia.

Cuando se hallen diferencias entre el método analítico (DerSimonian y Laird) y el gráfico, algunos autores recomiendan basar las conclusiones en el gráfico dado que el estadístico Q presenta baja potencia (alto error β o tipo II).

Sesgo de publicación con el método analítico

Este se evalúa con la prueba de Begg y la prueba de Egger. En este caso, según la prueba de Begg no existiría sesgo de publicación cuando la confianza de los análisis fuese del 95%. La conclusión con la prueba de Egger sería que sí existe sesgo de publicación (tabla 6).

Tabla 6.
Método analítico para evaluar sesgo de publicación

MÉTODO ANALÍTICO: NOMBRE DE LA PRUEBA Y SU ESTADÍSTICO		
Prueba de Begg	Estadístico Z= 1,6984	Valor p= 0,0894
Prueba de Egger	Estadístico t= -9,3956	Valor p= 0,0111

Nota. Elaboración propia.

Sesgo de publicación con el método gráfico

El *funnel plot* pone de manifiesto que no existe sesgo de publicación dado que se hallaron estudios a ambos lados del eje X (figura 28).

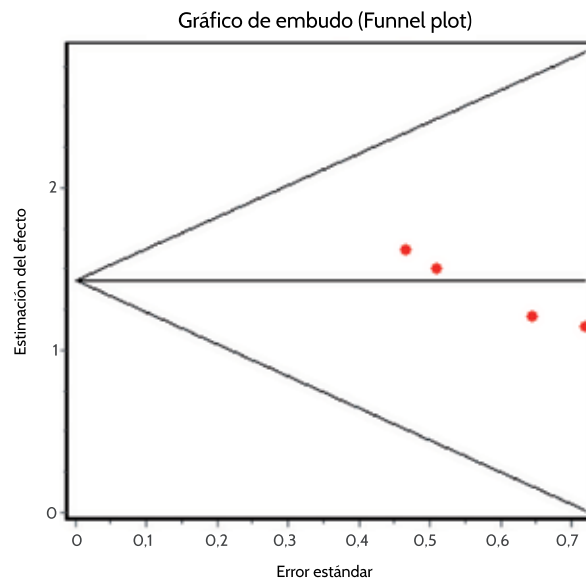


Figura 28. Gráfico de embudo (*funnel plot*). Elaboración propia.

Por su parte, el gráfico de Egger (figura 29) pone de manifiesto que existe sesgo de publicación dada la lejanía del cero, es decir, cuanto más se aleja de cero indica mayor asimetría o mayor evidencia del sesgo. En caso de diferencias entre los estadísticos y los gráficos, se recomienda tomar la prueba de Egger dado que presenta mayor potencia estadística.

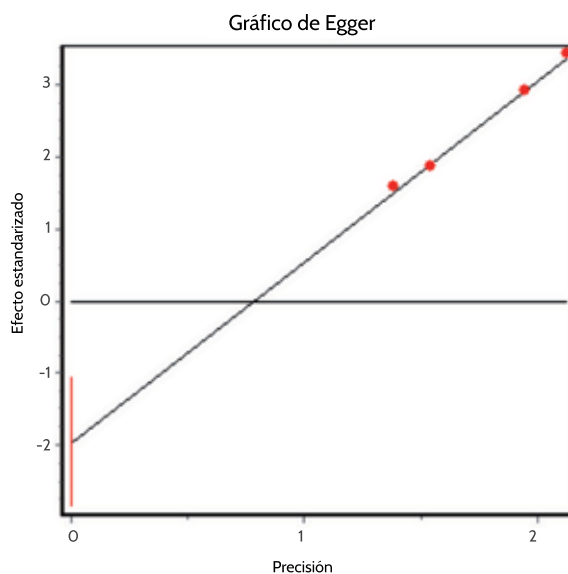


Figura 29. Gráfico de Egger. Elaboración propia.

Análisis de sensibilidad con el método analítico

Al comparar los límites de los intervalos de las razones de *odds* (OR), se observa que todos se traslapan, con lo cual se puede concluir que son estadísticamente iguales. En el análisis de sensibilidad esto indica que la eliminación de cada uno de los cuatro estudios incluidos en el metaanálisis no modifica la medida de efecto global. Así, por ejemplo, la medida global hallada con los cuatro estudios oscila entre 2,40 y 7,22; al eliminar el estudio número uno, la medida global se reduce en un 9,7%, con límites entre 1,89 y 7,47, siendo estadísticamente iguales. Es decir, la exclusión del estudio de uno de los resultados no modifica la conclusión y la medida global presenta buena robustez (tabla 7).

Tabla 7.

Método analítico para el análisis de sensibilidad

ESTUDIO OMITIDO	N	OR	IC 95%	CAMBIO RELATIVO %
Uno	242	3,76	1,89 - 7,47	-9,74
Dos	225	4,05	2,09 - 7,81	-2,78
Tres	263	4,38	2,41 - 7,96	5,26
Cuatro	296	4,38	2,38 - 8,08	5,32
GLOBAL	342	4,16	2,40 - 7,22	

Nota. Elaboración propia.

Análisis de sensibilidad con el método gráfico

Lo anterior también puede observarse con el método gráfico, a partir del “gráfico de influencias”, en el que se evidencia que la medida global (en rojo) no cambia significativamente al excluir cada estudio individual (en negro) (figura 30).

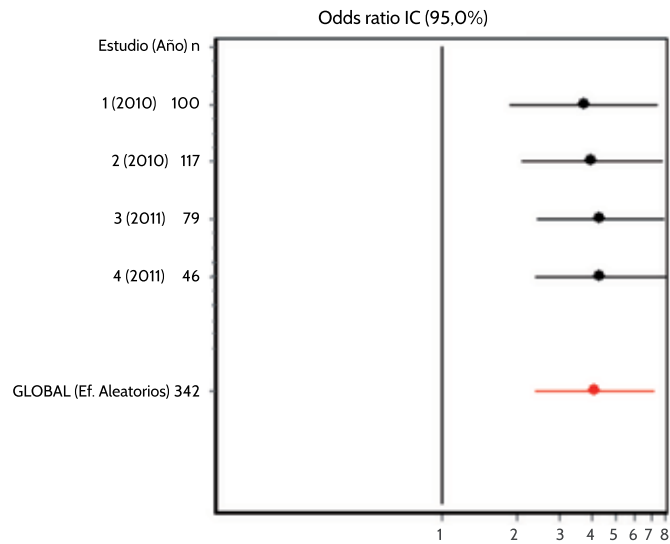


Figura 30. Gráfico de influencias. Muestra en rojo la medida global y en negro cada estudio individual. Elaboración propia

Reporte de resultados

El software genera el resultado global en términos de efectos fijos o efectos aleatorios, e interpretar uno u otro depende del análisis de homogeneidad. En este caso, en coherencia con la homogeneidad hallada en la primera parte de los análisis, se debe leer la medida global, combinada o agrupada, de efectos fijos (para este caso fue igual al análisis por efectos aleatorios). En el resultado total del metaanálisis se presenta la medida de efecto de cada estudio individual (en la figura 31 equivale al punto o círculo), su intervalo de confianza del 95% (en la figura está representado por la línea) y la medida agrupa por efectos fijos y aleatorios.

Además, en el gráfico *forest plot* se expone una línea vertical que identifica el valor nulo o la no diferencia entre los grupos comparados (para las razones de *odds* y los riesgos relativos sería uno y para la diferencia de riesgos y de medias sería el cero), lo que indica que el evento (enfermedad o desenlace bajo estudio) es igual entre los que presentan y los que no presentan el factor de exposición bajo estudio. Los resultados que se ubiquen a la derecha indican que el evento se presenta con mayor frecuencia en los expuestos al factor, mientras que a la izquierda de la línea vertical se ubicarían los estudios que hallaron una menor frecuencia del evento en los no expuestos al factor de estudio. Si el intervalo de confianza (línea horizontal de la medida de efecto de cada estudio) toca la línea vertical, indicaría que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (figura 31).

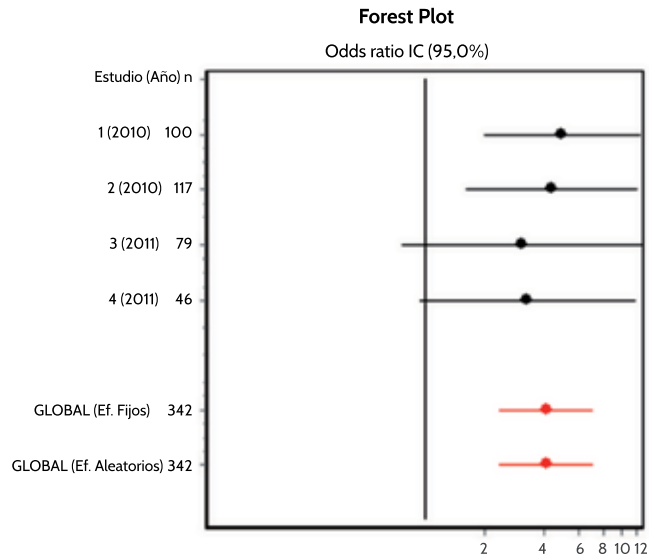


Figura 31. Forest plot. Elaboración propia.

En la figura 31 se observa que en los estudios 1 y 2 se hallaron diferencias estadísticas, siendo mayor la frecuencia del evento entre el grupo que tiene el factor de exposición. En los estudios 3 y 4 el intervalo de confianza incluye el valor nulo, lo que indica que no se hallaron diferencias estadísticas en el evento de estudio entre los dos grupos de estudio, aunque, por lo amplio de este intervalo, podría pensarse que el bajo tamaño de muestra es el responsable de tal conclusión. Es decir, es posible que en estos dos estudios haya problemas de potencia estadística (alto error β), por lo que no se hallaron diferencias estadísticas que probablemente sí existan. En ese caso se debe evaluar que en los estudios 3 y 4 haya incluido un número suficiente de pacientes en el estudio (se debe evaluar el cálculo del tamaño de la muestra).

El resultado global del metaanálisis fue 4,16 (intervalo entre 2,40 - 7,22). Esto indica que la enfermedad se presenta con 4,16 veces más frecuencia en los expuestos que en los no expuestos, o, lo que es lo mismo, que por cada persona sin el factor de riesgo (o de exposición) que presenta la enfermedad se presentan 4,16 enfermos entre los expuestos al factor de riesgo. Esta medida fue estadísticamente significativa dado que el intervalo no incluye el uno (tabla 8).

Tabla 8.
Resultados del metaanálisis

ESTUDIO	N	RAZÓN DE ODDS (OR)	IC 95%	% DE PESO	
				E. FIJOS	E. ALEATORIOS
Uno	100	5,00	1,99 - 12,54	35,85	35,85
Dos	117	4,44	1,63 - 12,13	30,05	30,05
Tres	79	3,12	0,76 - 12,84	15,17	15,17
Cuatro	46	3,33	0,94 - 11,81	18,93	18,93
EFFECTOS FIJOS	342	4,16	2,40 - 7,22		
Efectos aleatorios	342	4,16	2,40 - 7,22		

Nota. Elaboración propia.

Los límites de los intervalos de confianza, además de mostrar la significación estadística de la medida de efecto, son útiles para identificar si en el resultado combinado se incluyen valores clínicamente significativos.

Además, se puede presentar el metaanálisis acumulado o gráfico de influencia, en el cual se presenta el valor de la medida de efecto (para el ejemplo sería la razón de *odds*) y su intervalo de confianza del 95% (figura 32).

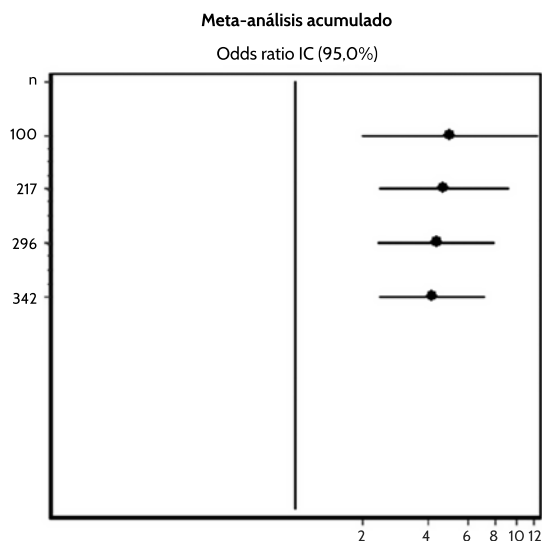


Figura 32. Metaanálisis acumulado. Elaboración propia.

En la figura 32, el primer círculo con línea representa la razón de *odds* y su intervalo de confianza para el primer estudio incluido en el metaanálisis, la cual corresponde a la sumatoria de los datos de los dos primeros estudios y así sucesivamente hasta incluir la totalidad de estudios individuales de la revisión sistemática.

Caso 2

En el caso 2 se presenta la interpretación de los estadísticos de un metaanálisis para razones de *odds* cuando el análisis evidencia heterogeneidad entre los estudios.

Análisis de heterogeneidad y sesgo de publicación

La interpretación del análisis de heterogeneidad y el sesgo de publicación tanto con el método gráfico como con el método analítico se resumen en la tabla 9. Los gráficos se presentan en la figura 32.

Tabla 9.

Análisis de heterogeneidad y sesgo de publicación del caso 2

PRUEBA	VALOR P
<i>Heterogeneidad</i>	
Prueba de heterogeneidad de DerSimonian y Laird estadístico Q	0,0000
Varianza entre estudios	5,7607

Continúa

Cont.

Varianza intraestudios	0,2889
Coficiente RI: prop. de varianza total debido a la varianza entre estudios	0,9522
Coef. variación entre estudios	0,7664

Conclusión: existe heterogeneidad entre los estudios individuales. En caso de confirmar que se trata de verdadera heterogeneidad (no atribuible a sesgos o a la inclusión de estudios de baja calidad), el metaanálisis debe estimar la medida global con el modelo de efectos aleatorios. Si no es plausible su agrupación (por sustento teórico), se deben identificar los estudios que explican la mayor heterogeneidad y hacer análisis por subgrupos. Con el método gráfico se concluye lo mismo.

Sesgo de publicación

Prueba de Begg estadístico Z	1,0000
Prueba de Egger estadístico t	0,5279

Conclusión: no existe sesgo de publicación, lo cual se concluye también con el método gráfico.

Nota. Elaboración propia.

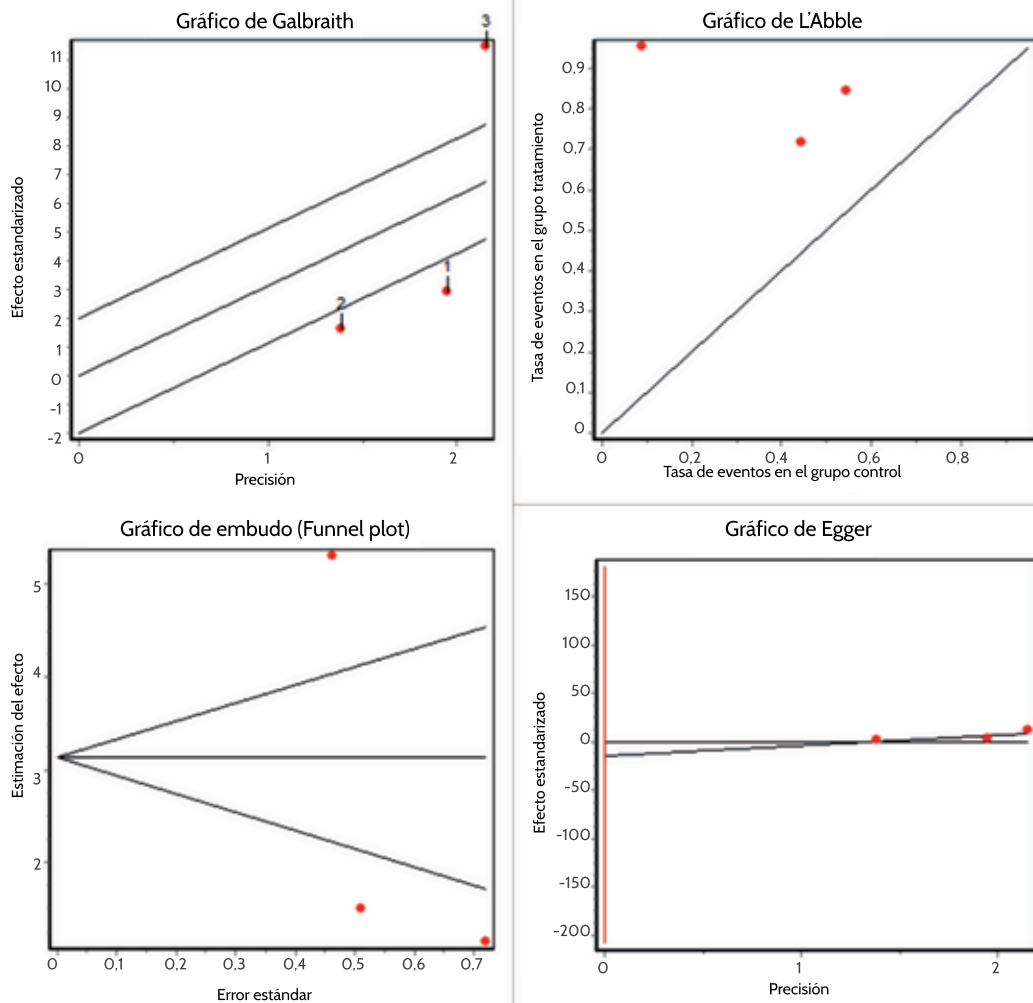


Figura 33. Método gráfico de Galbraith, L'Abbé, forest plot y gráfico de Egger para el caso 2. Elaboración propia.

Análisis de sensibilidad

A partir del análisis de sensibilidad que se presenta en la tabla 10 y en la figura 34 se pueden presentar las siguientes conclusiones:

- * El cambio relativo en las razones de *odds* evidencia que existen diferencias clínicamente significativas en su magnitud, lo que evidenciaría que algunos estudios (para este caso el número tres) introducen cambios sustanciales en las conclusiones y, por tanto, debería evaluarse la pertinencia de generar una medida combinada, máxime teniendo presente el análisis de heterogeneidad precedente.
- * A pesar de que los intervalos se traslapan, lo que indicaría que no existen diferencias estadísticamente significativas, debe primar el criterio clínico-teórico, dado que la amplitud de los intervalos (por ejemplo, la obtenida al excluir de los análisis a los estudios uno y dos) evidencia que el error estándar de estas mediciones es demasiado alto (esto se debe a que los datos presentaron una alta dispersión o algún subgrupo presentó muy bajo tamaño de muestra, lo que disminuye la potencia de los análisis).

Tabla 10.

Análisis de sensibilidad para el caso 2

ESTUDIO OMITIDO	N	OR	IC 95%	CAMBIO RELATIVO %
Uno	399	25,93	0,44 - 1526,21	79,41
Dos	437	30,00	0,72 - 1250,96	107,55
Tres	196	3,95	1,74 - 8,95	-72,68
GLOBAL	516	14,45	0,88 - 235,95	

Nota. Elaboración propia.

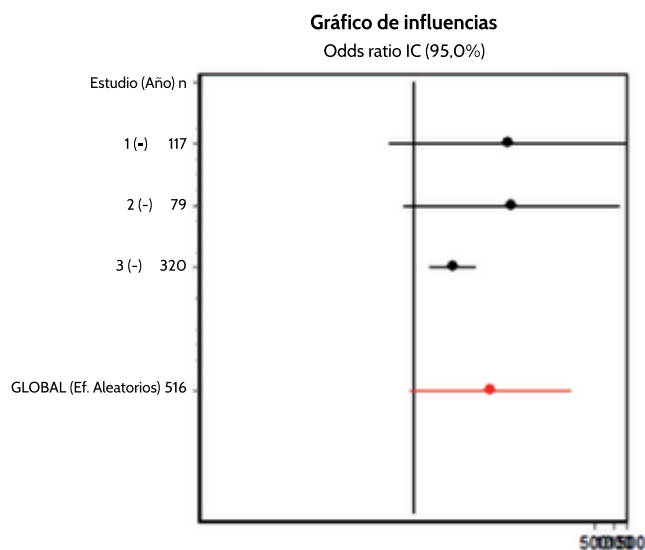


Figura 34. Gráfico de influencias para el caso 2. Elaboración propia.

Resultados

En los resultados globales se evidencian las diferencias entre las conclusiones que se obtendrían con un análisis por efectos fijos o por efectos aleatorios, además del efecto tan elevado del estudio tres. Este tipo de metaanálisis, si en el ejemplo se hubiese desarrollado con un mayor número de estudios, evidenciaría la necesidad de hacer análisis por subgrupos (tabla 11 y figura 35).

Tabla 11.
Resultados del metaanálisis método analítico caso 2

ESTUDIO	n	RAZÓN DE ODDS (OR)	IC 95%	% DE PESO	
				E. FIJOS	E. ALEATORIOS
Uno	117	4,44	1,63 - 12,13	36,6873	33,7046
Dos	79	3,12	0,76 - 12,84	18,5200	32,3228
Tres	320	200,00	80,60 - 496,27	44,7926	33,9726
EFFECTOS FIJOS	516	22,91	12,47 - 42,09		
Efectos aleatorios	516	14,45	0,88 - 235,94		

Nota. Elaboración propia.

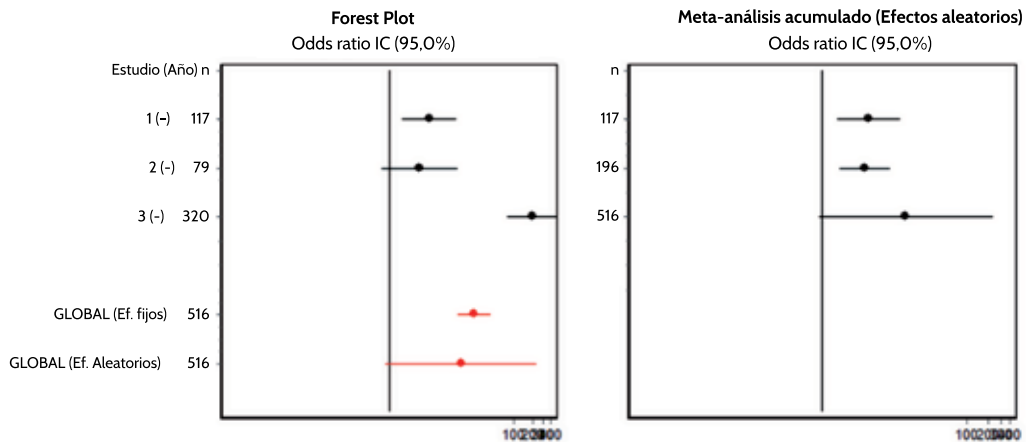


Figura 35. Forest plot y metaanálisis acumulado (efectos aleatorios) caso 2. Elaboración propia.

Cabe aclarar que los datos de este ejemplo en la realidad no podrían combinarse, dadas sus elevadas diferencias, pero se inventaron los datos con el fin de que el lector haga una análisis un poco más profundo y crítico de situaciones que pueden presentarse.

Caso 3

El caso 3 representa un escenario de un metaanálisis para diferencia de medias en el cual se presenta heterogeneidad en los estudios individuales. La interpretación de los resultados de los estadísticos y los gráficos propios del metaanálisis se resumen en la tabla 12 y la figura 36.

Tabla 12.
Metaanálisis: diferencia de medias

ETAPA DEL METAANÁLISIS	CONCLUSIÓN
Prueba de heterogeneidad de DerSimonian y Laird estadístico Q (Ji-cuadrado) Valor $p=0,0000$	Existe heterogeneidad en la medida de efecto o asociación entre los estudios incluidos en la revisión sistemática
Gráficos de Galbraith	
Valor p Prueba de Begg estadístico $Z=1,0000$. Valor p Prueba de Egger estadístico $t=0,9771$	No se presentó sesgo de publicación
Funnel plot	
Análisis de sensibilidad: método gráfico	El gráfico de influencia indica que la exclusión por etapas de cada uno de los estudios no afecta la medida global, es decir, ninguno de los estudios tiene un peso mayor sobre el desenlace
Conclusión del metaanálisis: <i>forest plot</i>	Bajo el modelo de efectos aleatorios, se halló una diferencia de 5,5 puntos (unidad en que se mide la variable cuantitativa o desenlace) siendo mayor en el segundo grupo (o no expuestos al factor de estudio); es decir, el resultado global fue -5,5. Sin embargo, se debe precisar que tal diferencia no fue estadísticamente significativa (dado que el intervalo incluye el valor nulo o cero)

Nota. Elaboración propia.

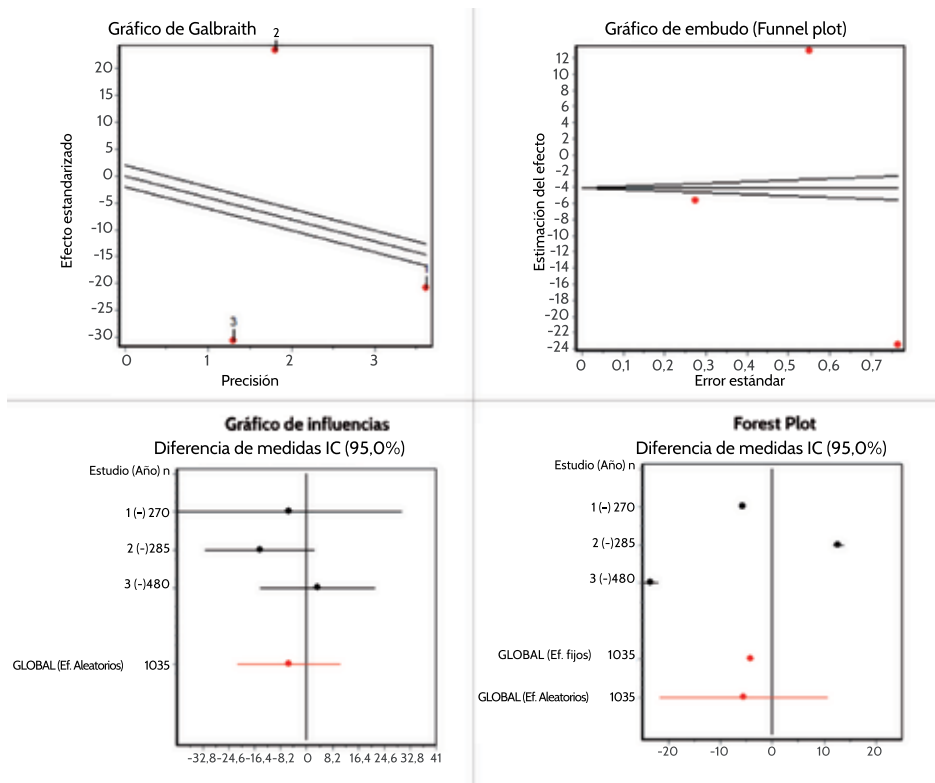


Figura 36. Gráfico de Galbraith, *funnel plot*, gráfico de influencias y *forest plot*. Elaboración propia.

Caso 4. Metaanálisis de pruebas diagnósticas

En este caso el software empleado es el MetaDiSc (Meta-analysis of studies of evaluations of Diagnostic and Screening tests) (Zamora et al., 2006). Este presenta una única vista en la cual se debe ingresar el autor, la identificación del estudio y el número de pacientes evaluados con la prueba de referencia y la prueba que se está evaluando. La combinación de los resultados de estas pruebas conforma los verdaderos positivos (positivos con las dos pruebas), los falsos positivos (personas negativas en la prueba de referencia y positivas en la prueba bajo estudio), los falsos negativos (personas positivas en la prueba de referencia y negativas en la prueba bajo estudio) y los verdaderos negativos (negativos en ambas pruebas). Cabe aclarar que la prueba de referencia puede ser única o una combinación de criterios (figura 37).

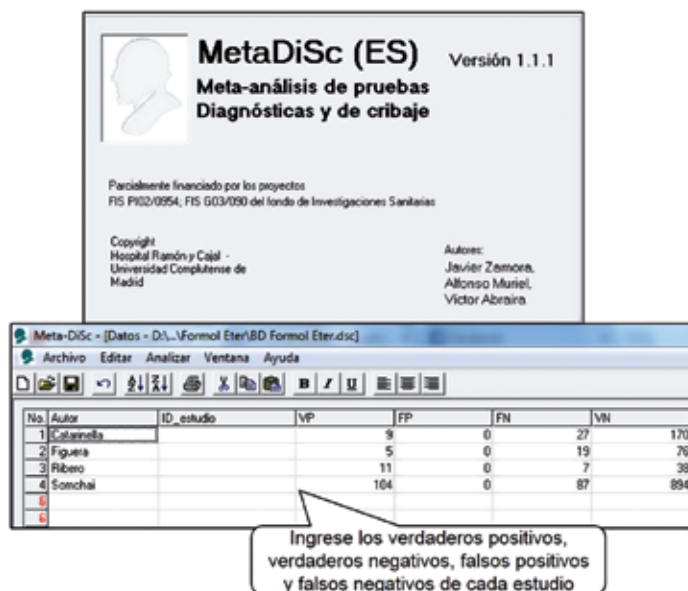


Figura 37. Interfaz gráfica del Software MetaDiSc. Elaboración propia.

Este software es muy expedito en sus análisis y no implica desafíos en su parte operativa. El reto no está en sus técnicas analíticas sino en el manejo de tres partes centrales:

- * Garantizar la exhaustividad, reproducibilidad y pertinencia de la revisión sistemática; esto está más relacionado con la fundamentación teórico-conceptual.
- * Manejar bien los conceptos básicos de la evaluación de pruebas diagnósticas. En este sentido, el investigador o lector debe estar familiarizado con términos como sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (o cociente de probabilidad), proporción de resultados falsos (positivos y negativos), valores predictivos (positivos y negativos), razón de *odds* diagnóstica, curva roc, índice de J de Youden, entre otros. Para esto, al finalizar este acápite, se presentan algunas publicaciones de los autores de este libro en las modalidades de revisión sistemática sin metaanálisis, metaanálisis de estudios observacionales y metaanálisis de pruebas diagnósticas. Con ellas el lector podrá ampliar asuntos relacionados no solo con la investigación teórica, sino

también con asuntos metodológicos propios de los estudios originales en las modalidades de evaluación diagnóstica y estudios observacionales.

- * A partir del conocimiento de los términos y parámetros propios de la evaluación diagnóstica, hacer una buena extracción de los cuatro valores que pide el software (expuestos en la figura 38).

Una vez ingresados los valores correspondientes a verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), el investigador solo debe usar el módulo Analizar, en el cual se presentan los resultados del metaanálisis, los cuales incluyen, entre otros:

- * Tablas de resultados: presenta los valores de exactos de los parámetros de la evaluación diagnóstica con sus intervalos de confianza.
- * Gráficos de sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad, razón de *odds* diagnóstica y curva ROC.
- * Posibilidad de hacer metarregresión, es decir, cuando los resultados del metaanálisis se deben desagregar en función de una covariable (figuras 38 y 39).

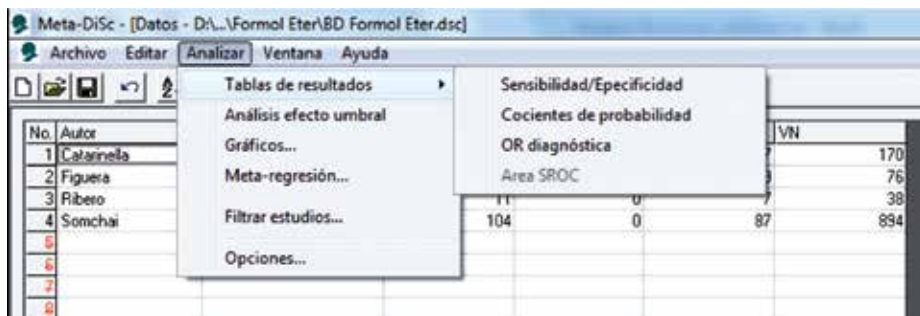


Figura 38. Ruta en MetaDiSc para realizar metarregresión. Elaboración propia.

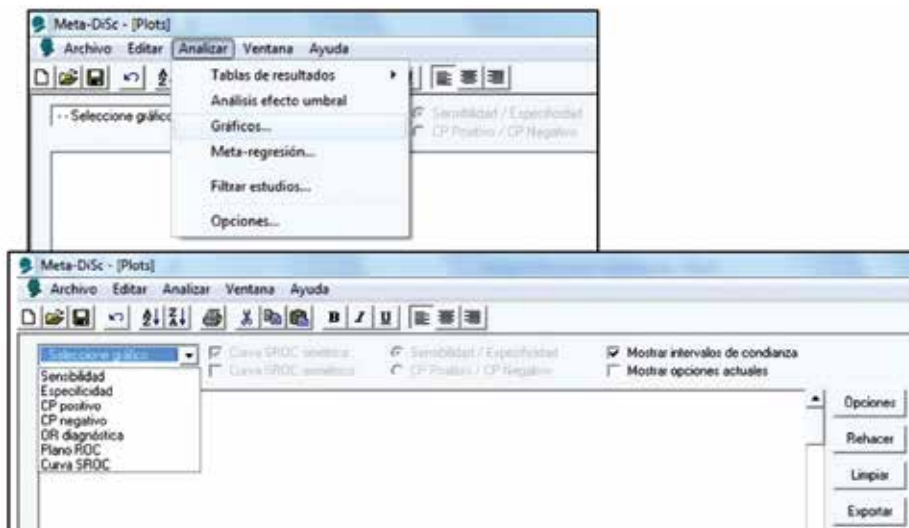


Figura 39. Ruta en Meta-DiSc para elegir los gráficos. Elaboración propia.

ESTADÍSTICOS PROPIOS DE UN METAANÁLISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En el análisis de sensibilidad se presenta el valor de cada estudio con su intervalo de confianza del 95% y el resultado global con su intervalo de confianza del 95%. Entre los análisis propios de metaanálisis solo se expone la heterogeneidad, no aparece el análisis de sensibilidad ni el sesgo de publicación.

A continuación se presentan ejemplos de las principales tablas que genera el software (tabla 13 a tabla 16).

Tabla 13.
Resultados de sensibilidad

ESTUDIO	SENSIBILIDAD	[95% INTERVAL. CONF.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Catarinella	0,250	0,121 - 0,422	9/36	170/170
Figuera	0,208	0,071 - 0,422	5/24	76/76
Ribero	0,611	0,357 - 0,827	11/18	38/38
Somchai	0,545	0,471 - 0,617	104/191	894/894
Sensibilidad global 0,480 0,419 - 0,541				
Heterogeneidad chi-cuadrado = 20,09 (d.f.= 3) p= 0,000				
Número de estudios= 4				
Añadir 1/2 solo a los estudios con ceros				

Nota. Elaboración propia. En especificidad es similar.

Tabla 14.
Resultados de CP positivo

ESTUDIO	CP	[95% INTERVAL. CONF.]	% PESO
Catarinella	87,811	5,226 - 1475,4	24,84
Figuera	33,880	1,941 - 591,42	24,39
Ribero	47,211	2,935 - 759,34	25,37
Somchai	974,24	60,801 - 15610,9	25,41
(REM) Global CP+ 109,62 19,886 - 604,323			
Heterogeneidad chi-cuadrado= 4,44 (d.f.= 3) p= 0,218			
Número de estudios = 4			
Añadir 1/2 solo a los estudios con ceros			

Nota. Elaboración propia. Efectos aleatorios. La tabla de resultados es similar para el cociente de probabilidad negativo.

Tabla 15.
Resultados de odds ratio diagnóstica

ESTUDIO	DOR	[95% INTERVAL. CONF.]	% PESO
Catarinella	117,80	6,664 - 2082,2	25,11
Figuera	43,154	2,287 - 814,22	24,43

Cont.

Ribero	118,07	6,257 - 2227,8	24,43
Somchai	2136,6	131,61 - 34684,9	26,03
(REM) Global DOR	196,10	30,919 - 1243,8	
Heterogeneidad chi-cuadrado= 4,93 (d.f.= 3) p= 0,177			
Número de estudios= 4			
Añadir 1/2 solo a los estudios con ceros			

Nota. Elaboración propia. Efectos aleatorios.

Tabla 16.

Análisis del efecto umbral

Coefficiente de correlación de Spearman: 0,200 valor p= 0,800
(Logit(TPR) vs Logit(FPR))

Modelo de Moses (D = a + bS)

Regresión sin ponderar

Var	Coef	Error estd.	T	valor p
a	2,325	4,423	0,526	0,6516
b(1)	-0,478	0,708	0,675	0,5694

Número de estudios = 4

Añadir 1/2 solo a los estudios con ceros

Nota. Elaboración propia.

El análisis de heterogeneidad, además de indicar la homogeneidad o variabilidad entre los estudios, no presenta el mismo uso que se refirió en la fundamentación conceptual. Es decir, determinar si el metaanálisis se realizaría por efectos fijos o aleatorios, dado que el software solo hace estimación por el segundo método, es considerar una fuente de variabilidad adicional a la que se presenta en cada estudio por azar.

En el análisis de sensibilidad solo se presenta el porcentaje de peso de cada estudio individual sobre el resultado global.

Finalmente, cada uno de los hallazgos de las tablas también puede presentarse de forma gráfica; en las opciones gráficas se presenta la curva roc (figuras 40 y 41).

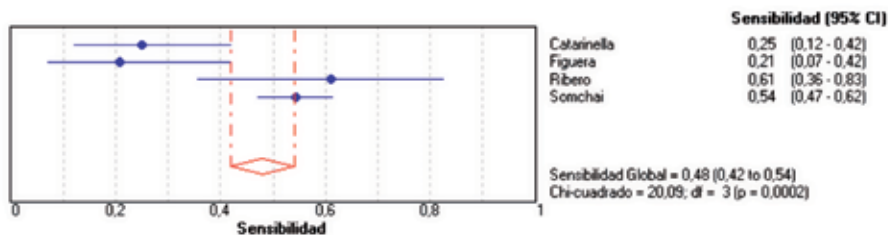


Figura 40. Método gráfico análisis de sensibilidad. Elaboración propia.

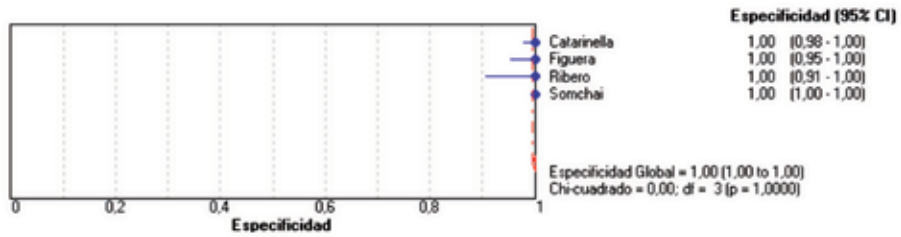


Figura 41. Método gráfico análisis de especificidad. Elaboración propia.

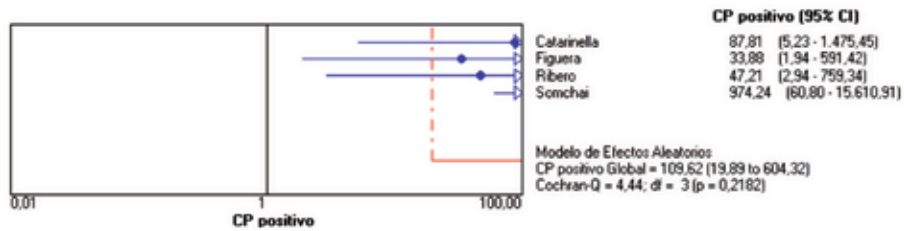


Figura 42. Método gráfico cociente de probabilidad positivo. Elaboración propia.

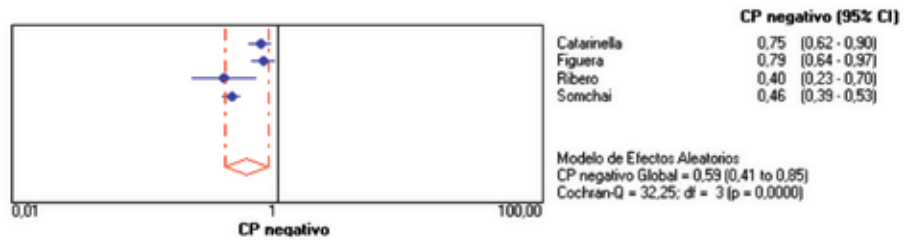


Figura 43. Método gráfico cociente de probabilidad negativo. Elaboración propia.

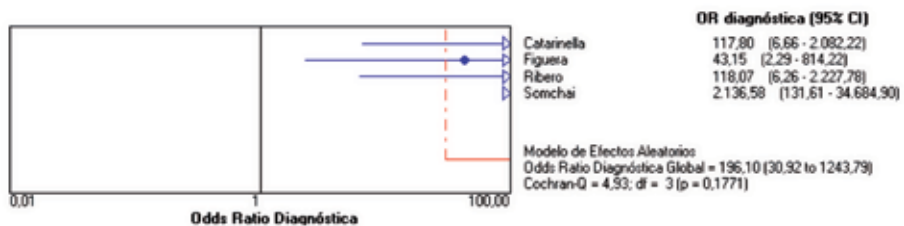


Figura 44. Método gráfico razón de odds diagnóstica. Elaboración propia.

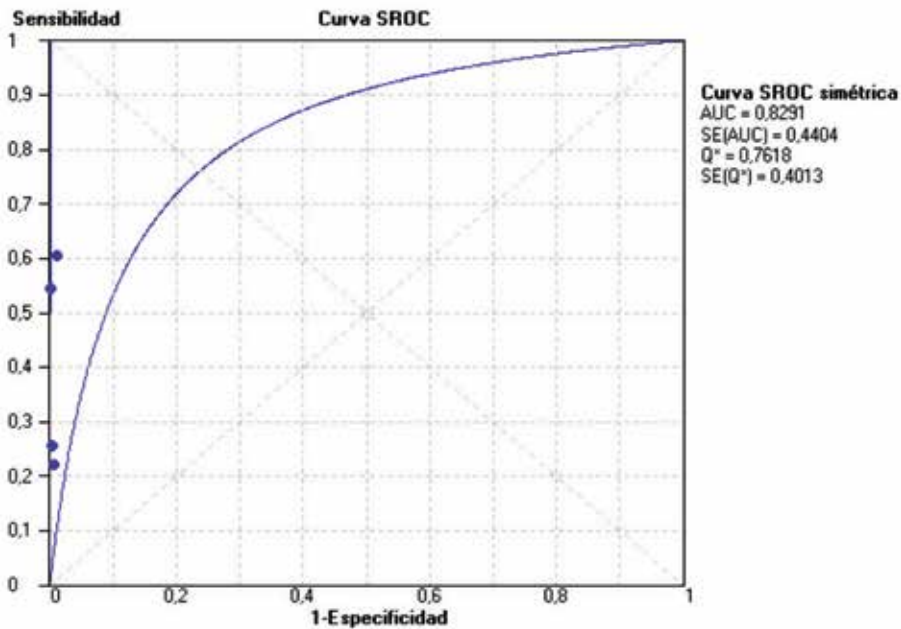


Figura 45. Curva ROC. Elaboración propia.

Cabe aclarar que los datos expuestos son derivados de datos creados por los autores, es decir, no son derivados de una revisión sistemática y solo se hizo con fines didácticos. Para ampliar los detalles operativos se recomienda la lectura de las siguientes investigaciones publicadas por los autores.

Revisiones sistemáticas sin metaanálisis

A continuación se exponen algunos títulos de investigaciones desarrolladas por los autores del libro, en la modalidad de revisiones sistemáticas sin metaanálisis:

1. Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres (Cardona-Arias, Puerta y Flórez, 2011).
2. Prevalencia de la deficiencia de hierro en donantes de sangre (Mantilla y Cardona-Arias, 2012).
3. Aplicaciones de un instrumento diseñado por la oms para la evaluación de la calidad de vida (Cardona-Arias e Higueta-Gutiérrez, 2014).
4. Caracterización de estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud en personas con psoriasis (Franco y Cardona-Arias, 2013).
5. Principales marcadores moleculares utilizados para la identificación de *Babesia bovis* y *Babesia bigemina* (Ríos y Ríos, 2011).
6. Genotipificación y distribución de *Giardia intestinalis* en humanos y caninos de América (Torres, Zapata, Restrepo y Ríos, 2011).
7. Utilidad de las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico de *Babesia bovis* y *Babesia bigemina* en ganado bovino (Guevara, Rivas y Ríos, 2011).

8. Publicaciones en agroecología y colonialismo del conocimiento (Gómez, Ríos y Eschenhagen, 2012).

Metaanálisis

A continuación se exponen algunos títulos de investigaciones desarrolladas por los autores del libro, en la modalidad de metanálisis:

9. Efecto del sexo sobre la deficiencia de hierro en donantes de sangre (Mantilla y Cardona-Arias, 2013).
10. Impacto del VIH/SIDA sobre la calidad de vida (Cardona-Arias e Higuaita-Gutiérrez, 2014).
11. Evaluación de técnicas inmunológicas *in vitro* para el diagnóstico de alergias (Cuervo, Arango y Cardona-Arias, 2014).
12. Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods 1980-2013 (Campo-Polanco, Gutiérrez y Cardona-Arias, 2014).
13. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials (Cardona-Arias, Vélez y López-Carvajal, 2015).

REFERENCIAS

- Campo-Polanco, L., Gutiérrez, L. y Cardona-Arias, J. (2014). Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods 1980-2013. *Revista Española de Salud Pública*, 88(5), 581-600.
- Cardona-Arias, J., Puerta, J. y Flórez, J. (2011). Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio*, 15(4), 268-276.
- Cardona-Arias, J. e Higuaita-Gutiérrez, L. (2014). Aplicaciones de un instrumento diseñado por la oms para la evaluación de la calidad de vida. *Rev. Cubana de Salud Pública*. 40(2).
- Cardona-Arias, J. e Higuaita-Gutiérrez, L. (2014). Impacto del VIH/SIDA sobre la calidad de vida: metaanálisis 2002-2012. *Revista Española de Salud Pública*, 88(1), 85-99.
- Cardona-Arias, J., Vélez, I. D. y López-Carvajal, L. (2015). Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *PLOS One*, 10(5), e0122569. doi: 10.1371/journal.pone.0122569
- Cuervo, J., Arango, J. y Cardona, J. (2014). Evaluación de técnicas inmunológicas *in vitro* para el diagnóstico de alergias: metaanálisis 2000-2012. *Revista Española de Salud Pública*, 88(1), 67-84.
- Franco, J. y Cardona-Arias, J. (2013). Caracterización de estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud en personas con psoriasis. Revisión sistemática 2003-2013. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(1), 37-43.
- Gómez, L., Ríos, L. y Eschenhagen, M. (2012). Agroecology publications and coloniality of knowledge. *Agronomy for Sustainable Development*, 33 (2), 355-362.

- Guevara, N., Rivas, L. y Ríos, L. (2011). Utilidad de las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico de *Babesia bovis* y *Babesia bigemina* en ganado bovino: revisión sistemática. *Hechos Microbiológicos*, 2(2), 65-78.
- Mantilla, C. y Cardona-Arias, J. (2012). Prevalencia de la deficiencia de hierro en donantes de sangre. Revisión bibliográfica del periodo 2001-2011. *Revista Española de Salud Pública*, 86(4), 357-369.
- Mantilla, C. y Cardona-Arias, J. (2013). Metaanálisis: prevalencia de deficiencia de hierro en donantes de sangre repetitivos y asociación con sexo, 2001-2011. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(1), 59-72.
- Ríos, S. y Ríos, L. (2011). Principales marcadores moleculares utilizados para la identificación de *Babesia bovis* y *Babesia bigemina*. *Revista mvz (Córdoba)*, 16(2), 2470-2483.
- Torres, G., Zapata, M., Restrepo, M. y Ríos, L. (2011). Investigación científica sobre genotipificación y distribución de *Giardia intestinalis* en humanos y caninos de América. *Salud Uninorte*, 27(1), 49-62.
- Zamora, J., Abaira, V., Muriel, A., Khan, K. y Coomarasamy, A. (2006). Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Medical Research Methodology*, 6, 31.

CAPÍTULO 4

Divulgación o presentación de resultados

RESUMEN

En este capítulo se presentan los aspectos relacionados con la publicación de las revisiones sistemáticas, y se describen los componentes que debe tener una publicación de esta modalidad de investigación en la introducción, metodología, resultados y discusión. Se presentan también las listas de chequeo PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) y MOOSE (*Meta-Analysis of observational studies in epidemiology*) como herramientas que pueden orientar la escritura del manuscrito final y la evaluación de un texto de esta modalidad de investigación.

Palabras clave: guía PRISMA, guía MOOSE, divulgación científica, evaluación de artículos.

¿Cómo citar este capítulo? / How to cite this chapter?

Cardona-Arias, J. A., Higueta-Gutiérrez, L. F. y Ríos Osorio, L. A. (2016). Divulgación o presentación de resultados. En *Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada* (pp. 75-79). Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia. doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>



Dissemination or presentation of results

ABSTRACT

This chapter describes the aspects related to the publication of systematic reviews and describes the components that a publication of this research modality should include in the introduction, methodology, results, and discussion. In addition to the foregoing, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and MOOSE (Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology) checklists are presented as tools that may direct the writing of the final manuscript and the assessment of a text under this research modality.

Keywords: PRISMA guide, MOOSE guide, science outreach, article assessment.

APARTADOS DE UN ARTÍCULO DERIVADO DE UNA INVESTIGACIÓN

En la parte final es relevante precisar los aspectos relacionados con la publicación de las revisiones sistemáticas; al respecto existen varias guías que orientan la escritura del informe y la lectura crítica de este tipo de estudios. En términos generales, se debe dar cuenta de los siguientes apartados:

- * *Introducción*: debe incluir la pregunta de investigación, las hipótesis, los tipos de tratamiento y exposición, las razones para hacer una investigación teórica y no un estudio original o primario, los tipos de estudio incluidos y la descripción de la población de estudio.
- * *Métodos*: describir cómo fue la búsqueda de la literatura, explicitar bases de datos, restricciones (de lenguaje, tiempo u otras), explicitar el proceso de selección de artículos, la evaluación de la calidad y el cómo se sintetizarán los datos (ver fases de PRISMA).
- * *Resultados*: incluye el flujograma de los artículos incluidos y excluidos, y en el caso de un metaanálisis el *forest plot* que evalúa la medida global y la de cada estudio. En los resultados de sensibilidad: describir el peso de cada artículo, el *funnel plot* que evalúa el sesgo de publicación (que debe complementarse con test de correlación de Begg y Mazumdar o el de Egger) y la prueba de heterogeneidad (Prueba Q de DerSimonian y Laird, gráfico de L'Abbé o de Galbraith).
- * *Discusión*: debe incluir un resumen de los resultados más relevantes de la revisión, acuerdos y desacuerdos con otros estudios similares, hipótesis que podrían explicar los resultados encontrados, las nuevas preguntas de investigación que se soportan en la evidencia científica presentada, un apartado para describir las limitaciones del estudio y finaliza con las conclusiones.

En este punto, es pertinente consultar las guías o listas de chequeos que se han realizado para autores y editores, entre las cuales destacamos PRISMA, que incluye un ítem para orientar la escritura del título, uno para el resumen, dos para la introducción, doce para los métodos, siete para los resultados, tres en la discusión y uno de conclusión (Moher et al., 2009). A esto se podrían sumar otros detalles empleados en la guía MOOSE.

Una recomendación que se hace con mucha frecuencia es la aplicación de algunas guías o preguntas empleadas en el marco de programas de lectura crítica de investigación

epidemiológica, que para el caso específico de las revisiones sistemáticas generalmente incluyen las siguientes (Cabello, 2005; Shea et al., 2007; Russo, 2007):

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? En relación con la población de estudio, la justificación de la revisión, el objetivo específico de la revisión y los componentes básicos del manuscrito (criterios de selección de los participantes, intervención realizada, comparaciones, resultados).
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? ¿Fueron adecuados los criterios empleados para la selección de artículos? Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. Tiene un diseño apropiado para la pregunta, criterios para la selección en una revisión de tratamiento, diagnóstico, etiología, pronóstico.
3. ¿Se incluyen los estudios importantes y pertinentes? ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado? Seguimiento de las referencias (manuales, revistas, libros). Contacto personal con expertos. Búsqueda de estudios no publicados. Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés. Otras restricciones de la búsqueda.
4. ¿Se valora la calidad y validez de los estudios incluidos?
5. ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?
 - 5.1. ¿Es adecuado combinar los resultados de los diferentes estudios? ¿Los resultados de los estudios eran similares entre sí? ¿Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados? ¿Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados?
 - 5.2. ¿Cuál es el resultado global de la revisión? Si se tienen claros los resultados últimos de la revisión, ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado). ¿Cómo están expresados los resultados? Características de los estudios.
 - 5.3. Diagrama de flujo de los estudios. Medidas de efecto. Modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios. Análisis de sensibilidad. Análisis de subgrupos. Evaluación del sesgo de publicación. Descripción de acontecimientos adversos. Medida de beneficio o daño para un paciente concreto.
 - 5.4. ¿Cuál es la precisión de los resultados? Intervalos de confianza. Razones de la imprecisión de los resultados. Valores de P frente a intervalos de confianza.
 - 5.5. ¿Son los resultados aplicables a nuestro medio? Tipos de participantes. Análisis de factibilidad y viabilidad.
6. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?
7. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los costos y los perjuicios?

REFERENCIAS

Cabello, J. (2005). Plantilla para ayudarte a entender una revisión sistemática. En *CASPE. Guías CASPE de Lectura Crítica de la Literatura Médica* (Cuaderno I) (pp. 13-17). Alicante: CASPE.

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. y The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6 (7). doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Russo, M. W. (2007) How to Review a Meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*,3(8),637-642.
- Shea, B., Grimshaw, J., Wells, G., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter, A. C., Tugwell, P., Moher, D. y Bouter, L.M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10

Conclusiones

Las revisiones sistemáticas de la literatura con y sin metaanálisis son modelos de investigación recientes que dan cuenta de un nuevo paradigma en la investigación científica: el paradigma de la síntesis, como contracorriente a los modelos de investigación cartesianos que pretendían la fragmentación de los fenómenos de la realidad, soportados en modelos de investigación analíticos.

La síntesis como paradigma de la ciencia propone retos nuevos, a los cuales los investigadores actuales se ven abocados por la gran cantidad de información científica que se produce a diario en el mundo, de acuerdo con el modelo industrial de investigación que ha convertido la ciencia en una fábrica de datos inconexos frente a la realidad y sus matices.

Desde la perspectiva epistemológica las revisiones sistemáticas y los metaanálisis podrían clasificarse como parte del modelo de investigación cuantitativa, y para diferenciarlos de la investigación cuantitativa convencional podrían entenderse como *investigación teórica cuantitativa*, la cual está conformada por dos tipos de investigación: *la investigación teórica cuantitativa de tipo descriptivo*, que identifica las revisiones sistemáticas de la literatura, y *la investigación teórica cuantitativa de tipo analítico*, en la que se encuentran incluidos los metaanálisis.

Este tipo de investigaciones representan para el modelo positivista de investigación una distinción científica que define tipos de estudio en investigaciones teóricas, un modelo de investigación en contracorriente a los textos científicos del tipo revisión de literatura, los cuales tienen como único criterio de rigor que el autor debe ser un experto temático, asumiendo de esta manera que la ciencia puede resumir su conocimiento a partir de la subjetividad de un individuo. Por otro lado, se encuentran los juicios de valor que se lanzan con cierta frecuencia en los ámbitos científicos a los trabajos teóricos agrupados bajo el paraguas del desafortunado término monografía, en el cual todo cabe tanto por la transversalidad de su nombre, como por la simplicidad sin rigor que se le ataña a este tipo de textos.

Es evidente en este libro que la investigación teórica es más rigurosa, exhaustiva y concluyente en sus hallazgos que la investigación básica y aplicada, pues da la claridad de la realidad científica soportada en las investigaciones realizadas en un área particular de la ciencia y permite realizar síntesis de los conocimientos científicos realizados, aplicando para ello los mismos principios epistemológicos y metodológicos que llevaron a su emergencia.

Frente a la pregunta por el rigor de las investigaciones teóricas, es importante retomar las palabras de Sócrates cuando decía que la ciencia tiene como fin descubrir los conceptos ocultos tras las representaciones que se tienen de la realidad. Es precisamente en esta máxima socrática que se soporta la idea de las revisiones sistemáticas como base para el desarrollo de la investigación científica de naturaleza empírica.

En este nuevo modelo de investigación se hace evidente la necesidad de modelos de investigación sintéticos que den cuenta de la sistematicidad del conocimiento, y la presunción de que el abordaje histórico de los fenómenos de la ciencia se puede llevar a cabo con el reconocimiento de la historicidad de los conocimientos científicos no por personajes ilustres o áreas globales de conocimiento, sino por el desarrollo de preguntas que requieran de la lectura histórica, microhistorias científicas que dan cuenta del momento actual en el que se encuentra el desarrollo del conocimiento basado en problemas de la ciencia.

Como conclusión, debe indicarse que el contenido de este libro resulta de gran valor debido al creciente número de publicaciones en revisiones sistemáticas y metaanálisis que requieren una lectura crítica y un conocimiento riguroso sobre su complejidad metodológica; además, está el incremento en la generación de estudios originales que impide que un lector pueda estar actualizado o medianamente informado de los avances investigativos que se presentan en su área de conocimientos con el fin de orientar su praxis. Esto corrobora la necesidad de un texto que de manera exhaustiva, rigurosa y parsimoniosa ayude a los investigadores, estudiantes, profesionales de diferentes áreas, docentes, entre otros usuarios, a disponer de información válida, precisa, actualizada y pertinente para orientar la formulación de investigaciones o la toma de decisiones en múltiples contextos, es decir, la investigación teórica como principio de la investigación básica y aplicada.

Bibliografía general

- Aguilar, F., Juárez, S., Mejía, J. y Zanabria, M. (2003). Conceptos básicos de epidemiología y estadística. Apreciación de un neurólogo. *Rev Med IMSS*, 41(5), 419-27.
- Airy, G. B. (1861). *On the Algebraical and Numerical Theory of Errors of Observations and the Combination of Observations*. Londres: MacMillan and Company.
- Alonso, P., Rotaecche, R. y Atxerria, A. (2008). El sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones. *Guías Clínicas*, 8(42). Recuperado de <http://www.garrahan.gov.ar/index.php/docencia-e-investigacion/investigacion-tecnologica/170-sistema-grade>
- Begg, C. y Mazumbar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50, 1088-1101.
- Cabello, J. (2005). Plantilla para ayudarte a entender una revisión sistemática. En *CASPE. Guías CASPE de Lectura Crítica de la Literatura Médica* (Cuaderno I) (pp. 13-17). Alicante: CASPE.
- Campo-Polanco, L., Gutiérrez, L. y Cardona-Arias, J. (2014). Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods 1980-2013. *Revista Española de Salud Pública*, 88(5), 581-600.
- Cardona-Arias, J. e Higueta-Gutiérrez, L. (2014). Aplicaciones de un instrumento diseñado por la oms para la evaluación de la calidad de vida. *Rev. Cubana de Salud Pública*, 40(2).
- Cardona-Arias, J. e Higueta-Gutiérrez, L. (2014). Impacto del VIH/SIDA sobre la calidad de vida: metaanálisis 2002-2012. *Revista Española de Salud Pública*, 88(1), 85-99.
- Cardona-Arias, J., Puerta, J. y Flórez, J. (2011). Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio*, 15(4), 268-276.
- Cardona-Arias, J., Vélez, I. D. y López-Carvajal, L. (2015). Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *PLOS One*, 10(5), e0122569. doi: 10.1371/journal.pone.0122569
- Chalmers, I. (1979). Randomised controlled trials of fetal monitoring 1973-1977. En O. Thalhammer, K. Baumgarten, A. Pollak (Eds.), *Perinatal Medicine* (pp. 260-265). Stuttgart: Thieme.
- Chalmers, I. y Altman, D. (1995). *Systematic Reviews*. London: BMJ Publications.
- Cochran, W. (1980). Summarizing the Results of a Series of Experiments. 80-2, 21-33. Durham, NC, *Proceedings of the 25th Conference on the Design of Experiments in Army Research Development and Testing*, U.S. Army Research Office.

- Cochran, W., Diacanis, P., Donner, A., Hoaglin, D., O'Connor, N., Peterson, O. y Rose-noer, V. (1977). Experiments in surgical treatments of duodenal ulcer. En J. P. Bunker, B. A. Barnes, F. Mosteller (Eds.), *Costs, Risks and Benefits of Surgery* (pp. 76-97). Oxford: Oxford University Press.
- Cook, D., Sackett, D. y Spitzer W. (1995). Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Epidemiology*, 48(1), 167-171.
- Cordovez, J. (2013). Desarrollos metodológicos en epidemiología: revisiones sistemáticas. *Revista Academia Nacional de Medicina*, 101. Recuperado de <http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/academecina/vol101/jhon-revisiones/>
- Cuervo, J., Arango, J. y Cardona J. (2014). Evaluación de técnicas inmunológicas in vitro para el diagnóstico de alergias: metaanálisis 2000-2012. *Revista Española de Salud Pública*, 88(1), 67-84.
- Delaney, A., Bagshaw, S., Ferland, A., Manns, B., Laupland, K. y Doig, C. (2005). A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Critical Care*, 9, 575-582.
- Delgado, M. (2002). Glosario de metanálisis. *Panace@*, 3(8), 19-22.
- Díaz, A. (2009). *Diseño estadístico de experimentos* (2a ed.). Medellín: Editorial Universidad de Antioquia.
- Egger, M. y Smith, G. (2001). Principles of and procedures for systematic reviews. En M. Egger, G. Smith y D. Altman (Eds.), *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context* (pp. 23-42). Londres: BMJ Publishing Group.
- Egger, M., Smith, G. y O'Rourke. (2001). Rationale potential, and promise of systematic reviews. En M. Egger, G. Smith y D. Altman (Eds.), *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context* (pp. 3-19). Londres: BMJ Publishing Group.
- Elwood, P., Cochrane, A., Burr, M., Sweetnam, P., Williams, G., Welsby, E., Hughes, S. y Renton, R. (1974). A randomised controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ*, 1, 436-440.
- Fisher, R. (1935). *The Design of Experiments*. Edimburgo: Oliver and Boyd.
- Franco, J. y Cardona-Arias, J. (2013). Caracterización de estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud en personas con psoriasis. Revisión sistemática 2003-2013. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(1), 37-43.
- Galbraith, R. (1988). A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 7, 889-894.
- Glass, G. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 10, 3-8.
- Green, S. (2005). Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Medical Journal*, 46(6), 270.
- Gómez, L., Ríos, L. y Eschenhagen, M. (2012). Agroecology publications and coloniality of knowledge. *Agronomy for Sustainable Development*, 33 (2), 355-362.
- GRADE Working Group (2014). Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Recuperado de <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>.
- Guallar, E., Damián, J. y Martín-Moreno, J. (1997). Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Revista Española de Cardiología*, 50, 345-354.

- Guevara, N., Rivas, L. y Ríos, L. (2011). Utilidad de las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico de *Babesia bovis* y *Babesia bigemina* en ganado bovino: revisión sistemática. *Hechos Microbiológicos*, 2(2), 65-78.
- Ho, M., Peterson, P. y Masoudi, F. (2008). Evaluating the Evidence Is There a Rigid Hierarchy? *Circulation*, 118, 1675-1684.
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D. y McQuay, H. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- Jiménez, R. E. (2012). Medicina basada en la evidencia, origen, verdades falacias y aceptación en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 38(5), 702-713.
- L'Abbé, K., Detsky, A. y O'Rourke, K. (1987). Meta-analysis in clinical research. *Annals of Internal Medicine*, 107, 224-233.
- Lazcan E., Salazar E., Gutiérrez P., Ángeles A., Hernández A. y Viramontes, J. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*, 46(6), 559-84.
- Mantilla, C. y Cardona-Arias, J. (2012). Prevalencia de la deficiencia de hierro en donantes de sangre. Revisión bibliográfica del periodo 2001-2011. *Revista Española de Salud Pública*, 86(4), 357-369.
- Mantilla, C. y Cardona-Arias, J. (2013). Metaanálisis: prevalencia de deficiencia de hierro en donantes de sangre repetitivos y asociación con sexo, 2001-2011. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(1), 59-72.
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D. F. et al. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *Lancet*, 354, 1896-1900.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. y The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7). doi: e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- Moher, D., Tetzlaff, J., Tricco, A., Sampson, M. y Altman, D. (2007). Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLOS Medicine*, 4(3): e78. doi:10.1371/journal.pmed.0040078
- O'Rourke, K. (2007). An historical perspective on metaanalysis: dealing quantitatively with varying study results. *Journal of Royal Society Medicine*, 100(12), 579-582.
- Pai, M., McCulloch, M., Gorman, J., Pai, N., Enanoria, W., Kennedy, G., Tharyan, P. y Colford, J. (2004). Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *The National Medical Journal of India*, 17(2), 86-95.
- Pearson, K. (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ*, 3, 1243-1246.
- PEDro Publications. (2013). Physiotherapy Evidence Database PEDro. Recuperado de www.pedro.org.au.
- Pértega, S. y Fernández S. (2005). Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Cuadernos de atención primaria*, 12(3), 166-171.
- Peto, R. (1980). Aspirin after myocardial infarction (Editorial). *Lancet*, 1, 1172-1173.
- Rada, G., Andrade, M., Leyton, V., Pacheco, C. y Ramos, E. (2004). Medicina basada en evidencia. *Revista Médica de Chile*, 132, 253-259.

- Ríos, S. y Ríos, L. (2011). Principales marcadores moleculares utilizados para la identificación de *Babesia bovis* y *Babesia bigemina*. *Revista MVZ (Córdoba)*, 16(2), 2470-2483.
- Russo, M. W. (2007) How to Review a Meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*,3(8): 637-642.
- Sacks, H., Berrier, J., Reitman, D., Ancona-Berk, V. y Chalmers, T. (1987). Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England Journal of Medicine*, 316, 450-455.
- Sarmiento, O., Weigle, K., Alexander, J., Weber, D. y Miller, W. (2003). Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7), 3233-3240.
- Shah, H., Chung, K.C. (2009). Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*, 124(3), 982-988.
- Shea, B., Grimshaw, J., Wells, G., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter A. C., Tugwell, P., Moher, D. y Bouter, L.M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10
- Torres, G., Zapata, M., Restrepo, M. y Ríos, L. (2011). Investigación científica sobre genotipificación y distribución de *Giardia intestinalis* en humanos y caninos de América. *Salud Uninorte*, 27(1), 49-62.
- Urrutia, G. y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica (Barc)*, 135(11), 507-511.
- Vandenbroucke, J., Von, E., Altman, D., Gøtzsche, P., Mulrow, C., Pocock, S., Poole, C., Schlesselman, J., Egger, M., y en nombre de la Iniciativa STROBE. (2009). Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gaceta Sanitaria*, 23(2), 1-28.
- Von, E., Altman, D., Egger, M., Pocock, S., Gøtzsche, P., Vandenbroucke, J. y STROBE Initiative. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Journal of Clinical Epidemiology*, 61(4), 344-349.
- West, S., King, V, Carey T.S., Lohr, K.N. McKoy, N., Sutton, S.F. Lux, L. et al. (2002). *Systems to rate the strength of scientific evidence. Evidence report/technology assessment n.º 47 (Prepared by the research triangle institute-university of North Carolina evidence-based practice center under contract NO. 290-97-0011) AHRQ publication n.º 02-E016*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Whiting, P., Rutjes, A., Westwood, M., Mallett, S., Deeks, J., Reitsma, J. Leeflang, M., Sterne, J., Bossuyt, P. y QUADAS-2 Group. (2011). QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*, 155, 529-536.
- Zamora, J. y Abaira, V. (2008). Análisis de la calidad de los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas. *Nefrología*, 28(2), 42-45.
- Zamora, J., Abaira, V., Muriel, A., Khan, K. y Coomarasamy, A. (2006). Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Medical Research Methodology*, 6, 31.

Índice analítico

A

- Análisis bivariado, 25
- Análisis comparativo, 14
- Análisis de heterogeneidad, 20, 37, 41, 63, 65, 71
- Análisis de homogeneidad, 33, 57, 61
- Análisis de la confiabilidad de las mediciones, 32
- Análisis de la información, 25, 29, 34, 35, 41
- Análisis de reproductibilidad, 35, 41, 48, 49, 50, 51, 52, 53
- Análisis de sensibilidad, 33, 38, 41, 60, 65, 67, 70, 71, 80
- Análisis estadístico, 12, 20, 35, 36, 49, 50, 51, 52
- Análisis univariado, 25
- Áreas de la salud, 11, 12, 14
- Artículo de investigación, 29, 46

B

- Bases de datos bibliográficas, 30, 31, 80
- Bases de datos, 30, 31, 32, 41, 44, 43, 46, 47, 79
- Buscadores, 30, 43

C

- Calidad de la evidencia, 12, 13
- Calidad de la investigación, 19
- Calidad de vida, 36, 43, 47, 73, 74
- Calidad metodológica, 17, 25, 32, 33, 38, 48
- Ciencias exactas, 14, 20
- Cociente de probabilidad, 68, 70, 72

- Coefficiente de correlación Spearman, 71
- Coefficientes de correlación intraclase, 35, 41, 51, 52, 53
- Comparación, 27, 28, 56, 80
- Criterios de exclusión, 25, 32, 34, 48
- Criterios de inclusión, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 41, 47, 48, 56
- Curva ROC 68, 69, 71, 73

D

- Datos y resultados, 55, 56
- Declaración QUOROM (*quality of reporting of meta-analysis*), 29
- DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud), 30
- Desenlace, 11, 27, 31, 56, 61, 67
- Diferencia de medias, 41, 55, 56, 66, 67
- Diferencia de riesgos, 41, 55, 61
- Divulgación o presentación de resultados, 3, 27, 29, 61, 77

E

- Ejecución de revisiones sistemáticas y metaanálisis, 3, 14, 25, 29, 41, 53
- Elección, 25, 32, 33, 34, 41, 43, 48
- Eliminación de duplicados, 30, 32, 41, 46, 47
- Ensayos clínicos aleatorizados, 13, 20, 21
- Ensayos clínicos controlados, 3, 11, 12, 14, 20, 29, 33
- Especificidad, 30, 31, 43, 68, 69, 70, 72
- Estrategia de búsqueda, 19, 29, 30, 43, 44
- Estudio de investigación, 25, 27, 29

- Estudios clínicos o epidemiológicos, 11, 12, 19
- Estudios descriptivos, 11, 13, 36, 54
- Estudios experimentales, 11, 23, 27, 54
- Estudios individuales, 27, 36, 37, 38, 57, 63, 64, 66, 20
- Estudios longitudinales, 13
- Estudios observacionales, 3, 11, 14, 20, 22, 27, 33, 68, 69
- Estudios originales, 3, 32, 69, 84
- Estudios secundarios, 12, 21
- Evaluación de la calidad metodológica, 17, 25, 32, 33, 48
- Evaluación de sesgos, 17, 19
- Factor de riesgo, 11, 28, 36, 54, 55, 62, 73
- F**
- Flujograma de PRISMA, 29
- Flujograma de selección, 29, 34
- Forest plot*, 38, 61, 62, 64, 66, 67, 79
- Formulación de un problema, 25, 27
- Fuentes de información, 25, 30, 31, 43
- G**
- Gestor de referencias bibliográficas, 41, 44, 45, 46, 47, 48
- Google Académico, 30
- Google Scholar, 30
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), 13
- Grado de confianza, 13, 36, 37, 55
- Gráfico de embudo (*funnel plot*), 38, 59, 67, 79
- Gráfico de Galbraith, 37, 57, 58, 64, 67, 79
- Gráfico de influencias, 38, 60, 61, 63, 65, 67
- Gráfico de L'Abbé, 37, 57, 58, 79
- Guía PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*), 29, 32, 33, 34, 43, 77, 79
- Guías QUADAS (*Quality assessment of diagnostic accuracy studies*), 32
- Guías STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*), 33
- H**
- Hipótesis de investigación, 22, 38, 79
- I**
- Identificación, 25, 29, 30, 32, 33, 34, 41, 43
- Índices Kappa, 35, 41, 49, 50
- Instituto Cochrane Collaboration, 21
- Interfaz gráfica, 41, 44, 45, 47, 55, 56, 68
- Interpretación de los estadísticos, 56, 57, 63
- Intervalo de confianza, 35, 36, 52, 53, 61, 62, 63, 69, 70, 80
- Intervención, 27, 28, 33, 80
- Investigación, 3, 11, 12, 25
- Investigación básica y aplicada, 3, 11, 28, 83, 84
- Investigación científica, 11, 19, 31, 83, 84
- Investigación cualitativas, 11
- Investigación cuantitativa, 11, 83
- Investigación teórica, 3, 5, 12, 68, 79, 83, 84
- Investigador, 3, 14, 19, 30, 34, 35, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 55, 68, 69, 83
- Investigador externo, 19
- L**
- Laplace y Gauss, 20
- Lenguaje científico, 31
- Lista de chequeo, 29, 33
- Literatura científica, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 22, 29, 30, 31, 32, 36, 43, 79, 83
- Literatura médica, 19
- M**
- Marco teórico de referencia, 28
- Medicina basada en la evidencia (MBE), 12
- Medida de efecto, 37, 53, 60, 61, 63, 67
- Medida sanitaria, 14
- Medidas de resumen o de frecuencias, 35

- MESH (*medical subject heading*), 30
- Metaanálisis, 3, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 25, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 43, 53, 54, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 83, 84
- Metarregresión, 33, 37, 69
- Método analítico, 57, 58, 59, 60, 63, 66
- Método científico, 12, 19
- Método cuantitativo, 17, 20
- Método gráfico, 57, 59, 60, 63, 64, 67, 71, 72
- Metodología de la investigación, 14
- Modalidad de investigación, 3, 11, 12, 14, 17, 21, 22, 35, 77, 83, 84
- Modelos de regresión, 35
- MOOSE (*Meta-analysis of observational studies in epidemiology*), 77, 78, 79
- Motores de búsqueda, 30, 31
- Muestreo, 22, 32
- N**
- National Library of Medicine (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), 43
- O**
- Objetivos de investigación, 25, 27, 28
- Operadores booleanos, 25, 30, 43
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 36, 43
- Origen de datos, 55, 56
- P**
- Población de estudio, 12, 27, 28, 30, 31, 32, 35, 36, 39, 79, 80
- Pregunta de investigación, 12, 17, 19, 22, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 79
- Pregunta PICO, 25, 27
- Prevalencia, 36, 73
- Profesionales de la salud, 14
- Protocolo de investigación, 19, 56
- Prueba de Begg, 20, 38, 59, 64, 67, 79
- Prueba de DerSimonian y Laird, 37, 57, 58, 63, 67, 79
- Prueba de Egger, 20, 38, 59, 60, 64, 67, 79
- Prueba de significación, 49, 50
- Pruebas diagnósticas, 3, 11, 14, 20, 27, 32, 41, 68, 70
- Pruebas paramétricas o no paramétricas, 35
- Publicación de las revisiones sistemáticas, 77, 79
- Publicaciones científicas, 12, 21, 31
- R**
- Rango de tiempo, 31
- Razones de *odds*, 36, 41, 54, 55, 57, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 72
- Reproducibilidad, 25, 32, 34, 52, 53, 68
- Restricciones de la búsqueda, 79, 80
- Resultado global, 38, 61, 62, 67, 70, 71, 80
- Revisiones narrativas, 13, 14, 17, 19
- Revisiones sistemáticas, 3, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 41, 49, 73, 77, 79, 80, 83, 84
- Revistas científicas, 31
- Riesgo de sesgo, 12, 13, 29
- Riesgo relativo, 41, 54, 55, 61
- S**
- Salud pública, 12
- Salud, 23, 28, 30, 73
- Sensibilidad, 20, 30, 43, 46, 68, 69, 79
- Sesgo, 13, 17, 19, 20, 22, 32, 37, 39, 48
- Sesgo de publicación, 13, 20, 29, 32, 38, 39, 41, 59, 63, 64, 67, 70, 79, 80
- Sesgo de selección, 12, 14, 22, 31, 32, 39
- Sesgo en los resultados, 32
- Síntesis cualitativa, 34, 35, 48
- Síntesis cuantitativa, 48
- Software, 20, 41, 46, 47, 49, 51, 57, 61, 68, 69, 70, 71
- Sujeto de la investigación, 28

T

Tamaño de la muestra, 11, 12, 20, 34, 36, 38, 39, 56, 62, 65
Tamización, 25, 30, 32, 33, 34, 41, 43, 47
Técnicas estadísticas, 20
Tema de investigación, 30, 31, 43
Términos de búsqueda, 29, 30, 31
Tipo de publicación, 31
Toma de decisiones, 3, 12, 13, 22, 23, 84

V

Validez, 11, 14, 27, 31, 32, 80
Validez de los resultados, 32
Validez externa, 12, 14, 22, 32
Variabilidad, 22, 38, 39, 57, 71
Variable cualitativa, 35, 49, 54
Variable cuantitativa, 35, 51, 52, 55, 56, 67

Este libro se terminó de imprimir
y encuadernar en Proceditor en abril de 2016.
Fue publicado por el Fondo Editorial
de la Universidad Cooperativa de Colombia.
Se emplearon las familias tipográficas Cabin y Bell MT Std.

Este libro describe algunos elementos teóricos de investigación que ayudan a enfocar las revisiones de literatura desde una perspectiva sistemática y analítica. Como texto de docencia, la obra se constituye en un aporte fundamental para materias orientadas a enseñar los fundamentos de la investigación, especialmente en el área de ciencias de la salud.

ISBN 978-958-760-037-7



9 789587 600377



Universidad Cooperativa
de Colombia