

# APÉNDICES

## APÉNDICE 2a. GUÍA PARA EL FORMATO DE UNA REVISIÓN COCHRANE

### 2a. 1 La Carátula

La carátula incluye la siguiente información:

**Título:** El título debe exponer brevemente el tema de la revisión. Debe constar claramente la intervención/es revisada/s y el problema al que la intervención va dirigida. El título debe permitir a quién lo hojee decidir rápidamente si la revisión contiene alguna pregunta de su interés. Como mínimo, el título debe dar cuenta de su estructura.

**“Intervención para la enfermedad o condición”.** Se incluyen otras estructuras en la Guía de Estilo para revisiones Cochrane. La alusión a resultados específicos debe hacerse rara vez dentro del título, y usualmente figura como un subtítulo separado del título principal por dos puntos.

**Versión:** Debe marcarse una versión para cada revisión como “versión primaria” y esta es la única que debe enviarse para que sea publicada en la *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*.

**Estado:** Aquí se especifica en qué punto se encuentra la revisión: título, protocolo o revisión completa. Los títulos se utilizan sólo internamente, en los CRGs, y no se incluyen en la CDRS.

**Fecha de edición:** Esta fecha se introduce automáticamente cada vez que se corrige la revisión.

**Fecha de la última modificación importante:** El/Los revisor/es y/o los editores de un Grupo Colaborador de Revisión (CRG) deben decidir si la corrección es relevante o no. Las correcciones relevantes son aquellas que son lo suficientemente importantes como para recomendar que los lectores que leyeron la versión anterior de la revisión examinen la versión actualizada. Por ejemplo, cambios importantes en la conclusiones de la revisión o en la lista de estudios incluidos o excluidos pueden considerarse como modificaciones significativas.

**Fecha estimada para la siguiente fase:** Debe ser incorporada en los protocolos para informar a los usuarios de la BDRS acerca de la fecha en que podrán disponer de la revisión completa. También puede incluirse en las revisiones completas para informar a los usuarios de la CDSR acerca de cuándo es probable disponer de una revisión actualizada.

**Revisor de contacto:** Deben aparecer los detalles de contacto de la persona a quien debe dirigirse la correspondencia acerca de la revisión.

**Co-revisores:** Debe incluir los detalles de contacto de cualquiera de los co-revisores de la revisión.

**Contribuciones:** En esta sección deben describirse los nombres y la contribución de todos los individuos que han hecho aportes a una revisión Cochrane. Esta puede incluir las aportaciones del equipo editorial del CRG. Un colaborador puede ser identificado como el garante de la revisión. Todos los colaboradores deben discutir y estar de acuerdo con respecto a las descripciones respectivas de su contribución antes de que la revisión sea admitida para ser publicada en la CDSR. Cuando la revisión se actualiza, debe verificarse y revisarse esta sección con el fin de garantizar que es precisa y está actualizada.

La siguiente lista de contribuciones potenciales ha sido adaptada de: Yank 1999. Este es un esquema orientativo y la sección debe describir lo que las personas hicieron, y no solamente tratar de identificar en cuál de estas categorías se ubica la colaboración de cada una de ellas. Idealmente, los colaboradores deben describir su aportación en sus propias palabras:

Concepción de la revisión

Diseño de la revisión

Coordinación de la revisión

Recolección de los datos para la revisión

    Desarrollo de la estrategia de búsqueda

    Realización de las búsquedas

    Exámen de los resultados de la búsqueda

    Organización de la adquisición de los artículos

    Confrontación de los artículos adquiridos en función de los criterios de inclusión

    Valoración de la calidad de los artículos

    Resumen de los datos de los artículos

    Comunicación con los autores de los artículos para información adicional

    Suministro de datos adicionales acerca de los artículos

    Obtención y evaluación de los datos sobre estudios no publicados

Manejo de datos de la revisión

    Introducción de los datos en RevMan

Análisis de los datos

Interpretación de los datos

    Planteamiento de una perspectiva metodológica

    Planteamiento de una perspectiva clínica

    Planteamiento de una perspectiva desde un punto de vista político

    Planteamiento de una perspectiva desde un punto de vista del consumidor

Redacción de la revisión

Planteamiento de recomendaciones generales sobre la revisión

Asegurar la financiación para la revisión

Ejecución del trabajo previo que fue el fundamento del estudio actual

**Listas de revisores para ser citados:** La autoría de todos los artículos científicos (incluyendo los protocolos y las revisiones Cochrane), definen la responsabilidad y los créditos (Rennie 1997, Flanagin 1998, Rennie 1998). Cuando se decide quiénes deben figurar como autores de las revisiones Cochrane, es importante distinguir entre aquellos individuos que han hecho contribuciones sustanciales a la revisión (los cuales deben ser listados) y aquellos que han hecho otras contribuciones que deben ser mencionadas en la sección de Contribuciones. Esta decisión debe basarse en las contribuciones referentes a tres pasos, basadas en: ICMJE 1997:

- Concepción y diseño del estudio, o del análisis y la interpretación de los datos.
- Elaboración del borrador de la revisión o revisión crítica del mismo que incluya contenidos intelectuales importantes.
- Aprobación final de la versión que será publicada.

La lista de los revisores para su citación puede hacerse con el nombre de un individuo, varios individuos o de un grupo colaborador (por ejemplo, *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*). Idealmente, el orden de los autores debe reflejar sus contribuciones relativas a la revisión. La persona que más contribuyó debe ser mencionada en primer lugar.

**Fuentes de financiación para esta revisión:** Los revisores deben detallar las subvenciones que han financiado la revisión y cualquier otro tipo de apoyo, como el procedente de su universidad o institución en forma de salario. Las fuentes de financiación se dividen en intramurales (proporcionadas por las instituciones en las cuales se produjeron la revisión) y extramurales (proporcionadas por otras instituciones o por agencias de financiación).

**Qué es nuevo:** Esta sección debe describir los cambios principales en la revisión desde que fue publicada por última vez en la CDSR. Por ejemplo, debe describir brevemente cuánta información nueva ha sido agregada en la revisión (por ejemplo, el número de estudios, participantes o análisis adicionales) y los cambios importantes en los resultados de la revisión. La presentación de fechas proporcionan al lector información acerca de cuándo se realizó la última actualización de la revisión y por qué se a cabo ésta.

**Número en el cual se publicó por primera vez el protocolo:** Se refiere al número de la Biblioteca Cochrane (*The Cochrane Library*) en el cual se publicó por primera vez el protocolo (por ejemplo, Número 2, 1998).

**Número en el cual se publicó por primera vez la revisión:** Se refiere al número de la Biblioteca Cochrane (*The Cochrane Library*) en el cual se publicó por primera vez la revisión completa (por ejemplo, Número 1, 1999).

**Fecha de la última actualización significativa:** El/los revisor/es y/o los editores de un Grupo Colaborador de Revisión (CRG) deben decidir cuándo una modificación es significativa o no. Las modificaciones significativas son aquellas que son lo suficientemente importantes como para recomendar a los lectores de la anterior revisión que examinen la versión actualizada. Por ejemplo, los cambios importantes en las conclusiones de la revisión o la lista de estudios incluidos o excluidos pueden ameritar modificaciones significativas.

**Fecha de la última actualización menor:** Se refiere a la última fecha en que se actualizó la revisión, pero esta actualización no es suficiente como para recomendar a los lectores de la revisión anterior a que examinen la nueva versión.

**Fecha de cambio de formato de la revisión:** Se refiere a la última fecha en la cual se hicieron cambios estructurales en la revisión (por ejemplo la adición de nuevos encabezados fijos).

**Fecha en la que se buscaron nuevos estudios pero que no se encontraron:** Se refiere a la última fecha en la cual se hizo una búsqueda para identificar nuevos estudios, pero sin que se hayan encontrado.

**Fecha en la que se buscaron nuevos estudios pero que aún no han sido incluidos o excluidos:** Se refiere a la última fecha en la cual se hizo una búsqueda para identificar nuevos estudios y en la que se encontraron y añadieron a la lista de evaluaciones pendientes o a la lista de estudios en curso.

**Fecha en la que se encontraron nuevos estudios y en la que fueron incluidos o excluidos:** Se refiere a la fecha en la cual se añadieron estudios a la lista de estudios incluidos o excluidos.

**Fecha en que se modificó la sección de conclusiones de los revisores:** Se refiere a la última fecha en la cual se modificó la sección de Conclusiones de los revisores, de manera que se recomienda a los lectores de la anterior revisión que examinen la nueva versión.

**Fecha en que se agregaron comentarios/críticas:** Se refiere a la última fecha en la cual se agregaron comentarios o críticas a la revisión.

**Fecha en la que se agregaron respuestas a los comentarios/críticas:** Se refiere a la última fecha en la cual se agregó una respuesta a los comentarios o críticas dentro de la revisión.

**Notas del CRG no publicadas:** Estas notas no serán publicadas en la CDSR, pero pueden emplearse para enviar mensajes a los co-revisores o al equipo editorial del CRG.

**Notas publicadas:** Estas notas deben publicarse en la CDSR.

**Secciones modificadas;** Pueden verificarse estos cuadros para que los co-revisores o el equipo editorial del CRG puedan localizar con mayor facilidad los cambios en la revisión. Esta información no se publica en la CDSR.

## **2a.2 Sinopsis**

La sinopsis es un breve resumen de los resultados de la revisión, expresados en un lenguaje sencillo para los consumidores y para aquellos lectores que no son especialistas en el tema. La sinopsis no reemplaza al resumen, sino que es un producto adicional. Debe publicarse como parte de la revisión Cochrane en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. La sinopsis debe aumentar las posibilidades de acceso a la revisión, diseminar sus hallazgos a la comunidad internacional y actuar como una ayuda en el momento de acceder a la Biblioteca Cochrane. La Red de Consumidores tendrá en consideración cada sinopsis y aquellas que sean más adecuadas serán incluidas en el sitio en internet de la Colaboración Cochrane, y estarán disponible en formato de papel en la Red de Consumidores y en otras entidades Cochrane. Las sinopsis serán traducidas a varios idiomas diferentes al inglés. Las publicaciones de las revisiones Cochrane harán referencia a la revisión completa y serán reemplazadas cuando se actualize la revisión Cochrane (incluyendo su sinopsis).

Los revisores pueden hacer el borrador de la sinopsis por sí mismos (idealmente con las aportaciones acerca del contenido y el nivel de comprensión por parte de un consumidor) o enviar un borrador o una copia final de esta a la Red de Consumidores del Centro Cochrane Australiano (ACC). Para acceder a este servicio, los revisores pueden enviar la sinopsis al ACC en cualquier momento. El ACC proporcionará tan pronto como sea posible un borrador de la sinopsis, habitualmente al cabo de dos semanas. Los CRG pueden querer desarrollar sus propias políticas referentes a este proceso. Los borradores de las sinopsis que son preparadas por los revisores o por los CRG también pueden enviarse al ACC para garantizar su consistencia en cuanto al contenido, el estilo y la extensión del texto. Los borradores que son preparados o editados por el ACC serán enviados al revisor de contacto y a la base editorial de su CRG para que sea revisada y se hagan comentarios en caso de ser necesario. La

aprobación editoria de la sinopsis a publicar junto con la revisión Cochrane será responsabilidad del CRG. En la sección de “Agradecimientos” de la revisión debe reconocerse la ayuda con la elaboración del borrador de la sinopsis, ya sea por parte de los consumidores o del ACC. Cuando una actualización de una revisión requiere la modificación de la sinopsis, la nueva versión puede ser enviada al ACC para su edición. Esto también permitirá que el ACC pueda notificar a aquellas personas que mantienen las traducciones de las sinopsis acerca de la necesidad de su actualización.

La sinopsis tiene dos partes: una frase de “encabezado” que sea corta y sencilla y que no tenga más de 25 palabras; seguidamente de un párrafo sencillo que resume el contenido y los hallazgos de la revisión (entre 50 y 100 palabras). Las dos partes deben estar separadas por una línea en blanco. Con el fin de que el “encabezado” sea corto es inevitable el uso de algunas abreviaturas y términos técnicos. Sin embargo, estos deben expresarse en un lenguaje corriente en el texto de la sinopsis (con una descripción técnica o sencilla entre paréntesis).

Las frases deben ser cortas y en lo posible, deben emplear el lenguaje que sea más fácilmente comprensible. El texto debe cubrir brevemente los siguientes temas; el contexto y las alternativas relacionadas con el problema y con las intervenciones; los potenciales riesgos y beneficios de las intervenciones y los principales hallazgos de la revisión. La revisión debe presentar la evidencia de manera simple y no recomendar una acción en particular. Sin embargo, en caso de que se identifiquen grandes beneficios o peligros, éstos deben ser mencionados. Deben plantearse frases breves acerca de la fortaleza de la evidencia o de las limitaciones en términos de su generalizabilidad, cuando esto sea importante. La sinopsis debe ser consistente con la revisión y debe ser escrita en tercera persona (es decir, escribir “los revisores”, en vez de utilizar la expresión “nosotros”). Debe evitarse incluir el número de estudios y los resultados estadísticos completos con sus intervalos de confianza, aunque puede ser de gran ayuda para los lectores la inclusión de una descripción narrativa de los resultados.

### **2a.3 Resumen**

Todas las revisiones completas deben incluir un resumen de no más de 400 palabras. Los resúmenes son de libre acceso a través de Internet y pueden ser leídos como documentos independientes. Por lo tanto, deben resumir los métodos y los contenidos clave de la revisión y no incluir material que no esté en la revisión. El contenido debe ser consistente con el texto, los datos y las conclusiones de la revisión y no incluir referencias a cualquier información que esté fuera del resumen. Al final de esta sección se incluye un ejemplo hipotético de esto.

Los resúmenes deben ser de fácil comprensión sin que esto comprometa su integridad científica. Deben estar dirigidos principalmente a aquellas personas que toman las decisiones sanitarias (clínicos, consumidores y elaboradores de políticas) y no solamente a los investigadores. La terminología debe ser razonablemente comprensible para la audiencia general y no únicamente a la audiencia médica especializada. Debe evitarse el uso de abreviaturas, excepto cuando éstas son ampliamente conocidas (por ejemplo VIH). En caso de ser importante, deben escribirse los términos completos de algunas abreviaturas (colocando las abreviaturas en paréntesis) cuando se emplean por primera vez en el texto. En lo posible, debe utilizarse el nombre de las drogas y las intervenciones que puedan ser conocidos internacionalmente. Una manera de medir la facilidad de lectura de un resumen consiste en utilizar el Flesch Reading Ease Score, el cual informa parte del componente de Herramientas en Word, el cual es de fácil acceso y aplicación. Puede haber pruebas mejores, pero el Flesch es una alternativa conveniente que puede

identificar las partes más difíciles de leer. Mientras más alta sea la puntuación del Flesch, mayor será la facilidad de lectura. Por ejemplo, una facilidad de lectura de 30 (dentro de una puntuación máxima de 100) indica que un 30% de la población adulta, angloparlante, será capaz de leer esta sección con facilidad.

El contenido debajo de cada título debe ser de la siguiente manera:

**Antecedentes:** Debe consistir de una o dos frases que expliquen el contexto o presenten el propósito y los fundamentos de la revisión.

**Objetivos:** Debe exponer de forma precisa el objetivo principal de la revisión, idealmente mediante una frase sencilla. En lo posible, el estilo que se utilice debe ser de la siguiente forma: “evaluar los efectos de (*intervención de comparación*) para (*el problema de salud*) para/en (*el tipo de personas, enfermedad o problema, y el ámbito, en caso de ser específico*).

**Estrategia de búsqueda:** Debe mencionar las fuentes utilizadas y la fecha de la última búsqueda, mediante el uso de la forma activa: “Buscamos...” o, en caso de haber solamente un revisor, puede emplearse la forma pasiva, por ejemplo, “se hicieron búsquedas en las bases de datos X, Y, Z”. Si se empleó el registro especializado del CRG, este debe figurar en primer lugar como “registro especializado del Grupo Cochrane X”. El orden de aparición de otras bases de datos debe ser el siguiente: Registro Cochrane de Ensayos Controlados, MEDLINE, EMBASE, otras bases de datos. Debe suministrarse el rango de fechas de la búsqueda en cada base de datos. En el caso del Registro Cochrane de Ensayos Controlados, esto debe figurar de la siguiente forma: “*The Cochrane Library* issue 2, 1999”. Para la mayoría de las demás bases de datos, como MEDLINE, debe aparecer de la siguiente forma: “MEDLINE (Enero 1966 a Diciembre 1998)”. Las búsquedas en otras fuentes bibliográficas para identificar citas relevantes deben figurar bajo la frase genérica de “listas de referencias de artículos”. Si hubo limitaciones de acuerdo con el estado de publicación o el idioma, éstas deben mencionarse. También debe mencionarse si se contactó a individuos o a organizaciones para localizar estudios, y preferiblemente debe utilizarse la expresión “contactamos compañías farmacéuticas” en vez de presentar una lista de todas las compañías farmacéuticas que se contactaron. Debe mencionarse si se hicieron búsquedas manuales específicas en revistas para la revisión, pero no aquellas búsquedas manuales que los revisores realizaron para ayudar a construir el registro especializado del CRG.

**Criterios de selección:** Deben figurar de la siguiente manera: “(*tipo de estudio*) de (*tipo de intervención o comparación*) en (*enfermedad, problema o tipo de personas*)”. Los resultados deben incluirse solamente si la revisión se restringe a resultados específicos.

**Obtención y análisis de los datos:** Debe restringirse a la manera con la cual los datos se recolectaron y se evaluaron y no incluir detalles de qué datos se obtuvieron. Esta sección debe mencionar si la recolección y la evaluación de la calidad de los estudios se realizó por más de una persona. Debe mencionarse aquí si los revisores contactaron a los investigadores para obtener información faltante. Debe incluirse qué pasos se siguieron (en caso de ser así) para identificar efectos adversos.

**Resultados principales:** Esta sección debe comenzar mencionando el número total de ensayos y de participantes incluidos en la revisión y una breve descripción acerca de la interpretación de los resultados (por ejemplo, la calidad de los estudios en general, o un comentario acerca de la comparabilidad de los estudios en caso de ser apropiado). Debe abordarse el objetivo primario y restringirse a los principales

resultados cualitativos y cuantitativos (generalmente se incluye un máximo de seis resultados clave). Los resultados incluidos deben seleccionarse basándose en aquellos que probablemente más ayudan a tomar decisiones acerca de utilizar o no una intervención particular. Deben incluirse los efectos adversos en caso de que sean incluidos en la revisión. En caso de ser necesario, debe incluirse el número de estudios y de participantes que contribuyeron a resultados particulares. Los resultados deben expresarse narrativa y cualitativamente, cuando los resultados numéricos no son claros o fáciles de intuir (como aquellos derivados de un análisis de las diferencias estandarizadas de medias). Las estadísticas de resumen que aparecen deben ser las mismas que se definen en la revisión y deben presentarse de manera estándar, como por ejemplo “*odds ratio* de 2.31 (intervalo de confianza del 95%: 1.13 a 3.45)”. Idealmente, deben reportarse las tasas de eventos (porcentajes) o promedios (para datos continuos) para ambos grupos de comparación. Si en la revisión no se calculan resultados globales, puede suministrarse una evaluación cualitativa o una descripción del rango y el patrón de los estudios. Sin embargo, debe evitarse el “recuento de votos” con el cual se reporta el número de estudios “positivos” y “negativos”.

**Conclusiones de los revisores:** El propósito primario de la revisión debe ser el de presentar información y no el de ofrecer recomendaciones. Las conclusiones de los revisores deben presentar de forma sucinta los hallazgos de la revisión de manera que puedan reflejar directamente los resultados principales. No deben hacerse suposiciones acerca de las circunstancias de la práctica, los valores, las preferencias, las decisiones y en general debe evitarse proporcionar consejos o recomendaciones. Debe mencionarse cualquier limitación importante relacionada con los datos y con los análisis. Deben incluirse conclusiones importantes acerca de las implicaciones para la investigación, en caso de que éstas no sean obvias.

## **EJEMPLO HIPOTETICO DE UN RESUMEN**

Almendras y pasas en el tratamiento de la gripe en adultos (*Almonds and raisins in the treatment of influenza in adults*. Peach A, Apricot D, Plum P

### **Antecedentes**

Las almendras y las pasas tienen propiedades antiretrovirales, pero no han sido ampliamente utilizadas debido a que el conocimiento acerca de sus propiedades es incompleto y porque existen dudas acerca de la existencia de posibles efectos adversos.

### **Objetivos**

El objetivo de esta revisión era evaluar los efectos de las almendras y las pasas en adultos con gripe.

### **Estrategia de búsqueda**

Buscamos en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas (*Cochrane Acute Respiratory Infections Group*) (búsqueda hasta el 15 de Diciembre de 1998), en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*Cochrane Controlled Trials Register* (Cochrane Library Issue 1, 1999), MEDLINE (Enero 1966 a Diciembre 1998), EMBASE (Enero 1985 a Diciembre 1997) y en las listas de referencias de artículos. También contactamos a los fabricantes e investigadores en el tema.

### **Criterios de selección**

Estudios aleatorizados y cuasialeatorizados que comparen almendras y/o pasas contra placebo, o que comparen dosis o esquemas de administración de almendras y/o pasas en adultos con gripe.

**Obtención de los datos**

Dos revisores evaluaron independientemente la calidad de los ensayos y recolectaron los datos. Se contactó a los autores de los estudios para obtener información adicional. Se recolectó información en los ensayos acerca de los efectos adversos.

**Resultados principales**

Se incluyeron diecisiete ensayos con 689 personas. Cinco ensayos que incluían 234 personas, compararon almendras contra placebo. En comparación con el placebo, las almendras acortaban significativamente la duración de la fiebre en 23% (en 1.00 días, intervalo de confianza del 95% 0.73 a 1.29). Seis ensayos que incluían 256 personas compararon pasas contra placebo. Las pasas acortaron significativamente la duración de la fiebre en 33% en comparación con el placebo (en 1.27 días, intervalo de confianza del 95% 0.77 a 1.77). Los pocos datos que se obtuvieron directamente que comparaban almendras contra pasas (dos ensayos que incluían 53 personas), indicaron que la eficacia de las dos drogas era comparable, aunque los intervalos de confianza eran muy amplios. En base a cuatro ensayos de 73 personas, los efectos sobre el sistema nervioso central fueron significativamente más frecuentes con las almendras que con las pasas (riesgo relativo de 2.58, intervalo de confianza del 95% 1.54 a 4.33).

**Conclusiones de los revisores**

Las almendras y las pasas parecen ser igualmente efectivas en el tratamiento de la gripe. Ambas drogas parecen ser relativamente bien toleradas, aunque las pasas pueden ser más seguras.

**2a.4 Texto**

El texto de la revisión ha de ser tan breve como sea posible. Su redacción debe permitir que cualquier persona no experta en el tema pueda comprenderlo a la luz de la siguiente declaración estratégica (tomado de Cochrane News 1999; 15:14):

“La audiencia a quien van dirigidas las revisiones Cochrane, son personas que toman decisiones sanitarias. Esto incluye a profesionales de la salud, consumidores y aquellos que elaboran las políticas y que tienen un conocimiento básico de la enfermedad o el problema subyacente.

Es parte de la misión y uno de los principios básicos de la Colaboración Cochrane el promover el acceso de las revisiones sistemáticas acerca de los efectos de las intervenciones en salud a cualquier persona que desee tomar una decisión sanitaria. Sin embargo, esto no significa que las revisiones Cochrane deban ser comprensibles por cualquier persona, independientemente de sus antecedentes. Esto no es posible, aunque si necesario que las revisiones Cochrane sean escritas en un lenguaje sencillo que sea comprensible por cualquier persona en el mundo. Es importante traducir el contenido, o los elementos del contenido de las revisiones a otros idiomas y formatos destinados a diferentes audiencias, tales como profesionales de la salud, consumidores y elaboradores de políticas en una variedad de circunstancias.

Las revisiones Cochrane deben ser escritas de manera que sean fáciles de leer y entender por parte de cualquier persona que tenga un conocimiento básico en el tema, y que no necesariamente tenga que ser un experto en el área. Es probable que alguna explicación acerca de los términos y conceptos sea útil e incluso esencial. Sin

embargo, demasiadas explicaciones pueden restarle valor a la facilidad de lectura de una revisión. La simplicidad y la claridad también son esenciales para este fin.

La facilidad de lectura de las revisiones Cochrane debe ser comparable a aquella de un artículo bien escrito en una revista médica general.

**Antecedentes:** La revisión debe empezar con una breve síntesis de la biología y asistencia sanitaria que están en la base del tema revisado. En los antecedentes debe quedar clara la motivación y justificación de la revisión. Debe ser presentada de forma comprensible para los usuarios de este tipo de asistencia.

**Objetivos:** Debe empezar con una formulación precisa del objetivo principal de la revisión, incluyendo la/s intervención/es revisada/s y el problema analizado. También debe mencionar el porqué de esta revisión y como puede relacionarse con una revisión más amplia de un problema general. Por otra parte, cualquier hipótesis previa debe ser explícita y las comparaciones que se hagan en la revisión deben ser consistentes con aquellas. Si una revisión intenta contestar más de una hipótesis e incluye varias comparaciones, las comparaciones han de agruparse para cada hipótesis o cuestión.

**Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión:** Deben exponerse los criterios de selección utilizados para los estudios incluidos en la revisión. Los subtítulos de esta sección son: Tipos de estudio (p.ej. “todas las comparaciones basadas en ensayos controlados”, o “todos los ensayos controlados aleatorizados con doble ciego”), Tipos de participantes, Tipos de intervenciones, y Tipos de medidas de resultados.

**Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios:** Las fuentes de datos utilizadas para identificar estudios deben resumirse, incluyendo las bases de datos bibliográficas, las listas de referencia de los artículos y libros correspondientes, los resúmenes de congresos y expertos u organizaciones de contactos que sean activos en esta área. Deben explicitarse las bases de datos exploradas, la fecha en que se hicieron las búsquedas y los términos utilizados, incluyendo cualquier limitación como las de tipo idiomático. Si un CRG ha desarrollado un registro especializado de estudios y se hicieron búsquedas en este registro para la revisión, puede incluirse o referirse a una descripción estándar acerca de cómo fueron identificados los ensayos, pero debe incluirse información acerca de cuándo y cómo el registro especializado fue utilizado por última vez. Debe mencionarse si se hicieron específicamente búsquedas manuales en revistas para la revisión, pero no deben incluirse aquellas búsquedas que los revisores realizaron para ayudar a construir el registro especializado del CRG. Debe mencionarse cualquier fuente de datos adicional utilizada, incluyendo cualquier contacto establecido con individuos u organizaciones (como compañías farmacéuticas) para identificar estudios. La búsqueda debe ser actualizada en la medida de lo posible.

**Métodos de la revisión:** Incluye el método utilizado para aplicar los criterios de selección (p.ej. si fueron aplicados independientemente por más de un revisor), los criterios utilizados para valorar la calidad de los estudios y cómo fueron aplicados, los datos que se obtuvieron (p.ej. si se intentó conseguir datos de pacientes individuales, o si el número de episodios fue calculado a partir de curvas de supervivencia publicadas), cómo se sintetizaron los datos, cualquier técnica estadística utilizada y análisis de sensibilidad llevados a cabo. Si un CRG utiliza una aproximación estándar para todas sus revisiones, la sección de métodos puede describir aquellos métodos en el módulo del CRG. De manera similar, si un Grupo de Métodos (GM) ha recomendado una estrategia estándar y una revisión la aplica, la sección de métodos

puede referirse a aquel apoyo si es relevante o al módulo del Grupo de Métodos; (p.ej. el método para recoger los datos o valorar la calidad de los estudios).

**Descripción de estudios:** Debe referirse a la información aportada en las tablas de Características de Estudios Incluidos y Características de Estudios Excluidos, y debe describir las características clave de los participantes en los estudios, las intervenciones y las medidas de resultados de los estudios incluidos, así como cualquier diferencia importante entre los estudios. El sexo y rango de edad de los participantes deben quedar explicitados aquí a menos que sea obvio (p.ej. si todos los participantes son embarazadas). Los revisores deben mencionar otras características de los estudios que consideren que son importantes para los lectores.

**Calidad metodológica de los estudios incluidos:** Debe describirse la calidad general de los estudios incluidos y cualquier defecto importante que contenga cualquier estudio. Si la calidad de tal estudio se valoró mediante criterios explícitos, los criterios utilizados deben quedar explicitados o referenciados en el apartado de los “Métodos”. Las puntuaciones de cada ensayo según los criterios utilizados pueden presentarse resumidas en esta sección o, preferiblemente, publicadas en la tabla de “Características de Estudios Incluidos”.

**Resultados:** Aquí debe encontrarse un resumen de los principales hallazgos de la revisión y cualquier análisis de sensibilidad que se haya llevado a cabo. Se pueden utilizar subtítulos si favorecen una lectura más fácil (p.ej. por cada hipótesis previa en caso de que la revisión contenga más de una). Los resultados de los estudios individuales, cualquier resumen estadístico de los mismos, deben ser incluidos en las tablas de Datos. Los revisores deben evitar hacer inferencias en esta sección. Un error frecuente a evitar (tanto en la descripción de los resultados como en la formulación de las conclusiones) es la confusión entre ‘no existe evidencia de efecto’ y ‘existe evidencia de que no hay efecto’.

**Discusión:** Debe incluir comentarios breves sobre cualquier limitación metodológica de los estudios incluidos y de la revisión, siempre que sean importantes para tomar decisiones prácticas o sobre la futura investigación. Se pueden añadir comentarios acerca de si los estudios incluidos encajan en el contexto de otras evidencias, explicitando claramente si las otras evidencias fueron revisadas sistemáticamente. Se pueden añadir también algunos comentarios sobre el grado de concordancia de los resultados de la revisión con la práctica clínica habitual, a pesar de que los revisores deben tener en cuenta que la práctica clínica puede variar en los distintos países.

**Conclusiones de los revisores:** El propósito primario de la revisión debe ser el de presentar información y no el de ofrecer consejos. Los subtítulos en esta sección son: Implicaciones para la práctica e Implicaciones para la investigación. Las implicaciones para la práctica deben ser tan prácticas y poco ambiguas como sea posible. No deben intentar ir más allá de la evidencia que haya sido revisada. No debe confundirse que “no hay evidencia de un efecto” con que haya “evidencia de que no hay efecto”. Las implicaciones para la investigación no deben incluir frases vagas como “se necesita más investigación”. Los revisores deben explicitar claramente qué tipo de investigación se necesita, por qué y hasta qué punto es urgente. Pueden incluirse también opiniones sobre la manera de mejorar la revisión con datos o recursos adicionales.

**Agradecimientos:** Esta sección debe utilizarse para agradecer a los individuos u organizaciones que los revisores deseen mencionar, pero que no hayan aportado suficientes contribuciones a la revisión como para que sean incluidos en la sección de Contribuciones.

## 2a.5 Conflicto de interés

Cualquier conflicto de interés capaz de influenciar los juicios de alguno de los revisores debe quedar explícito, incluyendo los de tipo económico, personal, político o académico (ver sección 2.2). Si no hay conflictos de interés, también debe quedar declarado explícitamente; p.ej. explicitando que no hay ninguno.

## 2a.6 Referencias

Las referencias de los estudios se organizan bajo cuatro títulos estándar: Estudios incluidos, estudios excluidos, estudios pendientes de valoración, y estudios en curso. Otras referencias son aquellas que están citadas en la revisión y en otras versiones publicadas de la revisión; p.ej. si la revisión ha sido publicada en una revista. Los revisores deben comprobar la precisión de estas referencias ((Dickersin 1986, Eichorn 1987).

**Estudios pendientes de valoración:** Aquí deben listarse los estudios potencialmente relevantes que hayan sido identificados, pero cuya inclusión no puede ser valorada hasta que se hayan obtenido datos o informaciones adicionales. No es preciso citarlos en el texto de la revisión.

**Estudios en curso:** En este apartado hay que listar los estudios que están en curso pero que cumplen los criterios de inclusión.

**Referencias adicionales:** Deben listarse aquí otras referencias citadas en el texto. Si el informe sobre el estudio se cita en el texto por otras razones que las de dar cuenta del estudio (p.ej. porque proporcionen información útil para la metodología o los antecedentes), también deben citarse aquí.

**Otras versiones publicadas:** Deben listarse aquí las referencias de cualquier versión de la revisión publicada en una revista, un libro de texto o en la CDSR.

## 2a.7 Tablas y figuras

**Características de los estudios incluidos:** Consiste en una tabla estándar con siete columnas: ID del estudio, métodos, participantes, intervenciones, resultados, notas, y enmascaramiento de la asignación. Los revisores deben decidir qué características de los estudios incluidos probablemente son de interés para los usuarios de la revisión. Es posible utilizar códigos de modo que cada columna pueda incluir varias subcategorías de información; por ejemplo, un revisor podría incluir el país, el ámbito, el sexo, bajo el encabezado de "participantes". La información referente a la financiación del estudio podría incluirse bajo la sección de "Notas". Deben emplearse las notas al pie de página para aquellas explicaciones referentes al significado de las abreviaturas que se utilizaron (estas serán publicadas en la CDSR). Los revisores también deben incluir información acerca de las "Fuentes de Datos" de todos los estudios incluidos para indicar si se utilizaron solamente datos publicados, datos no publicados o una mezcla de ellos, o bien, si se buscaron datos no publicados pero que no fueron utilizados (por ejemplo, debido a que no se obtuvieron).

**Características de los estudios excluidos:** Deben identificarse aquellos estudios que cumplían los criterios de inclusión o que parecían cumplir los criterios de inclusión pero que fueron excluidos y debe mencionarse la razón para su exclusión (por ejemplo, el grupo control no era apropiado).

**Características de los estudios en curso:** Esta es una tabla estándar con siete columnas: ID del estudio, Nombre o título del ensayo, Participantes, Intervenciones, Resultados, Fecha de inicio, Información de contacto y Notas. Deben utilizarse notas al pie de página para incluir las explicaciones de las abreviaturas que se utilizaron en la tabla (estas serán publicadas en la CDSR).

**Comparaciones y datos:** Una revisión puede incluir más de una comparación, y un estudio puede estar incluido en más de una de ellas. Estas comparaciones deben corresponder a las preguntas e hipótesis planteadas en la sección de “Objetivos”. Deben introducirse los datos para cada comparación en un formato estandarizado, a partir del cual puedan generarse las tablas y figuras para cada comparación. Los revisores deben tratar de evitar hacer listas de muchas comparaciones o resultados para los cuales no hay datos en la revisión, ya que cada comparación genera un gráfico y un análisis, incluso si éste no contiene datos. En vez de esto, los revisores deben mencionar estas comparaciones en el texto de su revisión. Es posible generar cuatro tipos de tablas: datos dicotómicos, datos continuos, datos individuales de pacientes y otros datos.

## **2a.8 Comentarios y críticas**

Los encabezados en esta sección son: **Resumen, Respuestas y Colaboradores**. El resumen debe prepararlo el editor de críticas del CRG quien consulta en caso de ser necesario con la persona que envía el comentario. Después los revisores deben preparar una respuesta a este comentario. Deben proporcionarse detalles de las personas que contribuyen en este proceso. En la sección 10.11 se presenta información adicional acerca de los comentarios y las críticas y de la actualización de las revisiones.

## **2a.9 Elementos de los protocolos y revisiones Cochrane que deben ser publicados:**

Cuando el protocolo aparece en la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, deben publicarse los siguientes elementos de un protocolo o de una revisión completa para una revisión Cochrane en RevMan. Si alguna de las secciones marcadas con un asterisco (\*) está vacía, no debe publicarse el protocolo o la revisión, hasta que se haya añadido algo a la sección correspondiente.

### **PROTOCOLO**

\*Título de la revisión

\*Nombre del revisor de contacto

\*Detalles de contacto del revisor de contacto

\*Lista de revisores para su citación

Contribuciones

Fuentes de apoyo – intramurales

Fuentes de apoyo – extramurales

Qué es nuevo – texto

Qué es nuevo – número en que el protocolo se publicó por primera vez

\*Qué es nuevo – fecha de la última actualización significativa

Notas – publicadas

\*Texto de la revisión (Solo serán publicadas estas secciones: Antecedentes, Objetivos, Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión, Tipos de estudios, Tipos de participantes, Tipos de intervenciones, Tipos de medidas de resultado, Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios, Métodos de la revisión, Agradecimientos, Potenciales conflictos de interés)

Otras referencias – referencias adicionales

Tablas adicionales

Comentarios y críticas – título  
Comentarios y críticas – resumen  
Comentarios y críticas – respuestas  
Comentarios y críticas – colaboradores

#### REVISION COMPLETA

\*Título de la revisión  
\*Nombre del revisor de contacto  
\*Detalles de contacto del revisor de contacto  
\*Lista de revisores para su citación  
Contribuciones  
Fuentes de apoyo – intramurales  
Fuentes de apoyo – extramurales  
Qué es nuevo – texto  
Qué es nuevo – número en que el protocolo se publicó por primera vez  
Qué es nuevo – fecha en que la revisión se publicó por primera vez  
\*Qué es nuevo – fecha de la última actualización significativa  
Qué es nuevo – fecha en que se buscaron nuevos estudios pero que no se encontró ninguno.  
Qué es nuevo – fecha en que se encontraron nuevos estudios pero que aún no han sido incluidos / excluidos.  
Qué es nuevo – fecha en que se encontraron nuevos estudios y que fueron incluidos o excluidos.  
Qué es nuevo – fecha en que se modificó la sección de conclusiones de los revisores  
Notas – publicadas  
Sinopsis  
\*Resumen  
\*Texto de la revisión (Todas las secciones serán publicadas)  
Referencias a los estudios – estudios incluidos  
Referencias a los estudios – estudios excluidos  
Referencias a los estudios – estudios pendientes de evaluación  
Referencias a los estudios – estudios en curso  
Otras referencias – referencias adicionales  
Otras referencias – otras versiones publicadas de esta revisión  
Tablas – características de los estudios incluidos  
Tablas – características de los estudios excluidos  
Tablas – características de los estudios en curso  
Comparaciones y datos  
Gráficos de metanálisis  
Tablas adicionales  
Comentarios y críticas – título  
Comentarios y críticas – resumen  
Comentarios y críticas – respuestas  
Comentarios y críticas - colaboradores

#### 2a.10 Referencias

**Dickersin 1986.** Dickersin K, Hewitt P. Look before you quote. *BMJ* 1986; 293:1000-2.

**Eichorn 1987.** Eichorn P, Yankauer A. Do authors check their references? A survey of accuracy of references in three public health journals. *Am J Public Health* 1987; 77:1011-2.

**Flanagin 1998.** Flanagin A, Carey LA, Fontarosa PB, Philips SG, Pace BP, Lundberg GD, Rennie D. Prevalence of articles with honorary articles and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998; 280: 222-4.

ICMJE 1997. **International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Canadian Medical Association Journal 1997; 156: 270-85.**

**Rennie 1997.** Rennie D, Emanuel L, Yank V. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. *JAMA* 1997;278:579-85.

**Rennie 1998.** Rennie D, Yank V. If authors become contributors, everyone would gain, especially the reader. *Amer J Public Health* 1998;88:828-30.

**Yank 1999.** Yank V, Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in the *Lancet*. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 661-70.

## **Código de conducta de la Colaboración Cochrane para evitar potenciales conflictos de interés económico**

### **1. Principio General**

La actividad esencial de la Colaboración Cochrane es coordinar la preparación y la actualización de revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones sanitarias realizadas por revisores individuales de acuerdo con los protocolos especificados por la Colaboración. La realización de la revisión debe ser independiente de cualquier sesgo real o percibido introducido por la recepción de cualquier beneficio en efectivo o en especies, cualquier subvención o patrocinio derivado de una fuente de financiación que pudiera tener, o ser percibida así, un interés en el resultado de la revisión. Todas las entidades que constituyen la Colaboración Cochrane deben aceptar este Principio General como condición para participar en la Colaboración.

### **2. Recomendaciones**

2.1 La recepción de beneficios de cualquier patrocinador de investigación debe ser explícitamente reconocida y los conflictos de interés han de declararse en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y en las publicaciones que puedan derivarse de la Colaboración.

2.2 Si una propuesta plantea un conflicto de interés importante, puede ser remitido al Centro Cochrane local para su valoración (y el *Steering Group* notificado consiguientemente). Si el tema planteado concierne al Centro Cochrane, la cuestión debe ser remitida *al Steering Group*.

2.3 No es obligatorio enviar previamente las propuestas de financiación al Centro Cochrane local o al *Steering Group* para aceptarlas. Sin embargo, su aprobación es deseable en el caso de donaciones selectivas, o de cualquier financiación que pueda entrar en conflicto con el Principio General.

2.4 El *Steering Group* debería recibir (y revisarla al menos anualmente) información acerca de toda la financiación externa aceptada por las entidades Cochrane. El *Steering Group* utilizará esta información para preparar un informe anual sobre los potenciales conflictos de interés, atendiendo a los principios de la Colaboración y al uso de los fondos externos.

2.5 El *Steering Group* debería constituir un subcomité para analizar posibles conflictos de interés, ofrecer recomendaciones para su resolución, y valorar apropiadas sanciones para corregir las violaciones del Principio General.

## **Apéndice 2c. Condiciones de publicación**

THE COCHRANE COLLABORATION  
PO Box 726, OXFORD OX2 7UX, UK, Fax +44 (0) 1865516311

### **Condiciones de Publicación / Información a los autores**

Revisión Cochrane ID:

Revisor de contacto:

Título:

(Este formulario debe ser relleno, firmado por todos los colaboradores mencionados en el título (en la "Lista de revisores para ser citados") y remitido al Coordinador del Grupo de Revisión antes de que su revisión pueda ser publicada como una revisión Cochrane. Un nuevo formulario debe ser relleno para cada modificación importante).

Mi firma en este documento confirma mi acuerdo con las condiciones generales que se detallan a continuación para la publicación de mi revisión en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas.

1. He participado suficientemente en la concepción y en el diseño de esta revisión y en el análisis de los datos, del mismo modo que en la redacción de la revisión como para aceptar una responsabilidad pública por ello. Creo que el manuscrito representa un trabajo válido. He revisado la versión final de la revisión y acepto su difusión pública.
2. Estoy de acuerdo en mantener esta revisión a la luz de nueva evidencia, comentarios, críticas y otros desarrollos, y en actualizar la revisión, en caso de ser apropiado, por lo menos una vez al año o transferir a otros la responsabilidad de mantener la revisión.
3. Certifico que cualquier afiliación pasada o presente o cualquier compromiso con cualquier organización o entidad con un interés financiero directo en los temas o en los datos analizados en la revisión (p.ej. ser empleado, consultor, accionista, colaborador, asesor) aparecen detallados a continuación. (Escribir "ninguno conocido" si este es el caso o especificar cualquier afiliación o compromiso que pudiera ser percibido como un posible conflicto de intereses.)
4. Cedo a la Colaboración una licencia irrevocable, liberada, no exclusiva y universal (con derecho a sublicenciar) para incorporar en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas todo el material que he entregado a la Colaboración, y todo el material que en el futuro pueda entregar a la Colaboración (en su conjunto, "El Material"); y como parte de, o en unión a, o conectado a aquella base de datos, para publicar, reproducir, imprimir, copiar, vender, comercializar, difundir a través de redes electrónicas, modificar, traducir, adaptar, realizar trabajos, distribuir copias, utilizar y exhibir el Material y cualquier trabajo derivado del mismo.
5. Conservo los derechos intelectuales de los contenidos de la revisión y puedo publicarlos en otros formatos en medios impresos, pero no como una revisión Cochrane. Al hacerlo, especificaré en la introducción de la revisión que ésta se basa en una revisión Cochrane e incluiré la referencia pertinente en la revisión Cochrane. No publicaré o cederé los derechos de publicación electrónica de los contenidos de la revisión, distintos a la sinopsis y al resumen sin que primero obtenga permiso de aquellos quienes publican la Colaboración (Update Software, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford, OX2 7LG, UK).

6. Entiendo que para ser publicada en la *Cochrane Database of Systematic Reviews* una revisión debe ser aprobada por el equipo editorial del Grupo Colaborador de Revisión (CRG) y ser incluida en el módulo del CRG. El equipo editorial tiene el derecho de transferir o retirar la responsabilidad de esta revisión de su módulo, si la revisión no es actualizada o si no cumple con los estándares del CRG (según se publica en su módulo en la *Cochrane Library*) o de la Colaboración Cochrane (publicados en el Manual Cochrane para Revisores o en el Manual Cochrane).

**Persona que asume la principal responsabilidad sobre esta revisión**

Nombre:  
Dirección postal:  
Teléfono:  
Fax:  
E-Mail:

Conflicto de interés:

Firma:  
Fecha:

**Otros colaboradores incluidos en la “Lista de revisores para ser citados” (dar dirección postal habitual)**

Nombre:  
Dirección postal:  
Teléfono:  
Fax:  
E-Mail:

Conflicto de interés:

Firma:  
Fecha:

## **Apéndice 3a La logística de una revisión**

### **3a. 1 Recursos para una revisión sistemática**

Cada una de las revisiones Cochrane está preparada por revisores que trabajan en Grupos Colaboradores de Revisión (CRGs). Cada CRG dispone de un equipo editorial responsable de la producción de un módulo de revisiones editadas para su difusión a través de la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas

Dado que la Colaboración Cochrane se articula alrededor de los CRGs, es importante que cada revisor esté integrado en uno de ellos. Además de asegurar que las revisiones Cochrane se editen correctamente, esta estructura reduce la carga de trabajo a los revisores, puesto que los equipos editoriales son responsables de ofrecer la mayor parte de los siguientes tipos de apoyo:

- desarrollar búsquedas sistemáticas de estudios relevantes y coordinar la distribución de los mismos a los revisores.
- establecer estándares y procedimientos específicos para el CRG.
- asegurar que los revisores reciben el apoyo metodológico necesario.

El principal recurso requerido por los revisores es su propio tiempo. La mayoría de los revisores contribuyen libremente con su tiempo, porque se considera que esto forma parte de sus esfuerzos para mantener actualizados sus conocimientos en el área respectiva de interés. En algunos casos, los revisores pueden necesitar recursos adicionales, o al menos, ser capaces de justificar la cantidad de tiempo requerida para una revisión sistemática ante aquellos colegas que no entienden todavía lo que supone una revisión sistemática o su importancia.

El tiempo requerido puede variar en función del tema, del número de estudios, de los métodos utilizados (p.ej. la amplitud de los esfuerzos para obtener información no publicada), la experiencia de los revisores y el tipo de apoyo ofrecido por el equipo editorial. Así pues, la cantidad de trabajo asociada a la realización de una revisión es muy variable. En cualquier caso, valorar las tareas asociadas a una revisión y el tiempo requerido para cada una de ellas puede ser de utilidad para que el revisor estime la cantidad de tiempo que va a requerir. Estas tareas incluyen:

- Entrenamiento
- Reuniones
- Desarrollo del protocolo
- Búsqueda de estudios
- Evaluación de citas e informes completos de estudios para su inclusión en la revisión
- Evaluación de la calidad de los estudios incluidos y obtención de datos
- Búsqueda de los datos que falten y de estudios no publicados
- Análisis de datos
- Interpretación de resultados y preparación de un informe
- Mantenimiento de la revisión actualizada

Además del propio tiempo del revisor, podrían ser necesarios otros recursos para la realización de estas tareas:

- búsqueda (la identificación de estudios es, en primer lugar, responsabilidad de aquellos registros implicados en la creación de estudios, generalmente los

equipos editoriales de los CRG. De cualquier modo, los revisores pueden compartir esta responsabilidad y podría ser adecuado buscar adicionalmente en otras bases de datos para una revisión específica)

- ayudas para tareas de biblioteca y fotocopias
- un segundo revisor, posiblemente un estudiante o un ayudante de investigación para evaluar los estudios que deben ser incluidos, obtener los datos y realizar los análisis.
- apoyo estadístico para sintetizar (si es apropiado) los resultados de los estudios incluidos
- equipos (hardware y software)
- gastos y servicios (tarifas telefónicas de larga distancia, faxes, papel, impresión, fotocopias, suministros audiovisuales e informáticos)
- Oficinas para el personal de apoyo
- Fondos para viajes

Muchas organizaciones proporcionan fondos para revisiones sistemáticas y otras agencias empiezan a reconocer la importancia de dar apoyo a este tipo de trabajo en el futuro. Esto incluye agencias que financian la investigación, aquellas organizaciones que proporcionan o financian servicios sanitarios, aquellas responsables de la evaluación de la tecnología sanitaria, y aquellas involucradas en el desarrollo de guías de práctica clínica. Las solicitudes para la obtención de fondos deben cumplir los requisitos de la organización a la que el revisor se dirige, aunque el esquema general de una solicitud para la financiación de una revisión sistemática debería contener los siguientes elementos:

- Objetivos
- Justificación
- Diseño de la revisión
- Perspectiva general
- Identificación de estudios
- Selección de ensayos para su inclusión
- Evaluación de la validez de los estudios incluidos
- Obtención de los datos de los estudios incluidos
- Análisis
- Inferencias y presentación de resultados
- Cronograma para las principales actividades
- Presupuesto

Los objetivos y el diseño de una revisión son tratados en las secciones 3 a 8. Describir la justificación para una revisión sistemática es análogo a describir "el estado actual de la cuestión" en una solicitud de una beca para un estudio original, lo que puede incluir una revisión de revisiones previas sobre el mismo tema. Los mismos principios científicos que se aplican a una revisión de ensayos clínicos pueden ser aplicados a una revisión de revisiones. La diferencia fundamental es la unidad de análisis, que para una revisión de revisiones es el artículo de revisión.

Algunas de las cuestiones metodológicas que deben ser consideradas al revisar revisiones son: cómo van a ser identificadas, seleccionadas para su revisión detallada y evaluadas (Sacks 1987, L'Abbe 1987, Oxman 1991). Las razones para emprender una revisión de revisiones previas, además de proporcionar la justificación para una solicitud de financiación, incluyen el aprender de aquello que los revisores anteriores han realizado, evitando la duplicación innecesaria de esfuerzos, identificando estudios potencialmente relevantes (incluyendo estudios no publicados), y recopilando la información precedente que pudiera ser importante en la interpretación de los

resultados de los estudios individuales y en la formulación de conclusiones a partir de los resultados de las revisiones.

Un cronograma con fechas clave para efectuar las tareas principales puede ayudar a la planificación del tiempo necesario para completar la revisión. Tales objetivos pueden variar ampliamente de una revisión a otra. Los revisores, junto al equipo editorial del CRG, deben determinar una secuencia temporal apropiada para cada revisión. Un ejemplo de cronograma con las fechas clave sería:

Mes	
1 - 6	Búsqueda adicional de estudios publicados y no publicados
1	Prueba piloto para los criterios de inclusión
1 - 6	Valoraciones de la relevancia
1	Prueba piloto de los criterios de validez
1 - 8	Valoraciones de la validez
1	Prueba piloto de la obtención de los datos
1 - 8	Obtención de los datos
1 - 8	Entrada de datos
2 - 8	Búsqueda de la información que falte
6 - 8	Análisis
1 - 9	Preparación del informe
10	Mantenimiento de la revisión actualizada

### 3a.2 Registro de un protocolo

Una vez completado el protocolo, éste debe ser remitido a los editores del CRG para ser examinado. Cuando los editores consideran que el protocolo es correcto, lo incluyen en el módulo del CRG para su incorporación en la base de datos principal (*Parent Database*). Los protocolos se publican y se difunden en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Esto podrá producir expectativas en unos y desalentar a otros para emprender una revisión sobre el mismo tema. Editores y revisores no deberían incluir un protocolo en un módulo a menos que existiera un firme compromiso para completar la revisión dentro de un razonable período de tiempo y mantener éste actualizado una vez haya sido completado.

### 3a.3 Métodos de un Grupo Colaborador de Revisión

El equipo editorial de cada CRG es responsable de la documentación de los métodos utilizados por el equipo editorial para la edición del módulo. El equipo editorial también es responsable de la documentación de cualquier método específico utilizado por el CRG, complementarios a los métodos estándar especificados en el Manual, que incluyan:

- Métodos utilizados para la revisión de los protocolos
- cualquier criterio metodológico estándar para la inclusión de estudios en las revisiones
- las estrategias de búsqueda utilizadas para desarrollar y actualizar el registro especializado utilizado por el CRG, y el método de distribución de citas potencialmente relevantes o de informes completos a los revisores.
- cualquier estrategia de búsqueda adicional que los revisores deban utilizar rutinariamente
- cualquier método estándar utilizado para seleccionar estudios para las revisiones
- cualquier criterio estándar o método utilizado para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos

- cualquier método estándar utilizado para la obtención de datos
- cualquier método estándar utilizado para la síntesis de datos
- cualquier método estándar utilizado para la formulación de conclusiones o para señalar la firmeza de la evidencia en las que se basan tales conclusiones
- cualquier criterio de decisión utilizado para clasificar las intervenciones (ver sección 9.6)
- cualquier criterio específico utilizado para preparar las tablas y figuras estándar
- Los métodos utilizados para mantener las revisiones actualizadas y responder a las críticas

La descripción de los métodos específicos utilizados por cada CRG está publicada como parte del módulo del grupo en la Cochrane Library.

### **3a.4 REFERENCIAS**

**L'Abbe 1987.** L'Abbe KA, Detsky AS, and O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 24-33.

**Oxman 1991.** Oxman AD and Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1271-8.

**Sacks 1987.** Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316:450-5.

## **APÉNDICE 5a. REGISTROS INTERNACIONALES DE ENSAYOS CLÍNICOS**

Este registro de registros está siendo actualizado. Pronto estará disponible la versión revisada. También hay otros registros disponibles, como el que compilar Current Science en internet (<http://controlled-trials.com/>).

### **AIDS Clinical Trials Information Service (ACTIS)**

Cynthia Cadden, Manager  
P.O.Box 6421  
Rockville, MD  
20849-6421  
USA

Teléfono: 301-251-5750  
Fax: 301-738-6616  
E-Mail: [actis@cdcnc.org](mailto:actis@cdcnc.org)

Ámbito: Todos los ensayos con fármacos para tratar el SIDA e infección por VIH de patrocinio público y los ensayos sobre eficacia patrocinados por las compañías farmacéuticas.

Última actualización: 09/19/96

### **Cardiovascular Randomized Clinical Trial (CVRCT) Registry**

Nadia Smyrniw  
Department of Medicine  
St. Joseph's Hospital, Fontbonne Bldg, Room 532  
50 Charlton Ave East  
Hamilton, ON  
L8N 4A6  
CANADA

Teléfono: 905-521-6118  
Fax: 905-521-6143  
E-Mail: [cvrct@fhs.csu.mcmaster.ca](mailto:cvrct@fhs.csu.mcmaster.ca)

Ámbito: Ensayos clínicos aleatorios y ensayos clínicos controlados.

Última actualización: 06/11/96

### **Columbia Registry of Clinical Trials**

E. Andrew Balas  
Health Services Management  
University of Missouri - Columbia  
324 Clark Hall  
Columbia, MO  
65211  
USA

Teléfono: 314-822-8416  
Fax: 314-882-6158  
E-Mail: mendifab@mizzou1.missouri.edu

Ámbito: Ensayos clínicos contemporáneos, controlados, prospectivos, y con asignación aleatoria o cuasi aleatoria; utilización o intervención informativa en el grupo de estudio, con ninguna intervención similar en el grupo control. Intervenciones sobre el comportamiento.

Última actualización: 06/21/96

### **AIDS/HIV Treatment Directory for New England**

Janine Grant-Dailey  
Community Research Initiative (CRI) of New England  
320 Washington Street, 3<sup>rd</sup> Floor  
Brookline, MA  
02146  
USA

Teléfono: 617-566-4004  
Fax: 617-566-8226  
E-Mail:

Ámbito: Ensayos clínicos de VIH/SIDA abiertos a la participación en los estados de Nueva Inglaterra

Última actualización: 03/04/92

### **AIDS/HIV Treatment Directory**

Joseph Guimento  
Treatment Information Services  
American Foundation for AIDS Research (AMFAR)  
733 Third Avenue, 12<sup>th</sup> Floor  
New York, NY  
10017  
USA

Teléfono: 212-682-7440 ext 117  
Fax: 212-682-9812  
E-Mail: jquimento@aol.com

Ámbito: Ensayos clínicos activos asociados a VIH.

Última actualización: 11/17/93

### **The National Clinical Trials Registry : Cancer Trials**

R. John Simes, Director

Davina Gherzi, Coordinator  
NHMRC Clinical Trials Centre  
University of Sydney  
Locked Bay 77  
Camperdown, NSW  
2050  
Australia

Teléfono: +61 02 562 5000  
Fax: +61 2 565 1863  
E-Mail: [john@ctc.trials.su.oz.au](mailto:john@ctc.trials.su.oz.au)  
[davina@ctc.trials.su.oz.au](mailto:davina@ctc.trials.su.oz.au)

Ámbito: Tratamientos asignados aleatoriamente que evalúen las intervenciones en cáncer y en enfermedades cardiovasculares.

Última actualización: 07/03/96

### **Critical Path AIDS Project**

Kiyoshi Kuromiya  
Critical Path Project, Inc.  
2062 Lombard Street  
Philadelphia, PA  
19146  
USA

Teléfono: 215-545-2212  
Fax: 215-545-2212  
E-Mail: [kiyoshi@critpath.org](mailto:kiyoshi@critpath.org)

Ámbito: Ensayos regionales en Philadelphia para personas con SIDA/VIH.

Última actualización: 09/19/96

### **DENTAL PROJ**

Carla G. Flora  
Management Information Section  
National Institute of Dental Research  
5333 Westbard Ave., Room 707  
Bethesda, MD  
20892  
USA

Teléfono: 301-594-7645  
Fax: 301-594-7655  
E-Mail:

Ámbito: Investigación dental financiada por NIDR.

Última actualización: 11/19/93

## **Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Registry**

Ping C. Huang  
Cooperative Studies program 121D  
Department of Veteran Affairs Central Office  
810 Vermont Ave, NW  
Washington, DC  
20420  
USA

Teléfono: 202-273-8295  
Fax: 202-273-8991  
E-Mail:

Ámbito: Todas las propuestas de ensayos clínicos presentadas al *Cooperative Study Program* de la Veterans Administration.

Última actualización: 06/11/96

## **Directory of Clinical Trials in California**

David Townley  
Community Consortium  
3180 18<sup>th</sup> St., Suite 201  
San Francisco, CA  
94110  
USA

Teléfono: 415-476-9554  
Fax: 415-476-4734  
E-Mail: [dtown@itsa.ucsf.edu](mailto:dtown@itsa.ucsf.edu)

Ámbito: Todos los estudios que se ocupen de algún aspecto de la enfermedad por VIH, y que estén aprobados por un comité ético de investigación (IRB).

Última actualización: 08/12/96

## **Experimental Treatment Guide**

Kenneth Fornataro  
AIDS Treatment Data Network  
611 Broadway  
Suite 613  
New York, NY  
10012  
USA

Teléfono: 212-268-4196 (inglés) 643-0870 (español) 1-800-734-7104  
Fax: 212-268-4199  
E-Mail: [AIDSTreat@aol.com](mailto:AIDSTreat@aol.com)

Ámbito: Estudios de investigación clínicos y educativos relacionados con el SIDA /VIH

Última actualización: 12/01/93

### **FNCLCC Cancer Clinical Trials Registry**

FranHoise Bonichon  
Biostatistics Unit, FNCLCC Cancer Trials Registry  
Institut Bergonié  
180 Rue de Saint Genes  
Bordeaux Cedex  
33000  
FRANCE

Teléfono: +33 56 33 33 90 / +33 56 33 33 21

Fax: +33 56 33 33 71

E-Mail: [bonichon@bergonie.quaternet.fr](mailto:bonichon@bergonie.quaternet.fr)

Ámbito: Ensayos clínicos aleatorios en oncología, Fase II y Fase III, que incluyen pacientes de los Centros Oncológicos Franceses.

Última actualización: 08/12/96

### **International Registry of Clinical Trials of HIV Therapies and Vaccines**

Marcel Fortin  
The Canadian HIV Trials Network  
200-1033 Davie Street  
Vancouver, BC  
V6E 1M7  
CANADA

Teléfono: 604-631-5327

Fax: 604-631-5210

E-Mail:

Ámbito: Terapias y vacunas para VIH.

Última actualización: 11/17/93

### **International Registry of Vision Trials**

Kay Dickersin  
Department of Epidemiology and Preventive Medicine  
University of Maryland School of Medicine  
506 West Fayette Street  
Baltimore, MD  
21201  
USA

Teléfono: 410-706-5295

Fax: 410-328-0110

E-Mail: [kdickers@umabnet.ab.umd.edu](mailto:kdickers@umabnet.ab.umd.edu)

Ámbito: Ensayos clínicos aleatorios o casi aleatorios sobre trastornos de la visión.

Última actualización: 06/11/96

### **International Registry of Perinatal Trials**

Roger Soll  
International Registry of Perinatal Trials  
Department of Pediatrics  
University of Vermont College of Medicine  
Given Building  
Burlington, VT  
05405  
USA  
Teléfono: 802-656-2296  
Fax: 802-656-4844  
E-Mail:

Ámbito: Ensayos planificados, en curso o concluidos pero no publicados con distribución aleatoria de los participantes sobre sistemas alternativos de asistencia durante la gestación, el parto, el puerperio o el período neonatal.

Última actualización: 11/06/90

### **Musculoskeletal Research Register**

Chad B. Munger  
Department of Health Policy and Research  
American Academy of Orthopaedic Surgeons  
6300 North River Road  
Rosemont, IL  
60018  
USA

Teléfono: 708-823-7186  
Fax: 708-823-8027  
E-Mail:

Ámbito: Todos los estudios relacionados con trastornos músculoesqueléticos en humanos.

Última actualización: 12/06/93

### **NAM HIV and AIDS Treatment Directory**

Edward King  
NAM Publications  
16<sup>a</sup> Clapham Common Southside  
London  
SW4 7AB  
UK

Teléfono: +44 171 627 3200  
Fax: +44171 627 3101  
E-Mail: [eking@nam.org.uk](mailto:eking@nam.org.uk)

Ámbito: Ensayos clínicos abiertos o cerrados de tratamientos para VIH/SIDA. Además, una sección del directorio ofrece revisiones de datos publicados acerca de medicamentos y tratamientos sobre infecciones oportunistas.

Última actualización: 06/21/96

### **National Institutes of Health Inventory of Clinical Trials and Studies**

John H. Ferguson  
Office of Medical Applications of Research  
National Institutes of Health  
Federal Building, Room 618  
7550 Wisconsin Ave  
Bethesda, MD  
20892  
USA

Teléfono: 301-496-1143/44  
Fax: 301-402-0420  
E-Mail:

Ámbito: Todos los ensayos clínicos financiados por el NIH. Este registro ha quedado interrumpido.

Última actualización: 09/19/96

### **NCI Cancer Control Intervention Studies**

Brenda K. Edwards  
Division of Cancer Prevention and Control  
National Cancer Institute  
9000 Rockville Pike, EPN Room 343  
Bethesda, MD  
20892  
USA

Teléfono: 301-496-8506  
Fax: 301-402-0816  
E-Mail:

Ámbito: Estudios de intervención financiados por el NCI correspondientes a la prevención y al control del cáncer.

Última actualización: 09/18/90

### **Neurosurgery Clinical Trials Registry**

Stephen J. Haines

Department of Neurosurgery  
University of Minnesota Health Services Center  
420 Delaware Street, SE, Box 96 UMHC  
Minneapolis, MN  
55455  
USA

Teléfono: 612-624-8651  
Fax: 612-624-0644  
E-Mail:

Ámbito: Ensayos clínicos comparativos de temas relevantes para la práctica de la neurocirugía.

Última actualización: 02/22/92

### **Ottawa Stroke Trials Registry**

David Mother  
Leah Lepage  
Clinical Epidemiology Unit  
Loeb Medical Research Institute  
1053 Carling Avenue  
Ottawa, ON  
K1Y 4E9  
CANADA

Teléfono: 613-798-5555 ext. 6055  
Fax: 613-761-5351  
E-Mail: [ostr@holstein.ceu.uottawa.ca](mailto:ostr@holstein.ceu.uottawa.ca)

Ámbito: Ensayos clínicos aleatorios en los que el principal tema sea el accidente vascular cerebral, incluyendo ensayos de prevención, tratamiento agudo del accidente vascular cerebral y atención a largo plazo de los pacientes que hayan sufrido esta enfermedad. La definición de accidente vascular cerebral incluye trombosis cerebral, embolia cerebral y hemorragia subaracnoidea.

Última actualización: 06/21/96

### **Philadelphia AIDS Protocol Testing Directory**

Richard Scott  
Medical Affairs, Policy and Planning  
AIDS Activities Coordinating Office  
Department of Public Health  
500 South Broad Street, 2<sup>nd</sup> Floor  
Philadelphia, PA  
19146  
USA

Teléfono: 215-875-5688  
Fax: 215-875-5210  
E-Mail:

Ámbito: Estudios relativos al tratamiento del SIDA localizados en el Condado de Filadelfia.

Última actualización: 09/17/90

### **Physician Data Query (PDQ)**

Gisele Sarosy  
International Cancer Information Center  
National Cancer Institute  
Bldg 82, Room 113  
Bethesda, MD  
20892  
USA

Teléfono: 301-496-7406

Fax: 301-480-8105

E-Mail:

Ámbito: Se incluyen los protocolos patrocinados por los NIH, junto a los que envían instituciones individuales o compañías farmacéuticas y que han sido aprobados por el Comité Editorial del *Patient Data Query* (PDQ).

Última actualización: 11/26/90

### **Prostate Cancer Trialists Collaborative Group (PCTCG)**

Otilia B. Dalesio  
Biometrical Department  
Netherlands Cancer Institute  
Plesmanlaan 121  
Amsterdam  
1066 CX  
THE NETHERLANDS

Teléfono: +31 20-512-2665

Fax: +31 20-17-2679

E-Mail: [dalesio@nki.nl](mailto:dalesio@nki.nl)

Ámbito: Ensayos aleatorios en Fase III, activos, cerrados o completos, en cáncer de próstata avanzado que impliquen una comparación entre la extirpación testicular simple (castración) y tratamientos andrógenos combinados.

Última actualización: 08/12/96

### **Registry of HIV Clinical Trials in Canada**

Marcel Fortin  
The Canadian HIV Trials Network  
200-1033 Davie Street  
Vancouver, BC  
V6E 1M7

## CANADA

Teléfono: 604-631-5327

Fax: 604-631-5210

Ámbito: Cualquier ensayo clínico que se realice en Canada relacionado con el SIDA o enfermedades relacionadas

Última actualización: 11/20/93

## **Southern California HIV Treatment Directory**

Jill Glassbrenner  
S.W. Community Based AIDS Treatment Group  
1800 North Highland Avenue, Suite 610  
Los Angeles, CA  
90028  
USA

Teléfono: 213-469-5888

Fax: 213-464-4404

Ámbito: Estudios clínicos abiertos en Fase I-III para la inclusión de pacientes con VIH+.

Última actualización: 12/03/93

## **Spanish Database of Clinical Trials**

Fernando García Alonso  
Subdirección General de Evaluación de Medicamentos  
Ministerio de Sanidad y Consumo  
Paseo del Prado 18-20  
Madrid  
28014  
ESPAÑA

Teléfono: +34 1-420-2068

Fax: +34 1-420-3217

Ámbito: Ensayos clínicos con medicamentos realizados en España.

Última actualización: 02/03/92

## **The International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Registry on Clinical Trials**

Jean-Pierre Boissel / Nadine Bossard  
Service de Pharmacologie Clinique  
Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard  
162, Avenue Lacassagne  
Lyon, Cedex 03  
BP 3051 69394

FRANCE

Teléfono: +33 72-11-52-32  
Fax: +33 78-53-10-30  
E-Mail: [ccf@upcl.univ-lyon1.fr](mailto:ccf@upcl.univ-lyon1.fr)

Ámbito: Ensayos multicéntricos, controlados, sobre el tratamiento de enfermedades trombóticas y/o ateroscleróticas y alteraciones hemorrágicas.

Última actualización: 08/12/96

**UKCCCR Register**

Claire Vale  
UKCCCR Register  
MRC Cancer Trials Office  
5 Sharnsbury Road  
Cambridge  
CB2 2BW  
UK

Teléfono: +44 1223-311110  
Fax: +44 1223-311844  
E-Mail: [register@mrc-cto.cam.ac.uk](mailto:register@mrc-cto.cam.ac.uk)

Ámbito: Ensayos clínicos sobre cáncer en Fase I, II ó III.

Última actualización: 06/11/96

## **Apéndice 5b. Definiciones de RCT y CCT.**

En Dickersin K, Larson K. Establishing and maintaining an international register of RCTs. In: The Cochrane Collaboration Handbook. In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1996.

### **5b.1 Criterios para registrar los estudios en el Cochrane Controlled Trials Register-CCTR (Registro Cochrane de Ensayos Controlados) de RCTs publicados en atención en salud.**

**Principio fundamental:** Deberían incluirse en el Registro Internacional el mayor número posible de RCTs realizados en sanidad. Así, las estrategias de búsqueda destinadas a la identificación de ensayos deberán conceder a los resultados el beneficio de la duda. No obstante, las publicaciones que simplemente mencionen la posibilidad de realizar un RCT no serán incluidas.

**Criterios de elegibilidad:** Los revisores decidirán si incluyen o no un determinado estudio en una revisión. El objetivo del registro es proporcionar a los revisores el máximo número posible de ensayos para que puedan incluirlos en una revisión, no decidir cuando un estudio es relevante o válido para ser incluido en ella.

Los estudios relevantes pueden haber sido publicados en cualquier año, deben comparar al menos dos formas de atención sanitaria (tratamiento médico, educación médica, tests o técnicas diagnósticas, intervenciones preventivas, etc.) en seres humanos vivos, partes del cuerpo humano o órganos humanos trasplantados a seres humanos vivos (por ejemplo, donantes de riñón). Los estudios en cadáveres, dientes extraídos o cultivos celulares no son relevantes.

Los estudios son elegibles para ser incluidos en el Registro si la asignación a la intervención estudiada fue aleatorizada o con intención de ser aleatorizada (por ejemplo, asignación alterna), o bien si se utilizó un grupo control concurrente en el ensayo y es posible que la asignación de los participantes a los grupos fuera aleatorizada o con intención de ser aleatorizada.

Las valoraciones acerca de la calidad de los métodos utilizados, o sobre si los investigadores hicieron lo que proyectaban hacer, no debería utilizarse para decidir su inclusión en el Registro.

Un ensayo puede ser incluido en el Registro si, en base a la mejor información disponible, el revisor decide que:

- los individuos (u otras unidades) seguidos en el ensayo fueron asignados prospectivamente (posiblemente o con seguridad) a una de las dos (o más) formas de atención sanitaria usando:
- asignación aleatoria o
- algún método cuasi-aleatorizado de asignación (como asignación alterna, fecha de nacimiento, o número de registro del caso).

Adicionalmente:

- Un ensayo debería ser incluido si uno o más resultados fueron evaluados usando métodos "doble ciego" o "doble enmascaramiento" donde ni el participante / paciente ni el evaluador tuvieron conocimiento de la intervención recibida, aunque la aleatorización no sea explícitamente mencionada en el texto.

- Debería incluirse un ensayo cruzado, en el que los participantes fueron asignados a la primera intervención usando métodos aleatorios o cuasi-aleatorizados
- Los ensayos realizados sólo con animales no deberían ser incluidos.
- Las unidades de aleatorización pueden ser individuos, grupos (como comunidades o hospitales), órganos (como los ojos) u otras partes del cuerpo (como los dientes).
- Un informe sobre un ensayo clínico debería incluirse aunque no presente resultados o cuando éstos se limiten al análisis de las variables basales.
- Los artículos dónde se describan los ensayos en curso o propuestas de ensayos deberían comunicarse al New England Cochrane Center, Providence Office, pero no son elegibles para incluirlos en el Registro Internacional de RCTs publicados.

**5b.2 Definición de Tipos de Publicación (*Publication type*) de la National Library of Medicine: Ensayo Controlado Aleatorio (*RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL*) y Ensayo Clínico Controlado (*CONTROLLED CLINICAL TRIAL*).**

- MH      Ensayo Controlado Aleatorio (*Randomized Controlled Trial*)  
DC      2  
IDXSH   NULL LIST  
MH\_TH   NLM (1991)  
MHLEX   NON
- GM      tipo de publicación (*publication type*): para comunicar Ensayos Controlados Aleatorios
- AN      sólo tipo de publicación; para designar el tipo de ensayo clínico en el que dos o más grupos son elegidos mediante aleatorización, uno recibe la intervención y el otro no; para ensayos controlados aleatorios como tema o importancia como método de investigación, indizados como ENSAYO CONTROLADO ALEATORIO (MH) (*RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (MH)*); no confundir con Tipo de publicación ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO (*CONTROLLED CLINICAL TRIAL*); no interpretar el diseño del ensayo: es un término del autor, en caso de duda, leer las definiciones MeSH; cualquier otro término epidemiológico o estadístico del diseño presentado; Manual 17.36+, 26.26.3
- MS      Un Ensayo clínico que implica al menos un tratamiento experimental y un tratamiento control, participación concurrente y seguimiento de los grupos experimental y control, y en el que los tratamientos administrados son seleccionados mediante un proceso de aleatorización, como el uso de una tabla de números aleatorios. Las asignaciones a los tratamientos usando monedas a cara o cruz, números par-impar, número de seguridad social del paciente, días de la semana, número de historia clínica o otros procesos pseudo- o cuasi-aleatorizados no se consideran como verdaderamente aleatorizadas y un ensayo clínico en el que se utilicen éstas técnicas para la asignación de los pacientes al tratamiento es designado simplemente como ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO (*CONTROLLED CLINICAL TRIAL*).
- OL      Sistema de búsqueda: Manual Online; iuse: principal encabezamiento y ENSAYO CONTROLADO ALEATORIO en Tipo de publicación (AND *RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (PT)*).
- MH      Ensayo Clínico Controlado (*Controlled Clinical Trial*)  
DC      2  
IDXSH   NULL LIST  
MH\_TH   NLM (1995)  
MHLEX   NON
- GM      Tipo de publicación (*publication type*); para comunicar Ensayos Clínicos Controlados.
- AN      sólo tipo de publicación; para designar un tipo de ensayo clínico con fármacos, instrumentos , procedimientos diagnósticos, terapéuticos o preventivos efectuados bajo un estricto protocolo; para Ensayos Clínicos Controlados como tema de interés, indizados como ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO (MH) (*CONTROLLED CLINICAL TRIALS (MH)*); no confundir con Tipo de publicación ENSAYO CONTROLADO ALEATORIO (*RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL*); no interpretar el diseño del ensayo: es un término del autor, en caso de duda, leer las definiciones MeSH; Manual 17.11+
- MS      Un Ensayo clínico que implica al menos uno o más tratamientos experimentales, uno como control, medidas específicas de los resultados para evaluar la intervención estudiada, y un método libre de sesgos para asignar los pacientes a los tratamientos. La intervención puede ser un fármaco,

instrumento o procedimientos diagnósticos, terapéuticos o para evaluar la eficacia profiláctica. Las medidas de control incluyen placebo, fármaco activo, no-tratamiento, tipos y regímenes de administración, comparaciones históricas, etc. Cuando la aleatorización, usando técnicas matemáticas, como las tablas de números aleatorios, se utiliza para asignar a los pacientes al tratamiento experimental o control, el ensayo es denominado ENSAYO CONTROLADO ALEATORIO (*RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL*). De todas formas, los ensayos que utilicen métodos de asignación aleatoria como monedas a cara o cruz, los números par-impar, el número de seguridad social del paciente, los días de la semana, el número de historia clínica u otros procesos pseudo- o cuasi-aleatorizados son denominados simplemente ensayos clínicos controlados.

- OL sistema de búsqueda: Manual Online; iuse: principal encabezamiento y ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO en Tipo de publicación (CONTROLLED CLINICAL TRIAL (PT)).

## **APÉNDICE 5c. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA SENSIBLE PARA RCTS.**

En Dickersin K, Larson K. Establishing and maintaining an international register of RCTs. In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 1996.

### **5c.1 Formato Silver Platter (versión 3.10)**

- #1 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL in PT
- #2 CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT
- #3 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS
- #4 RANDOM-ALLOCATION
- #5 DOUBLE-BLIND-METHOD
- #6 SINGLE-BLIND-METHOD
- #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #8 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #9 #7 not #8
- #10 CLINICAL-TRIAL in PT
- #11 explode CLINICAL-TRIALS
- #12 (clin\* near trial\*) in TI
- #13 (clin\* near trial\*) in AB
- #14 (singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) near (blind\* or mask\*)
- #15 (#14 in TI) or (#14 in AB)
  
- #16 PLACEBOS
- #17 placebo\* in TI
- #18 placebo\* in AB
- #19 random\* in TI
- #20 random\* in AB
- #21 RESEARCH-DESIGN
- #22 #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #24 #22 not #23
- #25 #24 not #9
- #26 TG=COMPARATIVE-STUDY
- #27 explode EVALUATION-STUDIES
- #28 FOLLOW-UP-STUDIES
- #29 PROSPECTIVE-STUDIES
- #30 control\* or prospectiv\* or volunteer\*
- #31 (#30 in TI) or (#30 in AB)
- #32 #26 or #27 or #28 or #29 or #31
  
- #33 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #34 #32 not #33
- #35 #34 not (#9 or #25)
- #36 #9 or #25 or #35

- Las letras mayúsculas significan que se trata de lenguaje controlado
- Las letras minúsculas significan que se trata de lenguaje libre
- Se recomienda a aquellos que quieran ejecutar esta estrategia de búsqueda que busquen la ayuda en un documentalista preparado

## 5c.2 Formato CD-PLUS Ovid (versión 3.0)

- 1 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.
- 2 CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.
- 3 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.
- 4 RANDOM ALLOCATION.sh.
- 5 DOUBLE BLIND METHOD.sh.
- 6 SINGLE-BLIND METHOD.sh.
- 7 or/1-6
- 8 ANIMAL.sh. not HUMAN.sh.
- 9 7 not 8
  
- 10 CLINICAL TRIAL.pt.
- 11 exp CLINICAL TRIALS
- 12 (clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.
- 13 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
- 14 PLACEBOS.sh.
- 15 placebo\$.ti,ab.
- 16 random\$.ti,ab.
  
- 17 RESEARCH DESIGN.sh.
- 18 or/10-17
- 19 18 not 8
- 20 19 not 9
  
- 21 COMPARATIVE STUDY.sh.
- 22 exp EVALUATION STUDIES
- 23 FOLLOW UP STUDIES.sh.
- 24 PROSPECTIVE STUDIES.sh.
- 25 (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab.
- 26 or/21-25
- 27 26 not 8
- 28 27 not (9 or 20)
- 29 9 or 20 or 28

- Las letras mayúsculas significan que se trata de lenguaje controlado
- Las letras minúsculas significan que se trata de lenguaje libre
- Se recomienda a aquellos que quieran ejecutar esta estrategia de búsqueda que busquen la ayuda en un documentalista preparado.

## **APENDICE 6. REVISIONES QUE INCLUYEN ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS**

### **1 Justificación**

Con el fin de minimizar los sesgos, muchos revisores Cochrane deciden incluir solamente ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) en sus revisiones. Sin embargo, en algunos casos, podría ser deseable incluir estudios no aleatorizados. La dificultad para los revisores consiste en cómo garantizar que esto no se hace a expensas de la introducción excesiva de sesgos en la revisión.

### **2 ¿Cuáles podrían ser las ventajas y los peligros de incluir estudios no aleatorizados en las revisiones sistemáticas?**

Si una revisión sistemática se basa únicamente en datos derivados de ensayos clínicos aleatorizados, está abierta a varios problemas. Los más obvios se refieren a que existen ciertos problemas de salud importantes que no han sido estudiados, o que son imposibles o muy difíciles de estudiar, mediante ensayos clínicos aleatorizados. Pero también el uso exclusivo de ensayos clínicos aleatorizados puede resultar inadecuado por otras razones. Por ejemplo, puede haber información insuficiente acerca del tipo de participantes o de los resultados que son relevantes para la revisión (por ejemplo, efectos secundarios poco frecuentes), o los datos pueden incluir un periodo de seguimiento a corto plazo, cuando los hallazgos importantes se encontrarían en periodos de seguimiento más largos. La inclusión de evidencia derivada de estudios no aleatorizados puede resolver algunos de estos problemas, pero también plantea problemas y amenaza la validez, ya que los sesgos que se introducen pueden invalidar las conclusiones. Un ejemplo reciente está constituido por muchas revisiones sistemáticas de estudios observacionales acerca de la terapia de sustitución hormonal en mujeres postmenopáusicas que no fueron apoyadas por un ensayo clínico aleatorizado de gran tamaño grande que mostró que no había diferencias significativas (Petitti 1998).

Como sucede en cualquier revisión sistemática, el principio fundamental para una revisión sistemática que incluya estudios no aleatorizados es que se incluya toda la evidencia posible que sea relevante y válida. Esto significa que el proceso de identificación de los estudios debe ser lo más cuidadoso posible, que los intentos por recolectar los datos sean igualmente cuidadosos y que la evaluación de la calidad de los estudios sea incluso más cuidadosa. De esta manera, debe minimizarse la introducción de sesgos sistemáticos, aunque la magnitud e importancia de esta minimización es desconocida.

Existen ya algunos ejemplos en los cuales la inclusión de evidencia no aleatoria en las revisiones sistemáticas ha sido útil. Por ejemplo, la posible relación causal entre la posición en decúbito prono al dormir y la muerte durante el sueño que ha sido fuertemente apoyada por metanálisis de estudios observacionales (Beal 1991) fue posteriormente corroborada por programas nacionales de intervención dirigidos a reducir la tasa de muertes durante el sueño. También existe evidencia empírica limitada que describe algunas situaciones en las cuales los estudios no aleatorizados tienden a sobrestimar dramáticamente los efectos del tratamiento (Sacks 1982, Kunz 1998). Se están realizando en la actualidad otros proyectos de investigación que comparan los resultados de revisiones sistemáticas que utilizan estudios no aleatorizados con aquellas revisiones sistemáticas que solamente utilizan ensayos clínicos aleatorizados.

### **3 Posible Grupo Cochrane de Métodos de Estudios No Aleatorizados**

Se está organizando un Grupo de Métodos para intentar aclarar las circunstancias en las que resulta útil la inclusión de evidencia no aleatorizada en revisiones sistemáticas, y para proporcionar una guía para los problemas metodológicos de dichos proyectos. Uno de los propósitos del Posible Grupo Cochrane de Métodos de Estudios No Aleatorizados es recolectar y aumentar el trabajo teórico y empírico existente en el área, facilitar la colaboración entre investigadores activos en el tema y establecer una agenda de investigación para estudiar el abordaje con más detalle.

La definición del ámbito de este grupo de una manera negativa (llamándolo “No aleatorizados”) necesita ser elaborada: En primer lugar, las revisiones Cochrane se refieren a intervenciones sanitarias. De esta forma, las revisiones sistemáticas sobre estudios de factores de riesgo y las revisiones sistemáticas sobre pruebas diagnósticas no son abordadas por el grupo, a pesar de que se basen en estudios no aleatorizados. En segundo lugar, los “estudios no aleatorizados” incluyen ensayos experimentales y estudios observacionales. De esta manera, se cubren los ensayos clínicos controlados (CCT), los ensayos con controles históricos (HCT) y los ensayos sin controles (como las series quirúrgicas), y también los estudios analíticos tales como estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

### **4 Información adicional**

Este apéndice fue preparado por Ole Olsen y G. David Williamson en nombre del Posible Grupo Cochrane de Métodos de Estudios No Aleatorizados. Si los revisores de la Colaboración Cochrane desean tener más información, están invitados a asistir a las reuniones de trabajo que el Grupo de Métodos ofrecerá en el Coloquio Cochrane.

### **5 Referencias**

**Beal 1991.** Beal SM, Finch CF. An overview of retrospective case-control studies investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Paediatr Child Health* 1991;27(6):334-9.

**Kunz 1998.** Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998; 317:1185-90.

**Petitti 1998.** Petitti DB. Hormone replacement therapy and heart disease prevention: experimentation trumps observation. *JAMA* 1998;280:650-2.

**Sacks 1982.** Sacks H, Chalmers TC, Smith H Jr. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982;72:233-40.

## APÉNDICE 8a. MEDIDAS DE EFECTO PARA DATOS DICOTÓMICOS

Resultado

	Si	No
Tratamiento	A	B
Control	C	D

Odds ratio =  $(A/B)/(C/D)$

Riesgo relativo (RR) =  $[A/(A+B)]/[C/(C+D)]$

Reducción del riesgo relativo =  $1 - RR$

Diferencia de riesgos (o Reducción absoluta del riesgo (RAR) (DR) =  $A/(A+B) - C/(C+D)$

Cuando el desenlace (*outcome*) es un evento adverso, un riesgo relativo u *odds ratio* menor que uno representa un beneficio del tratamiento. (el valor de cero representaría un 100% de efectividad). Una diferencia de riesgo (o una reducción en el riesgo absoluto) menor a cero representa un beneficio (una diferencia de riesgos que es igual al riesgo en el grupo control representa una efectividad del 100%)

El *odds ratio* se puede expresar como  $(A/C)/(B/D)$  (el "odds" de un caso a haber sido expuesto *versus* "odds" de un control a haber sido expuesto). Ambas expresiones son equivalentes a  $A \times D / B \times C$ . De esta forma, si A es un valor pequeño respecto a B y C es un valor pequeño respecto a D, *el odds ratio* y el riesgo relativo son aproximadamente iguales.

## APENDICE 8b. CALCULO DEL NUMERO NECESARIO A TRATAR (NNT)

Los NNTs son una manera útil de expresar de nuevo los resultados de un estudio, pero hay que tener cuidado cuando se emplean en las revisiones. Los NNT se refieren a un periodo específico de seguimiento, ya que se basan en el número de personas que se beneficiarán dentro de cierto periodo de tiempo, y que de otra manera no se beneficiarían. Las revisiones sistemáticas tienden a combinar ensayos con periodos de seguimiento variables, lo cual puede dificultar la interpretación del NNT (Smeeth 1999). Los NNT solamente deben calcularse cuando los periodos de seguimiento son similares.

Cuando se resumen los resultados, la "tasa de eventos control" (la tasa de eventos en el grupo control) puede sustituirse por la "tasa de eventos esperada en el paciente" (el riesgo en la línea de base). En la práctica, la tasa esperada de eventos en pacientes individuales podría diferir de una manera importante con respecto a la tasa de eventos control en los estudios de una revisión.

En este apéndice se utilizan las siguientes abreviaturas:

TEC = tasa de eventos control

TEE = tasa de eventos experimental

TEEP = tasa de eventos esperada del paciente

NNT = número necesario a tratar

DR = diferencia de riesgos (o reducción del riesgo absoluto RRA)

RR = riesgo relativo

RRR = reducción del riesgo relativo

OR = odds ratio

Entonces:

DR = TEC - TEE  
RR = TEE/TEC  
RRR = DR/TEC = 1 - RR

Puede calcularse la RRR a partir del OR utilizando

$$RRR = TEC - \frac{OR \times TEC / (1 + TEC)}{[OR \times TEC / (1 + TEC)]}$$

El NNT puede calcularse de la siguiente forma:

NNT = 1/DR  
NNT = 1/(TEC - RR x TEC)  
NNT = 1/(RRR x TEC)

Si la TEC es muy baja, es decir, menor al 5%, el OR es aproximadamente igual al RR y la RRR es aproximadamente igual a (1 - OR). Sin embargo, en la medida en que la TEC aumenta (o la TEEP), la diferencia entre el OR y el RR aumenta.

Si se emplea en la fórmula anterior la TEC promedio a lo largo de los estudios, el NNT será para el riesgo promedio en la línea de base observado a lo largo de los estudios incluidos. Puesto que la TEEP (riesgo en la línea de base) a menudo varía a lo largo de los estudios y es probable que varíe entre grupos de pacientes, en general es importante especificar el riesgo en la línea de base para el cual se reporta el NNT y reportar el NNT para un rango de TEEPs. Por ejemplo, puede utilizarse el rango de TEC en los estudios incluidos, y suministrándose los NNTs para las tasas menores, las tasas promedio y las tasas más altas. Sin embargo, esto asume que la RRR es la misma para diferentes riesgos en la línea de base. Aunque esta suposición habitualmente es correcta, no siempre es así (Sharp 1996, Ioannidis 1997, Smith 1997, Thompson 1997, Smeeth 1999).

Deben calcularse los intervalos de confianza para los NNT utilizando los límites superior e inferior del intervalo para presentar la estadística de resumen que se emplea para calcular el NNT (RR, OR o DR). Para una discusión adicional acerca de los NNTs y de la manera de calcularlos, ver (Sackett 1996, Senn 1998, Altman 1998).

### **Referencias**

**Altman 1998.** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 1998; 317:1309-12.

**Ioannidis 1997.** Ioannidis JP, Lau J. The impact of high-risk patients on the results of clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1089-98.

**Sackett 1996.** Sackett DL, Deeks JJ, Altman DG. Down with odds ratios! *Evidence Based Medicine*, 1996 Sept-Oct; 1:164.

**Senn 1998.** Senn S, Walter S, Olkin I, Altman D, Deeks J, Sackett DL. Odds ratios revisited. *Evidence-Based Medicine*. 1998 May-June;71.

**Smeeth 1999.** Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *Brit Med J* 1999;318:1548-51.

**Sharp 1996.** Sharp SJ, Thompson SG, Altman DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. *BMJ* 1996;313:735-8.

**Smith 1997.** Smith GD, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis. Beyond the grand mean? *BMJ* 1997;315: 1610-4.

**Thompson 1997.** Thompson SG, Smith TC, Sharp SJ. Investigating underlying risk as a source of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 1997; 16: 2741-58.

## **APENDICE 9. INCORPORACION DE EVALUACIONES ECONOMICAS EN EL PROCESO DE LAS REVISIONES COCHRANE**

El papel principal de la Colaboración Cochrane de “preparar, mantener y promover el acceso de revisiones acerca de los efectos de la atención en salud” está motivado por el propósito subyacente de ayudar a las personas a que tomen decisiones acerca de la atención en salud. Sin embargo, ante la disponibilidad de recursos limitados, las personas que toman decisiones necesitan considerar además otro tipo de evidencia al momento de decidir cómo actuar con base en la evidencia de las revisiones Cochrane. Casi todas las decisiones de atención en salud tienen un impacto; no solamente sobre la salud y el bienestar social, sino también en cuanto al empleo de los recursos. Por lo tanto, para tomar las mejores decisiones acerca de intervenciones alternativas, se necesita información acerca del empleo de recursos y de los costos, y también acerca de los efectos en la salud.

El proceso de incorporar evaluaciones económicas dentro de las revisiones Cochrane no es preciso. Como sucede en muchas áreas de la investigación científica, su metodología aún está en desarrollo. Un desafío particular dentro del contexto de las revisiones Cochrane consiste en garantizar que la información económica y los análisis de este tipo que se incluyen en las revisiones sean relevantes para las personas que trabajan en una gran variedad de circunstancias. Para aquellos que consideran el abordaje de preguntas económicas como parte de su revisión, o bien como objeto de su revisión, pueden encontrar recomendaciones en el módulo del Grupo Cochrane de Métodos de Economía de la Salud en la *Cochrane Library*.

**Apéndice 11a. Aspectos metodológicos del meta-análisis usando datos actualizados de pacientes individuales.**

**11a.1. Página frontal**

**METODOLOGIA PRACTICA DEL METANALISIS (REVISIONES) QUE UTILIZAN DATOS ACTUALIZADOS DE PACIENTES INDIVIDUALES**

LESLEY A. STEWART  
MRC Cancer Trials Office, 5 Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2BW, U.K.

AND

MICHAEL J. CLARKE  
University of Oxford, Clinical Trial Service Unit and ICRF Cancer Studies, Racliffe  
Infirmary,  
Oxford OX2 6HE, U.K.

En representación del  
COCHRANE WORKING GROUP ON META-ANALYSIS USING INDIVIDUAL  
PATIENT DATA

(Publicado originalmente en Statistics in Medicine, Vol. 14, 2057-2079, 1995)

**11a.2 Información adicional**

Para obtener información adicional sobre el Grupo de trabajo Cochrane en meta-análisis con datos de pacientes individuales, se puede contactar con cualquiera de los autores:

Lesley A Stewart  
MRC Cancer Trials Office  
5 Shaftesbury Road  
Cambridge CB2 2BW  
UK  
Phone: +44-1223-311110  
Fax: +44-1865-58817  
e-mail: LS @ cto.mrc.ac.uk

Michael J Clarke  
UK Cochrane Centre  
Summertown Pavilion  
Middle Way  
Oxford OX2 7LG  
United Kingdom  
Phone: +44-1865-516300  
Fax: +44-1865-516311  
e-mail: mclarke@cochrane.co.uk

**11a.3 Participantes en el seminario de trabajo**

Doug Altman, Colin Baigent, Marc Buyse, Iain Chalmers, Mike Clarke, Rory Collins, Carl Counsell, Jack Cuzick, Rob Edwards, Tricia Elphinstone, Vaughan Evans, Richard Gray, Liz Greaves, Francois Gueyffier, Heather Halls, Rob Henderson, Jini Hetherington, Sally Hunt, Peter Langhorne, Carol Lefebvre, David Machin, Silvia Marsoni, Veronique Mosseri, Lennarth Nyström, Mandy Ogier, Andy Oxman, Max Parmar, Richard Peto, Jean-Pierre Pignon, Sue Richards, Carmen Ruiz, Paul Seed, Michael Sextro, Lena Specht, Sally Stenning, Lesley Stewart, Annet te Velde, Jayne Tierney, Harm van Tinteren, Valter Torri, Paul Weston, Keith Wheatley, Chris Williams.

#### 11a.4 Resumen

Los meta-análisis realizados con datos prospectivos de pacientes individuales son el medio más fiable para combinar datos de ensayos clínicos aleatorizados similares. Se describen los beneficios que supone este enfoque para las revisiones sistemáticas. Se aportan consejos basados en la experiencia de diversos grupos que han realizado proyectos de este tipo. Se incluyen consejos prácticos para iniciar y mantener colaboraciones, el tiempo y los recursos necesarios para llevar a cabo estos proyectos - generalmente internacionales- y los métodos para la comprobación y validación de los datos. Se incluyen ejemplos con formato.

#### 11a.5 Introducción

Cada vez son más comunes las revisiones sistemáticas que usan el meta-análisis para combinar los resultados de un grupo de ensayos controlados aleatorizados, y surgen gran número de publicaciones asociadas. Aunque hay una literatura muy abundante sobre los métodos estadísticos de meta-análisis, se ha publicado muy poco sobre los métodos prácticos para llevar a cabo proyectos de esa índole. Estos pueden incluir cálculos basados solamente en la información presentada en unos pocos artículos, análisis más detallados de datos agregados proporcionados por investigadores individuales, y análisis *time-to-event* de datos de pacientes individuales, actualizados y revisados concienzudamente. Éste último método se ha descrito como el "patrón oro" respecto al cual todas las revisiones sistemáticas se deberían comparar {1}, y actualmente se dispone de evidencia empírica que muestra que los meta-análisis basados solamente en datos publicados en forma agregada pueden proporcionar estimaciones del efecto de los tratamientos y de su significación, que no se confirman cuando se analiza toda la evidencia relevante {2,3,4}. Dado que reunir, comprobar y analizar datos de pacientes individuales procedentes de todos los ensayos relevantes requiere una cantidad de tiempo considerable, así como recursos humanos y financieros, se necesitan estudios que determinen en qué situaciones es más apropiado adoptar esta estrategia y cuáles son las alternativas más apropiadas en caso de no disponer de suficientes recursos. A pesar de esto, los beneficios adicionales de meta-análisis basados en datos de pacientes individuales (DPI) cuando se comparan con meta-análisis basados en datos publicados agregadamente, incluyen la posibilidad de:

- Realizar análisis de supervivencia y otros análisis tiempo-al-evento
  - Desarrollar análisis de subgrupos para contrastar hipótesis importantes de diferencias de efecto
  - Llevar a cabo comprobaciones exhaustivas de los datos y asegurar la calidad de la aleatorización y el seguimiento
  - Garantizar la idoneidad de los análisis realizados
  - Actualizar la información del seguimiento

Asimismo, como los análisis DPI requieren la colaboración de los investigadores que realizaron los ensayos, otros beneficios (que también pueden obtenerse si se solicitan datos agregados a los investigadores) pueden ser:

- Identificación más completa de los ensayos relevantes
  - Mejor disposición a proporcionar datos no informados
  - Interpretación más equilibrada de los resultados
  - Amplio consenso y disseminación de los resultados
  - Mejor planificación de posteriores trabajos de investigación
  - Disposición de los profesionales a colaborar en futuros proyectos de investigación

Este artículo proporciona algunas guías para realizar meta-análisis DPI, que tienen por objetivo obtener datos de todo paciente aleatorizado participante en cualquier ensayo aleatorizado estudiando una cuestión determinada. Los datos de los pacientes se comprueban, se integran y analizan centralmente por un secretariado. La publicación posterior se hace en nombre del grupo colaborador de investigadores, a menudo después de una reunión del grupo en la cual se discuten los resultados y sus implicaciones. Por el momento, no hay disponible prácticamente ninguna información sobre las técnicas o los recursos que se necesitan para un proyecto de este tipo. Es por esta razón que los grupos que han emprendido estos proyectos han tenido que desarrollar sus propios medios de obtención, comprobación y análisis de datos.

Con la esperanza de que esta situación pudiera mejorar, en abril del año 1994 se organizó un *workshop* bajo los auspicios de la Colaboración Cochrane, para discutir los aspectos prácticos del meta-análisis basado en datos de pacientes individuales. Asistieron al *workshop* cerca de 40 participantes (Apéndice A), todos ellos habiendo participado previamente en la planificación o desarrollo de meta-análisis de este tipo. El objetivo era discutir todos los aspectos prácticos de estos proyectos; identificar áreas de acuerdo y desacuerdo en los métodos usados; y preparar unas normas disponibles para cualquier persona que quisiera aplicar esta técnica en una revisión sistemática. Los participantes no debatieron si los meta-análisis con datos de pacientes individuales son o no son realmente un 'patrón oro' o una metodología estadística.

### **11a.5 La realización de un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales**

Los pasos a seguir en un meta-análisis de datos de pacientes individuales se muestran en la figura 1, así como una estimación del tiempo que conlleva cada uno de ellos. La mayor parte de las energías se invierten en planificar, iniciar y organizar el estudio y, aunque se ha escrito mucho sobre la metodología estadística del meta-análisis, este aspecto suele ser el más fácil y corto de todo el proyecto. La mayor inversión de tiempo y recursos se dedica a impulsar la colaboración de los investigadores y validar cuidadosamente los datos proporcionados, dado que el objetivo principal es obtener datos completos, actuales y válidos de todos los pacientes incluidos en todos los ensayos aleatorizados relevantes.

## **Figura 1. Etapas de una Revisión Sistemática basada en Pacientes Individuales**

NB: Las estimaciones de tiempo son forzosamente aproximadas y dependerán del tamaño del meta-análisis y de la complejidad de los datos necesarios

### **(1) Desarrollo**

- Identificar la necesidad de un meta-análisis DPI
- Plantear la pregunta
- Identificación de los ensayos (continúa durante todo el proyecto)
- Refinar la pregunta
- Meta-análisis de datos publicados (si es apropiado)
- Escribir el protocolo
- Establecer contactos con los investigadores

Normalmente se necesita un mínimo de 3 a 6 meses (3-4 personas-mes como mínimo)

### **(2) Obtención y validación de datos**

- Estimar la factibilidad de la obtención de datos
- Creación de la base de datos
- Petición de datos
- Validar los datos
- Analizar individualmente los ensayos
- Cerrar la recogida de datos

Se necesita aproximadamente un año (15 personas-mes para 50 ensayos, 4-5 personas-mes para 5 ensayos)

### **(3) Análisis y diseminación de los resultados**

- Análisis de los datos
- Presentación de los resultados a los investigadores
- Discusión de resultados e implicaciones con los investigadores
- Borrador del informe

Se necesita proximadamente de 6 a 9 meses (10 -12 personas-mes para 50 ensayos, 5-6 personas-mes para 5 ensayos)

### **(4) Proyectos futuros**

- Actualizaciones periódicas
- Nuevos proyectos
  - ampliar los objetivos del meta-análisis
  - realizar nuevos ensayos

El tiempo total que se necesita para el meta-análisis es aproximadamente de 2 a 3 años (unas 30 personas-mes para el meta-análisis de 50 ensayos y 15 personas-mes para 5 ensayos).

## **11a.6 Recursos necesarios**

Tal vez en general no se ha apreciado cuánto esfuerzo y tiempo se necesita al realizar un metanálisis de DPI. No es algo que se haga a la ligera, y teniendo en cuenta que se requiere una variedad de habilidades de tipo clínico, científico, estadístico, en informática y en el manejo de datos, generalmente es algo que no es desarrollado por

un solo individuo. Es necesario que los proyectos tarden unos cuantos años desde su inicio hasta su primera publicación. Aunque puede ahorrarse parte de este tiempo cuando participan más personas, la duración del proyecto estará condicionada por el tiempo necesario para garantizar una participación completa de los autores de los ensayos que colaboran. Esta colaboración es la principal manera de garantizar que los datos que se van a analizar son completos, precisos, confiables, en la medida de lo posible.

### *Financieros*

Con base en los estimativos suministrado por aquellas personas que asistieron al *workshop*, el costo promedio de correr un metanálisis con DPI era aproximadamente de £1,000 por ensayo o £5-£10 por ciento (£ Sterling, 1994). Sin embargo, estos cálculos que no incluyen los costos asociados con una Reunión del Grupo Colaborador, eran muy aproximados y de carácter retrospectivo y variaban enormemente dependiendo del tamaño y de la complejidad del proyecto. Además, la mayoría de los estimativos no incluía los costos ocultos asociados con la administración. De manera interesante, aquellos metanálisis financiados por subvenciones directas, en los que presumiblemente se requeriría un registro más detallado de los costos, eran considerablemente más costosos. Otros proyectos anteriores han sido financiados por los centros y por subvenciones. El primer ciclo de iniciación del proyecto, de recolección de los datos y del análisis está bien ajustado a las subvenciones debido a su estructura y su cronograma, aunque, muchos metanálisis de DPI requerirán ser posteriormente actualizados lo cual puede parecer poco atractivo para algunos financiadores. La financiación debe buscarse a partir de diversas fuentes: organismos gubernamentales, organizaciones de investigación, de caridad y en la industria.

### *Equipo*

La mayoría de los costos calculados se asocia con el equipo, lo cual representa típicamente alrededor del 80% del presupuesto total. Como se discutió anteriormente, se requiere una variedad de habilidades y la participación de personal de diversa índole variará a lo largo del tiempo. Por lo tanto, es habitual que algunos grupos que coordinan metanálisis con DPI participen simultáneamente en varios proyectos, y hagan una programación de modo que se distribuya uniformemente la carga de trabajo de los equipos clínicos, científicos, estadísticos, informáticos, de manejo de datos, administrativos y secretariales.

### *Tiempo*

La Figura 1 incluye estimativos muy aproximados acerca del tiempo mínimo necesario para completar las diversas etapas de un metanálisis, lo cual se expresa en una escala de tiempo absoluto y en función de meses/persona. No obstante, debe mencionarse que el tiempo real que se emplea, puede variar considerablemente dependiendo de las circunstancias de cada proyecto. En la mayoría de los casos, es poco probable que un metanálisis con DPI pueda ser publicado por primera vez en menos de tres años.

## 11a.7 La planificación del meta-análisis

Igual que en un ensayo clínico, es necesaria una buena planificación y organización antes de embarcarse en un meta-análisis y contactar con los investigadores. Una vez planteada una buena pregunta, el primer paso es identificar todos los ensayos aleatorizados. En la mayoría de casos, esto implica desarrollar un protocolo o estrategia escrita del proyecto. En esta etapa de planificación previa a la obtención de los datos se invierten muchos recursos y puede durar varios meses. Existe por tanto el riesgo de que varios grupos decidan trabajar en un mismo proyecto u otros similares, lo que significa una duplicación innecesaria de esfuerzos y una molestia para el investigador que recibe múltiples peticiones de los mismos datos. Una manera de evitar esta situación es registrar prospectivamente los meta-análisis en la Colaboración Cochrane, del mismo modo que se registran las revisiones sistemáticas que utilizan otra metodología.

Creación de un Secretariado:

En las primeras fases de un meta-análisis es conveniente la creación de una secretaría responsable de la coordinación del proyecto. Presumiblemente estará integrada por el personal científico, estadístico y de gestión de datos que llevarán a cabo la mayor parte del proyecto, así como los asesores clínicos que se juzgan convenientes. Adicionalmente puede establecerse un Comité Directivo (*Steering Group*) más amplio para aconsejar al secretariado en aspectos estratégicos y referentes al análisis. Este grupo estará formado por los miembros de la secretaría, investigadores y expertos independientes.

Métodos de identificación de los ensayos:

Es de la mayor importancia que se identifique el máximo número posible de ensayos relevantes, independientemente de sus resultados o estatus de publicación. Los ensayos que permanezcan desconocidos deberían ser pocos o no representativos para que no se vean afectados los resultados del meta-análisis. Esto es válido para cualquier revisión sistemática, independientemente de los métodos analíticos usados, y la búsqueda de ensayos debería continuar durante todo el proyecto.

El primer paso en la búsqueda de ensayos consiste en una búsqueda bibliográfica electrónica, aunque este tipo de búsqueda puede perder una proporción importante de los ensayos publicados. Por ejemplo, se ha demostrado que la búsqueda electrónica de ensayos clínicos mediante la base de datos MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos proporciona alrededor de la mitad de los estudios relevantes que realmente se encuentran en la base de datos {5}. Además, MEDLINE indexa sólo 3,700 de las 16,000 revistas médicas que se publican en el mundo {5}. Actualmente se está revisando la codificación de artículos en MEDLINE con el objeto de localizar los futuros ECA, y la Colaboración Cochrane está trabajando con la Biblioteca Nacional de Medicina en la indexación retrospectiva de todos los ensayos aleatorizados ya publicados. Otras bases de datos, como son CancerLit, Current Contents, Excerpta Medica, The Index of Scientific and Technical Proceedings, Dissertation Abstracts y Index to UK Theses, complementan o pueden ser alternativas a MEDLINE, aunque falta determinar cuáles son las más eficientes para cada área de la medicina.

Para explotar el potencial que actualmente tienen las bases de datos electrónicas es fundamental el uso de estrategias de búsqueda eficientes. Todo investigador inexperto debería solicitar ayuda para la realización de búsquedas. Actualmente se están desarrollando estrategias óptimas de búsquedas en MEDLINE {5} y éstas deberían

incluirse en cualquier revisión sistemática. La última versión de estas búsquedas se detalla en el apéndice B. Esta estrategia no incluye búsquedas específicas por temas, de modo que cada investigador debe añadir términos adicionales como, por ejemplo, términos propios de la enfermedad o terapia de interés.

De momento, incluso las mejores estrategias de búsqueda electrónica presentan limitaciones. Entre ellas, una mala indexación que, añadida a los problemas de claridad de las publicaciones comporta que algunos artículos importantes de las bases de datos no se puedan identificar. Otra limitación es que la mayoría de las revistas médicas no se encuentran en ninguna base de datos. Hasta que todos los ensayos aleatorizados publicados no sean accesibles mediante MEDLINE, es esencial que las búsquedas electrónicas se complementen con búsquedas manuales. Éstas deberán abarcar aquellas revistas que probablemente publican estudios relevantes y que no se pueden identificar en las bases de datos existentes, así como los resúmenes de congresos que no están disponibles electrónicamente.

Este aspecto del meta-análisis puede suponer mucho tiempo y trabajo, dado que incluso una estrategia refinada de búsqueda de la literatura proporcionará más artículos de los que finalmente se considerarán relevantes para el meta-análisis. Un buen número de los artículos que posteriormente se considerarán innecesarios deberán obtenerse en papel para determinar su posible relevancia. Además, la exhaustiva búsqueda manual de revistas y resúmenes de congresos requiere mucha atención, tiempo y esfuerzo. La Colaboración Cochrane intenta coordinar estos esfuerzos y vale la pena que cualquier persona interesada en realizar una búsqueda de este tipo lo comunique primero a la Colaboración para así evitar la duplicación de esfuerzos.

Un problema adicional es que los ensayos con resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados que aquellos en los que se obtienen resultados negativos o inconclusivos {6, 7, 8, 9}, sesgando así la literatura publicada a favor de los resultados positivos. Por esta razón es muy importante que, siempre que sea posible, se localicen los ensayos no publicados y se incluyan en el meta-análisis (especialmente cuando los resultados del ensayo puedan haber influido en la decisión de publicarlo o no).

Aunque los datos de ensayos no publicados no han estado sometidos a un proceso de revisión por pares, la obtención del protocolo del ensayo y los datos de pacientes individuales permite una completa verificación tanto de los datos como del diseño del ensayo, permitiendo una revisión mucho más detallada que la se realiza antes de la publicación de un estudio. Además, incluso si un ensayo se ha publicado en una revista de prestigio, esto no es garantía de la calidad de los datos reales. Todos los ensayos, tanto los publicados como los inéditos, deberían someterse al mismo grado de verificación antes de ser incluidos en un meta-análisis con DPI.

La principal razón para no publicar un ensayo es la no elaboración del informe por parte de los autores {6, 7, 8}. Esos ensayos generalmente corresponden a estudios pequeños realizados en una única institución. Localizar esos ensayos puede ser difícil. Los registros de ensayos clínicos, que registran prospectivamente los ensayos desde su gestación, son la mejor solución a este problema {10} y el desarrollo de revisiones sistemáticas se simplificará mucho cuando el uso de estos registros sea generalizado {11}. De todas formas, aunque es de esperar que cada vez se registren más estudios, muchos ensayos ya finalizados no serán incluidos y su identificación continuará siendo una parte importante de la mayoría de meta-análisis. Dado que el grupo colaborador estará integrado por expertos internacionales con un extenso conocimiento de ensayos posiblemente relevantes y desconocidos, el contacto directo con los investigadores, que es la clave de un meta-análisis basado en datos de pacientes

individuales, será una importante fuente de información. Además, la difusión en encuentros científicos de listas de todos los ensayos identificados puede sacar a la luz ensayos e investigadores previamente desconocidos por el secretariado y el grupo colaborador. Otras posibles fuentes de información son las compañías farmacéuticas y las autoridades reguladoras.

### **Desarrollo de un plan escrito o protocolo:**

De la misma manera que en cualquier investigación formal, el meta-análisis debe contar con algún tipo de planificación escrita o protocolo. Algunos formatos empleados en proyectos anteriores y que han dado un buen resultado constan de un resumen de dos páginas y un documento más extenso similar al protocolo de un ensayo clínico.

### **Tabla I. Posibles elementos de un plan escrito o protocolo para un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales.**

#### **JUSTIFICACIÓN**

Plausibilidad biológica/Mecanismos biológicos  
Revisión de ensayos  
Meta-análisis preliminar

#### **OBJETIVOS**

Criterios de inclusión  
Estrategias de búsqueda  
Datos que se recopilarán  
Breve descripción de los procedimientos de validación de datos  
Análisis estadísticos previstos  
Política de publicación  
Calendario previsto para el meta-análisis  
Lista provisional de los ensayos incluidos

La Tabla 1 detalla algunos de los elementos que pueden aparecer en el protocolo. Los investigadores invitados a participar en el proyecto deberían recibir como mínimo una propuesta de análisis, una declaración de la política de publicación que se seguirá, y una declaración de confidencialidad de datos. El elemento que presenta más dificultades es el apartado referente al meta-análisis previo de datos agregados, que forma parte de la etapa de planificación del meta-análisis DPI, puesto que puede provocar la impresión en los posibles colaboradores de que la revisión ya está hecha y no hace falta tomarse la molestia de proporcionar los datos individuales. Es importante, por tanto, que en el meta-análisis preliminar se expliquen las razones por las cuales no se considera apropiado y el porqué se necesitan datos de pacientes individuales. Por ejemplo, si el meta-análisis preliminar estaba basado en datos extraídos de publicaciones identificadas por una búsqueda inadecuada en MEDLINE, debe hacerse constar que este análisis puede estar sesgado por la ausencia de los datos que no fue posible obtener de las publicaciones identificadas, así como los datos procedentes de ensayos no identificados en la búsqueda o no publicados. En este caso también debe hacerse constar que el meta-análisis DPI no sólo corrige estos problemas sino que permite actualizar los datos publicados. Deben explicarse las razones que mueven al grupo a trabajar con datos individuales y no agregados. Esta información es más necesaria, si cabe, en el caso de que el meta-análisis DPI sea posterior a un completo meta-análisis con datos agregados (12).

El desarrollo de un plan escrito o protocolo imprime rigor al proceso del meta-análisis puesto que, ya desde el inicio del proyecto, permite identificar posibles problemas y clarificar puntos oscuros. La pre-especificación de los criterios de inclusión permite que la idoneidad de los ensayos sea evaluada desde el primer momento. Aunque el revisor puede sentirse tentado a pedir los datos individuales de los estudios ya en el momento de iniciar el meta-análisis, una actitud más prudente evitará que se produzcan exclusiones de ensayos después de haber contactado con los investigadores y que éstos hayan recuperado y proporcionado los datos individuales. El tiempo que se dedique a este estadio se ahorrará más adelante, aunque de momento signifique un retraso en el inicio de la colaboración.

### **11a.8 Iniciando la colaboración**

Una vez decidida la cuestión terapéutica a tratar, identificados los ensayos relevantes y establecido el plan de trabajo, es el momento de contactar con los investigadores y persuadirlos a colaborar. En general, esto requiere/implica invitarlos a unirse al grupo colaborador y a proporcionar los datos necesarios para el análisis. Ocasionalmente también se necesitará el consejo de los investigadores sobre qué datos hay que obtener. Establecer la colaboración puede llevar algún tiempo, especialmente si un ensayo se realizó muchos años antes y las personas implicadas se han mudado desde que el ensayo se registró o publicó. En este caso vale la pena ser persistente y escribir a todos los autores.

En la correspondencia inicial el secretariado debería enfatizar la naturaleza colaboradora del proyecto, destacar que la publicación de los resultados del meta-análisis será con el nombre del grupo colaborador, y remarcar que cualquier dato proporcionado será tratado confidencialmente y guardado en lugar seguro. También es aconsejable asegurar a los investigadores que la recogida de datos será tan simple y flexible como sea posible. Incluir un plan escrito o protocolo en este contacto inicial puede ayudar a explicar el proyecto a los investigadores y demostrar la seriedad con que se lleva a cabo. Se favorece una respuesta rápida de los investigadores proporcionando un formulario de respuesta, en el que éstos deban detallar la información básica del ensayo y el listado de los datos que pueden proporcionar. En esta etapa también se debería solicitar un protocolo del ensayo y otra documentación que describiera el método de asignación del tratamiento (incluyendo detalles de los factores de estratificación y tamaño de los bloques). En el apéndice C se ofrece un ejemplo de documento invitando a la colaboración. De todas formas, pueden ser necesarias diversas cartas o contactos telefónicos e incluso, en algún caso extremo, reuniones con los investigadores para asegurar su participación en el meta-análisis.

### **11a.9 Recogida de datos**

Una vez que se ha decidido que el meta-análisis es factible, empieza la etapa más laboriosa del proyecto, tanto para el secretariado como para los investigadores que proporcionan datos. Se necesita un promedio de una o dos personas-semana de tiempo de secretariado por ensayo para obtener los datos, convertirlos a un formato estándar, comprobarlos, solicitar información adicional y rectificar los problemas que surgen inevitablemente, aunque esta estimación puede variar en función de la complejidad de los datos. Así, dependiendo del tamaño del meta-análisis, completar esta etapa puede llevar varios meses. Si bien incluir menos ensayos significa menos trabajo en esta etapa e incrementar el número de personas participando en el proyecto puede acelerar el proceso de comprobación, la cantidad de tiempo finalmente invertida estará determinada por el tiempo que tarden los investigadores a proporcionar los

datos y responder a las cuestiones posteriores. Por ello, en la mayor parte de los casos esta etapa probablemente no se pueda completar antes de un año.

La decisión sobre qué datos solicitar:

El conjunto mínimo de datos que se deben obtener para un análisis DPI son el identificador del paciente, el tratamiento asignado y el resultado final, así como la fecha de aleatorización y la fecha de resultado final si se realizan análisis tiempo al evento. Puede ser importante solicitar variables basales adicionales, incluso cuando no se prevea realizar un análisis de subgrupos, ya que estos datos son extremadamente útiles para comprobar la integridad del proceso de aleatorización. También es recomendable obtener datos de otros resultados finales.

La decisión de qué datos recoger puede ser tomada por el secretariado, el Comité Directivo o el grupo colaborador. Obviamente, esta última posibilidad requiere más tiempo y puede llevar a desacuerdo si hay sugerencias conflictivas o si alguna es rechazada. Sea cual sea la estrategia adoptada, es esencial buscar apoyo tanto clínico como estadístico. La lista final de variables propuestas debería ser enviada a los investigadores en un primer estadio del proyecto con el objeto de comprobar que cada variable estará disponible en una proporción de ensayos lo suficientemente amplia como para justificar la petición y obtención de estos datos.

Recogida de datos:

Puede ser de ayuda para los investigadores que se especifique el formato en que se desea obtener los datos, se sugiera una codificación de éstos y se proporcionen formularios de recogida de datos. Pero también se debe permitir a los investigadores proporcionar los datos de la forma más conveniente para ellos, recayendo en el secretariado la responsabilidad de convertir los datos al formato requerido. En estos casos es imprescindible que haya una coordinación total entre el secretariado y los investigadores sobre el contenido de los datos en formato no estándar. En esta etapa es útil designar una única persona (generalmente la persona responsable de preparar los datos) a la cual dirigir todas las peticiones, dado que así el proceso se simplifica y acelera de forma considerable. En los apéndices D1, D2, D3 y D4 se muestran ejemplos de formularios y formatos de datos que se han utilizado anteriormente.

Datos no disponibles:

Hay que tener en cuenta que proporcionar los datos puede suponer un trabajo considerable para los investigadores y por eso es esencial establecer una buena comunicación con ellos, tanto para persuadirlos de la importancia del proyecto como para explicarles qué se les pide. Todo esfuerzo es poco para reducir la carga que la provisión de información supone para el investigador o centro de datos. En el contacto inicial, algunos investigadores pueden alegar que los datos de su estudio no están disponibles. Aunque en situaciones en que los datos se han perdido o destruido el ensayo puede no ser recuperable, a menudo vale la pena profundizar en las respuestas negativas a fin de hallar una fuente alternativa de datos. Por ejemplo, otras personas del mismo grupo de investigadores puedan tener más posibilidades o estar más dispuestos a proporcionar los datos. Más a menudo el problema es la falta de recursos, por lo que las ofertas de ayuda (normalmente, el envío de una persona para obtener los datos) suelen ser efectivas. Una invitación a la reunión de colaboradores ha servido muchas veces como un incentivo para colaborar.

El objetivo del meta-análisis debería ser obtener datos individuales de todos los pacientes aleatorizados de todos los ensayos relevantes. Si, a pesar de todos los

esfuerzos dedicados a fomentar la colaboración, los datos de uno o más ensayos no están disponibles, surge la duda de cómo actuar. Cuando se ha logrado reunir una gran proporción del total de evidencia aleatorizada (quizás un 90-95%), se puede considerar que los datos no disponibles no cambiarían sustancialmente los resultados del meta-análisis. A pesar de ello, la ausencia de ensayos debería quedar clara en la publicación de cualquier meta-análisis.

Si no están disponibles los datos individuales de los pacientes, se pueden usar datos agregados obtenidos de los investigadores o extraídos de publicaciones. De todas formas, aún no está claro si es aconsejable el uso de datos extraídos de informes publicados, dados los problemas potenciales que conllevan frente a los datos (agregados o individuales) proporcionados directamente por los investigadores. Además, se debería explicar por qué se aceptó esta alternativa para algunos ensayos a aquellos investigadores que dedicaron un gran esfuerzo a proporcionar datos de pacientes individuales. El uso de datos publicados podría desanimar a los investigadores de proporcionar ningún tipo de datos. Cuando un investigador no puede proporcionar datos de pacientes individuales pero puede proporcionar datos agregados, esta opción sería más aceptable que el uso de datos publicados, pero, de nuevo, estos datos no gozarán de las ventajas específicas de los datos de pacientes individuales y por ello debería hacerse constar. Por otra parte, excluir ensayos del meta-análisis sólo porque no se pudieron obtener datos de pacientes individuales puede causar problemas por la omisión que supone de evidencia aleatorizada. También debería hacerse notar cuando el meta-análisis DPI se complementa con resultados de ensayos que no se basan en datos de pacientes individuales. Una posibilidad sería realizar análisis de sensibilidad comparando el meta-análisis basado en datos de pacientes individuales con un meta-análisis que incorpore cualquier dato disponible en todos los ensayos relevantes.

Comprobación de los datos:

El objetivo de los procedimientos de comprobación de datos debería ser garantizar la validez de los datos, la integridad de la aleatorización y la exhaustividad del seguimiento. Para todo ensayo, es importante que los resultados de todas las comprobaciones de datos se consideren juntas a fin de formar una imagen global del ensayo y de cualquier problema asociado. Cuando surgen problemas, se deberían consultar con el investigador, así como los intentos de resolverlos. La consulta puede ser por carta o teléfono pero, ocasionalmente, puede requerir una visita al investigador para clarificar y en caso necesario rectificar algún punto. En la mayoría de casos se pueden resolver satisfactoriamente -a menudo con la adición de datos que no se proporcionaron inicialmente. Aunque son corrientes los errores en los datos, habiendo visto los datos de pacientes de cientos de ensayos, la experiencia de los grupos representados en el taller de trabajo es que el fraude es poco corriente.

Comprobando la validez de los datos:

Todos los datos proporcionados deberían ser sometidos a las mismas validaciones de consistencia y contenido que se aplicarían a un ensayo prospectivo. Esto no debería depender de si los datos se proporcionaron en formato electrónico o se debieron introducir manualmente en la base de datos del meta-análisis (cuando es de importancia vital comprobar la fiabilidad de la grabación de datos). Cualquier dato no disponible, errores obvios, inconsistencias entre variables o valores extremos deberían ser solicitados a los investigadores y corregidos en caso necesario. Si la descripción del ensayo se ha publicado, también se debería contrastar con los datos individuales y detectar cualquier inconsistencia. Deberían consignarse todos los cambios

introducidos en los datos originalmente proporcionados por los investigadores, y las razones de estos cambios.

Comprobación de la integridad de la aleatorización y procedimiento de seguimiento:

Es muy importante que el análisis se base en el principio de intención de tratar (*intention-to-treat*) y por ello, los datos que se recojan y los análisis que se realicen deben hacer referencia a todos los pacientes aleatorizados. Todo paciente aleatorizado que fue excluido del ensayo debería, en la medida de lo posible, ser reintroducido en el análisis.

Como parte del proceso de validación, se debería contrastar si las variables pronósticas están equilibradas en los brazos de tratamiento. Pero no hay que olvidar que el desequilibrio puede darse por azar, especialmente en variables no estratificadas y en ensayos pequeños. Otras comprobaciones que se pueden realizar incluyen el estudio del día de la semana en que se aleatorizó cada paciente. Por ejemplo, en el Reino Unido se esperaría que muy pocas aleatorizaciones no agudas se realizaran en fin de semana (aunque en estudios de otros países es importante tener en cuenta las diferencias culturales en los patrones de trabajo). De forma similar, las aleatorizaciones en ensayos de enfermedades agudas se deberían distribuir a lo largo de toda la semana. Una representación visual de la secuencia cronológica de aleatorizaciones puede ser muy informativa. Por ejemplo, en la Figura 2, que se incluye con permiso del investigador, se muestra la curva correspondiente a un ensayo de radioterapia versus quimioterapia en mieloma múltiple. En este ensayo el equipo de radioterapia no estuvo disponible durante 6 meses del estudio pero los pacientes continuaron entrando en el brazo de tratamiento con quimioterapia. Este problema sólo salió a la luz sólo cuando los datos de pacientes individuales se obtuvieron para el meta-análisis, y los investigadores estuvieron de acuerdo en que la solución más apropiada era excluir del análisis este pequeño número de pacientes de quimioterapia no aleatorizados. De forma similar, examinando los abandonos desde un punto de vista cronológico puede verse un período al inicio o fin del ensayo en el que no tenía lugar una aleatorización completa.

Seguimiento:

Cuando el principal resultado es la supervivencia (o cualquier otra variable dependiente del tiempo) es importante que el seguimiento del ensayo sea lo más actual posible ya que el incremento del seguimiento puede mostrar una reducción del efecto del tratamiento si las curvas de supervivencia convergen (2, 13) o un incremento del efecto del tratamiento si las curvas divergen (14). Cuando sea apropiado, los datos deberían estudiarse para asegurar que el seguimiento está actualizado y equilibrado en los brazos de tratamiento. El equilibrio del seguimiento se puede contrastar seleccionando todos los pacientes para los que no se conoce el resultado final y utilizando la fecha de censuramiento como el suceso para realizar un "análisis inverso de Kaplan-Meier" que genere curvas de censuramiento que deberían coincidir para todos los brazos del ensayo. Cualquier desequilibrio debería ser comentado con el investigador y se debería buscar información actualizada. Puede suceder que el investigador no disponga de los datos actualizados de todos sus pacientes, y en este caso el secretariado puede tomar la responsabilidad de obtener el seguimiento adicional. Por ejemplo, si el resultado final es la defunción, la información de mortalidad se puede obtener en registros nacionales de mortalidad, si se dispone de información suficiente para identificar el paciente. Algunas fuentes de información se listan en el apéndice E.

No todos los países funcionan de la misma manera y no es fácil rastrear hasta el fin a los pacientes, especialmente los de los ensayos más antiguos (16). Además, la

información disponible en estas fuentes sobre la causa de defunción puede no ser lo bastante fiable como para usarla en un análisis de mortalidad específica por causas (en aquellos pocos casos en que este análisis se realiza como complemento de los análisis más usuales de defunción por todas las causas).

## **Figura 2. Entrada de los pacientes al ensayo clínico mostrando la pérdida de pacientes en el grupo de tratamiento de quimioterapia (y radioterapia).**

No disponible actualmente

Análisis de ensayos individuales:

Los ensayos se deberían analizar individualmente y los investigadores deberían recibir una copia de estos análisis, así como una impresión de sus datos, tal como finalmente se incluyeron en la base de datos del meta-análisis. Esto permite la verificación de los datos y también da a los investigadores un análisis actualizado de su propio estudio, análisis que ellos pueden considerar útil para otros objetivos, incluyendo nuevos informes de su ensayo.

Qué hacer con un ensayo que no puede ser utilizado:

¿Qué hacer si un ensayo presenta problemas durante el proceso de validación de datos y el investigador responsable es incapaz de rectificar los datos o explicar las anomalías observadas? La decisión última sobre si un ensayo muestra un sesgo grave en algún aspecto en particular es una decisión subjetiva y la mejor solución puede ser debatir el problema con los investigadores y después tomar una decisión conjunta sobre si incluir o excluir el estudio en el meta-análisis. Si se decide excluir un ensayo, se debería notificar cuando se publiquen los resultados del meta-análisis. Lo mejor es hacerlo de forma comprensiva, por ejemplo diciendo tan solo que el ensayo no se ha aleatorizado apropiadamente. No es función del grupo de meta-análisis revisar o juzgar el desarrollo de los ensayos clínicos, y por otra parte, ser muy explícito en el rechazo de un ensayo podría dañar la buena voluntad y el espíritu colaborador que serán necesarios para futuros meta-análisis.

### **11a.10 La reunión de colaboradores**

La reunión de todos los colaboradores es un elemento fundamental del proyecto. Garantiza que los colaboradores son los primeros en conocer los resultados del meta-análisis y les brinda la oportunidad de cuestionar y discutir los resultados y sus implicaciones antes de que se difundan a una audiencia más amplia. Este debate y cualquier conclusión que se derive de él puede impulsar la realización de análisis adicionales, cuyos resultados se pueden añadir al informe para publicación del meta-análisis. Además, el debate y el respaldo al meta-análisis por un grupo de expertos con reconocimiento internacional es útil para la diseminación de los resultados, parte vital de cualquier revisión sistemática. Finalmente, el encuentro de este grupo internacional es una excelente oportunidad para discutir y definir las áreas de tratamiento que aún presentan puntos oscuros y requieren ser más estudiadas. En particular, la reunión puede proporcionar la oportunidad de discutir y proponer futuros ensayos. La buena voluntad engendrada es de valor incalculable a la hora de completar, actualizar y publicar el análisis, y la convocatoria de la reunión puede servir para incentivar la colaboración. Estos encuentros son importantes también para establecer una fecha final para el trabajo del secretariado y de los investigadores que proporcionan datos individuales.

La planificación y organización de estas reuniones requiere considerables preparativos y la fecha debe ser fijada con mucha antelación para ajustarse al calendario global del meta-análisis. La reunión puede ser programada para varias etapas del proyecto. Si se programa en una etapa inicial cuando aún falta obtener una gran cantidad de datos, sirve de incentivo para que los investigadores que todavía no han suministrado sus datos se decidan a hacerlo. Alternativamente, si se programa más adelante en el tiempo, después de que la mayoría de los datos se han obtenido y analizado, los resultados que se presentan en la reunión serán muy similares a los obtenidos finalmente, y se minimizará el tiempo entre la reunión y la publicación.

El objetivo principal de la reunión debería ser la presentación de resultados del meta-análisis y la discusión con los investigadores sobre los métodos, resultados y conclusiones, de forma que ellos puedan tomar un rol activo en este proceso. La reunión debería tener un formato estructurado y dedicar tiempo suficiente para la discusión. Un buen equilibrio sería destinar la misma cantidad de tiempo a la presentación y a la discusión. La reunión también es el lugar indicado para discutir los proyectos de futuro del Grupo Colaborador, por ejemplo si se debe actualizar el meta-análisis DPI en el futuro.

Todos los asistentes al workshop de Oxford que organizaron alguna reunión de Grupo Colaborador proporcionaron alojamiento gratuito a todos los investigadores participantes. Algunos proporcionaron bolsas de viaje para todos los participantes y otros las proporcionaron sólo para aquellos que de otra forma no hubieran podido asistir. El montante de estas ayudas dependía obviamente de las circunstancias: el número de personas implicadas y si se podía obtener suficiente sponsorización para cubrir todos los gastos. Una opción es garantizar financiación completa para la primera reunión de colaboradores, pero que cada investigador se pague su viaje en las reuniones posteriores. El gasto que supuso convocar una reunión de un día sin gastos de viaje fue aproximadamente de £100 por delegado, incrementándose a £600 por delegado si se incluían los gastos de viaje, aunque esto estaba en función del medio de transporte que utilizó cada delegado.

### **11a.11 Publicación**

El meta-análisis DPI debería publicar sus resultados lo más pronto posible después de la Reunión del Grupo Colaborador. Las publicaciones primarias deberían aparecer preferiblemente con el nombre del grupo de colaboración responsable del meta-análisis y no con los de autores individuales, secretariado o Comité Directivo. Esto enfatizará la naturaleza colaborativa del proyecto y fomentará la continuidad de la colaboración entre investigadores. Como los meta-análisis DPI suelen ser proyectos internacionales y dado que cada investigador puede desear enfatizar aspectos diferentes en la interpretación de los resultados, es aconsejable que la publicación se concentre en la presentación de los resultados, dejando que sean expertos independientes quienes den una interpretación más profunda en comentarios externos.

### **11a.12 Programa de investigación**

La metodología descrita en este documento es fruto de la experiencia colectiva de diversos grupos que han realizado meta-análisis con datos de pacientes individuales. Estos proyectos proporcionan el tipo de revisión sistemática más fiable e informativa, dado que agrega y analiza toda la evidencia aleatorizada relevante. Aunque algunos

aspectos de los meta-análisis DPI no se pueden realizar de ninguna otra manera, por ejemplo los análisis 'tiempo al evento', estos proyectos son especialmente caros en tiempo y recursos. Es por tanto muy importante que se busque y publique evidencia empírica adicional sobre la utilidad de las diferentes técnicas implicadas en la realización de revisiones de este tipo. Con este objetivo en mente, el Grupo de Trabajo Cochrane en Meta-análisis con Datos de Pacientes Individuales (*Cochrane Individual Patient Data Meta-analyses Group*) ha establecido un programa de investigación (Appendix F).

Además de tratar cuestiones relacionadas directamente con la realización de meta-análisis, los datos procedentes de ensayos que se obtienen como una parte integral de estos proyectos son muy útiles para desarrollar trabajos de investigación sobre ensayos clínicos aleatorizados. Algunos de estos temas ya se han investigado (2, 17, 18, 19, 20, 21) y estamos muy interesados en conocer otras investigaciones, ya sean pasadas, actuales o futuras.

### **11a.13 Conclusiones**

Los meta-análisis basados en datos de pacientes individuales son el medio más completo y fiable para valorar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados hechos hasta el momento. Es la única manera razonable de ejecutar análisis 'tiempo al evento' y la mejor manera de llevar a cabo análisis de subgrupos, y permite que la revisión trate variables pronósticas y de resultado de uso común. La comprobación detallada de los datos que es posible hacer con esta estrategia aumenta la validez de los datos incluidos en el meta-análisis, permitiendo que la integridad de la aleatorización y el proceso de seguimiento se valoren de forma centralizada. De todas formas, se necesita una considerable cantidad de experiencia, tiempo, esfuerzos y recursos para llevar a cabo meta-análisis con datos de pacientes individuales. Éstos no se deberían plantear a la ligera e idealmente los deberían llevar a cabo un secretariado en nombre de un grupo internacional de colaboración. Los autores de este documento deseamos que los consejos dados en él sean útiles a todas las persona interesadas.

**11a. 14 Apéndice A: Participantes del Workshop de la Colaboración Cochrane sobre Meta-Análisis Con Datos de Pacientes Individuales, Oxford, 1994**

**BELGICA**

International Institute for Drug Development, Brussels  
Marc Buyse

**DINAMARCA**

Danish National Study Group, Herlev  
Lena Specht

**FRANCIA**

Clinical Trials and Meta-Analysis - Clinical Pharmacology Unit, Lyon  
Francois Gueyffier

Institut Curie, Paris

Veronique Mosseri

Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Jean-Pierre Pignon

**ALEMANIA**

German Hodgkin's Disease Study Group, Köln

Michael Sextro

**ITALIA**

Mario Negri Institute, Milano

Silvia Marsoni, Valter Torri

**HOLANDA**

Antoni van Leeuwenhoek huis Institute, Amsterdam

Harm van Tinteren, Annet te Velde

**SUECIA**

Umeå University Hospital , Umeå

Lennart Nyström

**REINO UNIDO**

Academic Section of Geriatric Medicine, University of Glasgow

Peter Langhorne

Clinical Trial Service Unit, Oxford

Colin Baigent, Mike Clarke, Rory Collins, Tricia Elphinstone, Vaughan Evans, Richard Gray, Liz Greaves, Heather Halls, Mandy Ogier, Richard Peto, Sue Richards, Keith Wheatley

CRC Wessex Medical Oncology Unit, Southampton

Chris Williams

Department of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh

Carl Counsell

Imperial Cancer Research Fund, London

Doug Altman, Jack Cuzick, Rob Edwards

London School of Hygiene and Tropical Medicine, London  
Paul Seed

MRC Cancer Trials Office, Cambridge  
David Machin, Max Parmar, Sally Stenning, Lesley Stewart, Jayne Tierney, Paul  
Weston

University College Hospital, London  
Carmen Ruiz

UK Cochrane Centre, Oxford (observers)  
Iain Chalmers, Jini Hetherington, Sally Hunt, Carol Lefebvre, Andy Oxman

Withenshawe Hospital, Manchester  
Rob Henderson

### **11a.15 Apéndice B: Estrategias de búsqueda en Medline con sensibilidad óptima en la identificación de ensayos clínicos aleatorizados**

El formato mostrado corresponde a SilverPlatter versión 3.10. Las expresiones en mayúsculas corresponden a lenguaje controlado, y las expresiones en minúsculas corresponden a términos en texto libre. Se recomienda a aquellas personas que quieran aplicar esta búsqueda que soliciten ayuda a un bibliotecario médico experto.

- #1 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL in PT
- #2 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS
- #3 RANDOM-ALLOCATION
- #4 DOUBLE-BLIND-METHOD
- #5 SINGLE-BLIND-METHOD
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #8 #6 not #7
  
- #9 CLINICAL-TRIAL in PT
- #10 explode CLINICAL-TRIALS
- #11 (clin\* near trial\*) in TI
- #12 (clin\* near trial\*) in AB
- #13 (singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) near (blind\* or mask\*)
- #14 (#13 in TI) or (#13 in AB)
- #15 PLACEBOS
- #16 placebo\* in TI
- #17 placebo\* in AB
- #18 random\* in TI
- #19 random\* in AB
- #20 RESEARCH-DESIGN
- #21 #9 or #10 or #11 or #12 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
- #22 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #23 #21 not #22
  
- #24 #23 not #8
  
- #25 TG=COMPARATIVE-STUDY
- #26 explode EVALUATION-STUDIES
- #27 FOLLOW-UP-STUDIES
- #28 PROSPECTIVE-STUDIES
- #29 control\* or prospectiv\* or volunteer\*
- #30 (#29 in TI) or (#29 in AB)
- #31 #25 or #26 or #27 or #28 or #30
- #32 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #33 #31 not #32
- #34 #33 not (#8 or #24)

Reproducido con permiso de Carol Lefebvre, UK Cochrane Centre

**11a.16 Apéndice C: Formulario de invitación para colaborar en un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales**

META-ANALISIS DE SARCOMA LOCALIZADO DE TEJIDO BLANDO

- Nombre:

- ¿Son sus datos de contacto, afiliación y títulos correctos? Si no es así, indiquenos como deberían constar:

Telefono:

(código de área y número)

Fax:

E-mail:

- Díganos cual es su referencia o número de protocolo para este estudio.

- ¿Es correcta la información referente a su estudio?      Sí      No

- ¿La publicación más reciente está citada en las referencias del protocolo?

- Si no está, suministre la referencia:

- ¿Está dispuesto a participar en esta revisión?                      Sí      No

En caso afirmativo, confirme que usted podría proporcionar información de supervivencia para todos los pacientes aleatorizados

Sí	No		Sí	No	
		Identificación del paciente			Fecha de aleatorización
		Fecha de nacimiento o edad en el momento de la aleatorización			Estado vital
		Sexo			Causa de defunción
		Estado de la enfermedad			Fecha de defunción/último seguimiento
		Localización de la enfermedad			Estado de recurrencia local
		Histología			Fecha de recurrencia local
		Grado histológico			Estado de recurrencia distal
		Tamaño del tumor			Fecha de recurrencia distal
		Tratamiento primario			Exclusión del análisis
		Tratamiento asignado			Razón de exclusión
		Alcance de la resección			

- ¿Cómo proporcionará los datos?

Disquete:      E-mail:      Listado de impresora:      Sobre sellado:

- Indique el método de aleatorización utilizado en este estudio

Aleatorización central por teléfono: Otro (especifique):      Sobre sellado:

- Indique si se consideraron factores de estratificación y cuáles fueron:

- ¿Que proporción de pacientes estaba prevista entre los brazos del estudio?(eg 1:1)

- Denos el nombre y dirección de la persona a quien dirigirnos para solicitar datos de pacientes:

- Por favor, infórmenos de cualquier ensayo o publicación relevante que usted conozca y que no aparezca en las tablas o en el apéndice A del protocolo:

Firma

Fecha

Le aseguramos que cualquier información que nos proporcione será tratada con la más estricta confidencialidad y sólo se utilizará en el ámbito de la revisión

**11a.17 Apéndice D1: Ejemplo de instrucciones para dar formato y codificar datos en formato electrónico**

META-ANÁLISIS DE SARCOMA LOCALIZADO DE TEJIDOS BLANDOS  
Codificación sugerida: Datos de Pacientes Individuales

- Los disquetes deberían estar formateados para el sistema operativo DOS.
- Los archivos deberían ser de tipo DBASE, FoxPro (extensión .dbf) o en formato ASCII con los campos separados por espacios. En cualquier caso, sería preferible que no se dejaran espacios en blanco para indicar valores desconocidos (vea abajo).
- Usted puede codificar los datos de la forma que le sea más conveniente, aunque nos sería de gran ayuda si adoptara la codificación sugerida en esta hoja. Si decide no hacerlo, proporciónenos toda la información correspondiente al sistema de codificación que haya usado.

Por favor, liste los campos en el orden siguiente usando la codificación propuesta:

Variable	Tipo	Anchura	Códigos
Identificador pacientes	Carácter	15	Cualquier cadena alfanumérica <=15 caracteres
Tratamiento asignado	Numérico	1	1=Tratamiento; 2=Control
Fecha de nacimiento	Fecha	-	Fechas en formato dd/mm/aa; Día desconocido=15/mm/aa; Mes desconocido =15/06/aa; Fecha desconocida=01/01/01
Alcance de la Resección	Numérico	1	1=Clara; 2=Cercana/marginal; 3=Afectación macroscópica 9=Desconocido
Edad	Numérico	3	Edad en años; Desconocido=999
Fecha aleatorización	Fecha	-	Fecha en formato dd/mm/aa
Sexo	Numérico	1	1=Mujer; 2=Hombre; 9=Desconocido
Estado vital	Numérico	1	0=Vivo; 1=Difunto. Si el estado vital es desconocido, codificar como 0, siendo el paciente censurado en la fecha del último seguimiento
Estado de la enfermedad (cuando la aleatorización)	Numérico	1	1=Primaria; 2=Recurrente; 3=Metástasis; 9=Desconocido
Causa de defunción	Numérico	1	1=Sarcoma de tejido blando; 2=Relacionada con quimioterapia; 3=Otra; 8=No aplicable; 9=Desconocido
Localización de la enfermedad	Numérico	1	1=Extremidad; 2=Tronco; 3=Cabeza y cuello; 4=Mama; 5=Útero; 6=Retroperitoneo; 7=Viscera/abdomen; 9=Desconocido
Fecha exitus / último seguimiento	Fecha	-	Fecha en formato dd/mm/aa; Día desconocido=15/mm/aa; Mes desconocido=15/06/aa;

			Fecha desconocida=01/01/01
Recurrencia local	Numérico	1	0=No recurrencia; 1=Recurrencia; 9=Desconocido
Histología	Numérico	1	1=MFH; 2=Leiomiocarcinoma; 3=Liposarcoma; 4=Sinovial; 5=Schwannoma maligno; 6=Alveolar o rhabdomiocarcinoma embrionario /Ewing"s/PNET; 7=Sarcinoma relacionado con SIDA; 8=Otro; 9=Desconocido
Fecha de recurrencia local	Fecha	-	Fecha en formato dd/mm/aa; Día desconocido=15/mm/aa; Mes desconocido=15/06/aa; Fecha desconocida=01/01/01
Estado recurrencia distal	Numérico	1	0=No recurrencia; 1=Recurrencia
Grado			Codifiquelo como desee, y describa el sistema de codificación utilizado. 9=Desconocido
Fecha de recurrencia distal	Fecha	-	Fecha en formato dd/mm/aa; Día desconocido=15/mm/aa; Mes desconocido=15/06/aa; Fecha desconocida=01/01/01
Tratamiento primario	Numérico	3	1er dígito (tratamiento pre-op): 0=No; 1=Radioterapia; 2=Inducción quimioterapia; 3=Radioterapia + inducción quimioterapia; 9=Desconocido; 2º dígito (cirugía): 1=Amputación; 2=Excisión; 3=Solo biopsia; 9=Desconocido; 3er dígito (tratamiento post-op): 0=No radioterapia; 1=Radioterapia; 2=Desconocido
Tamaño del tumor	Numérico	2	Indique el tamaño en centímetros del tumor de mayor dimensión; Desconocido=99
Excluido	Numérico	1	0=Incluido en el análisis; 1=Excluido del análisis; 9=Desconocido
Razon de Exclusión	Carácter	15	Indique brevemente la razón de exclusión o dé un código numérico y dé una explicación de su significado

**11a.18 Apéndice D2: Ejemplo de un formulario para el suministro de datos en soporte de papel**

Revisión de la Colaboración en Cáncer Colorectal (CCC) sobre mortalidad en ensayos aleatorizados de tratamiento de cáncer colorectal resecable: proporcione los datos CONFIDENCIALES para todo paciente aleatorizado (INCLUYENDO cualquier paciente ineligible, que haya abandonado el estudio, sea no evaluable, perdido o se desvíe del protocolo).

Nombre del investigador del grupo investigador:

Hoja de datos No.:

Nombre del ensayo:

Clasificación del estadio usada: Dukes:  Astler-Coller:  TNM:  Otra:  (por favor, especifíquela)

Grupo de tratamiento 1 =  ; Gr. tto. 2 =  ; Gr. tto. 3=  ; Gr. tto. 4=

Identificador	Fecha aleatorización	Grupo tto.	Fecha de cirugía	Loc. tumor	Estadio tumor	Sexo	Edad	Recurrencia	Fecha aprox. 1ª recur.	Loc. Recur.	Exitus / otros	Fecha exitus / último seguimiento	Causa exitus (no recur.)
---------------	----------------------	------------	------------------	------------	---------------	------	------	-------------	------------------------	-------------	----------------	-----------------------------------	--------------------------

		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		


Deje casillas en blanco cuando no corresponda o los datos no estén disponibles en el formato adecuado

### **11a.9 Apéndice D3: Codificación utilizada en el formulario para el suministro de datos en soporte de papel**

#### Garantía de confidencialidad de datos:

Cualquier información suministrada en esta hoja al secretariado cc se mantendrá en estricta confidencialidad y guardada en sitio seguro.

#### Notas sobre el formato de los datos solicitados en esta hoja:

##### - Convenciones especiales de codificación:

Por favor, adjunte a este formulario una carta explicando las codificaciones especiales que haya usado (p.ej. en los datos de localización tumoral, estadio del tumor o causa de defunción), así como aquellas características específicas del estudio que usted considere relevantes.

##### - Fechas que no se conocen exactamente:

Puede dejar el DIA en blanco y escribir el mes y año (aproximado o provisional) ; o dejar en blanco el DIA y el MES, y escribir un año aproximado.

#### Información de base:

##### Identificador del paciente:

Cualquier convención que desee, para el caso de que se deba mandar correspondencia. (Si proporciona datos de dos o más estudios, intente usar un sistema que especifique tanto el estudio como el paciente.)

##### Fecha de aleatorización:

Por favor, describa TODOS los pacientes aleatorizados, incluso los perdidos, ineligibles o que abandonaron, e ignore todos aquellos pacientes no aleatorizados.

##### Grupo de tratamiento asignado:

Código del grupo de tratamiento: 1 o 2, para ensayos de 2 grupos, o un rango más amplio para ensayos con más brazos, tal como usted haya definido al principio de este formulario. N.B: aún en el caso de que el tratamiento realmente administrado sea muy diferente (¡incluso opuesto!), nos interesa la asignación original de tratamiento. (Para los pacientes erróneamente incluidos más de una vez en el estudio, informe sólo de la primera asignación de tratamiento.)

##### Fecha de cirugía:

Ver la nota anterior al respecto de fechas aproximadas.

##### Localización del tumor:

0 = Inespecífico; 1 = Colon; 2 = Recto; 3 = Colon y recto. Si prefiere utilizar su propia clasificación de localización tumoral (p.ej.. para codificar los tumores sigmoides aparte) hágalo con toda libertad, y descríbanos su clasificación.

##### Estadio del tumor:

Use su propia clasificación y descríbanosla, o use la clasificación de Dukes (A = Lesión restringida a *muscularis propria*; B = Lesión extendida a través de la *muscularis propria* con ganglios negativos; C = Ganglios positivos), o cualquier otro sistema estándar (p.ej.. modificación de Astler-Coller, TNM etc). Códigos adicionales: D = Metástasis; X = tumor benigno (eg adenoma); Y = Enfermedad inoperable.

Sexo:

1 = Hombre; 2 = Mujer.

Edad al ingreso:

Edad en la aleatorización.

Datos de seguimiento:

¿Alguna recurrencia?:

1 = Ninguna conocida; 2 = Alguna recurrencia (local o distante o ambas).

Fecha aproximada de la 1ª recurrencia:

Dé la mejor estimación disponible: ver la nota anterior al respecto de fechas aproximadas.

Localización de la 1ª recurrencia:

0 = Desconocida; 1 = Solamente local; 2 = Local y distal; 3 = Solamente distal.

Defunción/otros:

1 = Vivo; 2 = Difunto; 3 = Perdido a pesar de reiterados intentos de contacto, pero vivo en el último seguimiento.

Fecha de defunción/último seguimiento:

Fecha de defunción, o última fecha conocida en que el paciente estaba vivo, determinada de forma lo más precisa posible: ver la nota anterior al respecto de fechas aproximadas.

Causa de defunción:

Si el paciente murió sin recurrencia detectada, detalle la causa subyacente de defunción. Escriba la causa en formato texto, usando códigos ICD o use su propia clasificación y descríbanosla.

**11a.20 Apéndice D4: Ejemplo de instrucciones para crear un archivo en formato electrónico**

MACH-NC

Meta-análisis de Quimioterapia en Cáncer de Cabeza y Cuello

<b>Variable</b>	<b>Columna</b>	
Identificador Paciente	2-11	10 caracteres
Fecha de nacimiento	13-18	dd/mm/aa, 999999=Desconocido
o Edad	17-18	2 dígitos (13-16 espacios) 99=Desconocido
Sexo	20	1=Hombre, 2=Mujer, 9=Desconocido
Localización tumor primario	22	1=Cavidad oral, 2=Orofaringe, 3=Nasofaringe, 4=Laringe, 5=Hipofaringe, 6=Ganglio cervical sin primario, 7=Otros, 9=Desconocido
T	24	O=TO, X=TX, S=Tis, 1=T1, 2=T2, 3=N3, 9=Desconocido
N	25	O=NO, X=NX, 1=N1, 2=N2, 3=N3, 9=Desconocido
M	26	O=MO, 1=M1, 9=Desconocido
o Estadio	26	1 dígito (24-25 espacios), 9=Desconocido
(El objetivo de las próximas cuatro preguntas es identificar las características del paciente en el momento de la aleatorización)		
Recurrencia	28	0=No, 1=Sí
Segundo tumor primario	30	0=No, 1=Sí
Células escamosas	32	0=No, 1=Sí
Histología, si no es de células escamosas	34-45	12 caracteres (espacios en blanco si es de células escamosas)
Tratamiento asignado	47	1=No quimioterapia, 2= Quimioterapia
Fecha aleatorización	49-54	dd/mm/aa, 999999=Desconocido
Recibió uno o más ciclos de quimioterapia	56	0=No, 1=Sí, 9=Desconocido
Fecha de último seguimiento	58-63	dd/mm/aa, 999999=Desconocido
Estado vital	65	0=Vivo, 1=Muerto
Muerte relacionada con el tratamiento	67	0=No, 1=Sí
Respuesta completa al fin del tratamiento (incluyendo tratamiento de rescate)	69	0=No, 1=Sí (dato para el cálculo de la supervivencia libre de enfermedad)
Recurrencia del segundo tumor primario	71	0=No, 1=Sí (sólo para los pacientes con respuesta completa)
Fecha del primer evento	73-78	dd/mm/aa, 999999=Desconocido
Primer evento	80	1=Locoregional, 2=Metástasis, 3=Locoregional + metástasis, 4=Segundo tumor primario sin recurrencia, 9=Desconocido
Excluido del análisis	82	0=No, 1=Sí
Razones de exclusión	84-95	12 caracteres

## **11a.21 Apéndice E: Fuentes de datos de mortalidad de pacientes individuales**

Escocia  
Departmental Record Officer  
General Register Office for Scotland  
New Register House  
Edinburgh EH1 3YT

Estados Unidos  
National Death Index  
Division of Vital Statistics  
National Centre for Health Statistics  
6525 Belcrest Road  
Hyattsville, MD 20782  
USA

Francia  
INSEE  
Département de Démographie  
Division Répertoire et Mouvement de la Population  
18, Bd Adolphe Pinard  
75675 PARIS  
Cedex 14

Service d'information sur les causes médicale de décès  
INSERM SC8  
55, Chemin de Rorde  
BP 34  
78100 LE VESINET

Inglaterra y País de Gales  
The Chief Medical Statistician(Dept MR)Health Statistics  
OPCS  
St Catherine House  
10 Kingsway  
London WC2B 6JP

Irlanda del Norte  
The Central Services Agency  
27 Adelaide Street  
Belfast BT2 8SH

Isla de Man  
Isle of Man Health Services Board  
Registration Department  
Markwell House  
Market Street  
Douglas / Isle of Man

Noruega  
Statistisk Sentralbyrå  
Skippergt. 15  
PB 8131 Dep  
N-0033 Oslo  
Norway

## **11a.22 Apéndice F: Programa de investigación propuesto por el Grupo Cochrane de Trabajo en Meta-análisis con Datos de Pacientes Individuales**

Aunque algunos aspectos de los meta-análisis DPI no se pueden realizar de ninguna otra manera, por ejemplo los análisis 'tiempo al evento', estos proyectos son especialmente caros en tiempo y recursos. Es por tanto muy importante que se busque y publique evidencia empírica adicional sobre la utilidad de las diferentes técnicas implicadas en la realización de revisiones de este tipo.

### **A. Investigación referente a los meta-análisis basados en datos de pacientes individuales**

1. Comparación de los datos de pacientes individuales con los datos en forma agregada proporcionados por los investigadores: Al menos dos meta-análisis basados en datos de pacientes individuales se han realizado después de obtener datos agregados del mismo conjunto de ensayos. Estos estudios tratan de la enfermedad de Hodgkin y del tratamiento antiplaquetario

2. Comparación de los datos de pacientes individuales con los datos publicados: Este estudio se ha hecho en relación al tratamiento basado en cisplatino para el cáncer ovárico, pero la mayoría de los meta-análisis con pacientes individuales podrían reproducir estos análisis. Esto permitiría que la evidencia se extendiera a otras áreas de enfermedades y terapias.

3. Comparación de los datos de pacientes individuales, una vez comprobados a fondo, con los datos de pacientes individuales proporcionados inicialmente: Hay diferentes niveles de comprobación de los datos - desde la determinación de las variables con datos inconsistentes o no informados, y la petición de los valores que faltan, al estudio de la integridad de la aleatorización y procedimientos de seguimiento. La comprobación detallada de los datos consume mucho tiempo y recursos y puede retrasar la publicación de los resultados del meta-análisis, por lo que sería útil disponer de evidencia empírica sobre el valor de la comprobación de datos.

4. Comparación de la calidad de los ensayos determinada a partir de los datos de pacientes individuales con la calidad determinada a partir del informe publicado: ¿Los datos de pacientes individuales revelan problemas en la aleatorización o procedimientos de seguimiento que no se mencionaran en el informe publicado?

### **B Investigación referente a todos los tipos de meta-análisis y a ECA (Ensayos Clínicos Aleatorizados)**

5. Método de aleatorización: Se podrían efectuar análisis de sensibilidad según el método de aleatorización (p.ej. sobre sellado, ordenador central, fecha de nacimiento "cegada") de los ECA. También se podría investigar el efecto de la estratificación, la minimización y el tamaño de los bloques.

6. Tamaño de los ECA: El tamaño de los ECA puede ser un factor a estudiar mediante análisis de sensibilidad. También sería posible estudiar si existen diferencias importantes en los resultados de estudios multicéntricos respecto a los resultados de estudios unicéntricos.

7. Cronología de los ECA: Otro análisis de sensibilidad que sería interesante realizar sería el estudio de los ECA según su lugar en el tiempo -quizás los ECA más antiguos tienen resultados más extremos. El lugar en el tiempo de un ECA se puede definir de varias maneras (fecha de inicio del estudio, fecha de finalización, fecha de publicación)

y ordenando por estos criterios se podrían hacer meta-análisis acumulativos. También se podrían hacer análisis de sensibilidad distinguiendo los ECA publicados antes de la aparición de una revisión sistemática y los ECA publicados posteriormente.

8. Modo de publicación: La difusión de los ECA como originales, resúmenes o no publicados también puede ser sujeta a análisis de sensibilidad. Otros temas de estudio pueden ser la existencia de diferencias entre ECA publicados en revistas indexadas en bases de datos de literatura médica o en otras revistas; entre ECA que se pueden localizar o no en las bases de datos mediante una estrategia de búsqueda simple; entre ECA publicados o no en las principales revistas identificadas en las bases de datos; y entre ECA publicados en diferentes lenguas.

9. Tiempo de publicación: Se podría estudiar la variabilidad en el tiempo de publicación de ensayos según sus resultados, con un énfasis especial en ver si un seguimiento más largo puede provocar cambios en los resultados.

10. Publicaciones repetidas: Un ECA puede estar publicado varias veces y a menudo es difícil reconocer qué publicaciones corresponden a un mismo ensayo, por lo que éste puede estar incluido más de una vez en el meta-análisis. Una hipótesis a investigar es que los ensayos positivos tienen más probabilidades de ser publicados repetidamente.

11. Destino de los ECA publicados como resúmenes: Se podrían realizar análisis de sensibilidad estudiando los ECA que se publicaron como resúmenes, distinguiendo aquellos que posteriormente se publicaron como originales de los que no lo fueron.

12. Sesgo de citación: Un tema en el que profundizar es si los ECA incluidos en el meta-análisis citan selectivamente otros ECA con resultados similares. También se podría investigar (mediante el The Science Citation Index) qué publicaciones de ECA son más citadas, y ver si sus resultados son representativos de la conclusión global del meta-análisis, o son un valor extremo.

13. Fuente de financiación del ensayo: Se podría estudiar la fuente de financiación de los ECA (p.ej. compañía farmacéutica, gobierno, organización sin ánimo de lucro, local) mediante análisis de sensibilidad.

### 11a.23 Agradecimientos

Damos nuestro agradecimiento al Centro Cochrane del Reino Unido, en particular a Iain Chalmers por sugerir el Workshop de Oxford y a Caroline Caldicott por su ayuda en la organización del mismo. También agradecemos a Linda Baulk la edición de este manuscrito.

### 11a.24 Referencias

1. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of healthcare. *Ann N Y Acad Sci* 1993; **703**: 156-65.
2. Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993; **341**: 418-22.
3. Pignon JP, Arriagada R. Meta-analysis. *Lancet* 1993; **341**: 964-5.
4. Pignon JP, Ducreux M, Rougier P. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 877-9.
5. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identification of relevant studies for systematic review. *Br Med J* 1994; **309**: 1286-91.
6. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan et. Should unpublished data be included in meta-analyses. *JAMA* 1993; **269**: 2749-53.
7. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. *JAMA* 1992; **267**: 374-8.
8. Dickersin K, Min YI. NIH Clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials* (serial online) 1993. Doc No 50.
9. Easterbrook PJ, Berlin JE, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical trials. *Lancet* 1991; **337**: 865-72.
10. Dickersin K. Keeping posted. Why register clinical trials? - Revisited. *Cont Clin Trials* 1992; **13**: 170-7.
11. Easterbrook PJ. Directory of registries of clinical trials. *Stats in Med* 1992; **11**: 345-423.
12. Clarke MJ, Stewart LA. Obtaining data from randomised controlled trials: how much do we need in order to perform reliable and informative meta-analyses? *Br Med J* 1994; **309**: 1007-10.
13. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J* 1991; **303**: 884-93.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; **339**: 1-15, 71-85.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer: Vol 1, Worldwide evidence 1990 Oxford: Oxford University Press, 1990.

16. Haugh MC, Cornu C, Boissel JP. Long-term survival follow-up in international clinical trials 1993; **14**: 416.
17. Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. JAMA 1994; **272**: 158-62.
18. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung CM, Hayes HA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. JAMA 1994; **272**: 108-13.
19. Gotzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. Eur J Clin Pharmacol 1989; **36**: 429-32.
20. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. Br Med J 1987; **295**: 654-9.
21. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mostellar F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. JAMA 1992; **268**: 240-8. (Impact of meta-analyses).
22. Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trials results: effect on physician' willingness to prescribe. Lancet 1994; **343**: 1209-11. (Absolute versus relative difference for the report of treatment effect).

#### **APENDICE 11B. METANÁLISIS PROSPECTIVO**

Idealmente, una revisión sistemática debe definir la pregunta que va a abordar antes de la identificación de los estudios potencialmente elegibles. Sin embargo, por su propia naturaleza, estos proyectos son retrospectivos, dado que los estudios incluidos habitualmente se identifican una vez han sido completados y reportados (Pogue 1998, Zanchetti 1998). El conocimiento de los resultados por parte del revisor puede influir sobre:

- Los criterios de selección de los estudios
- La definición de la pregunta de la revisión sistemática
- Las intervenciones y los grupos de participantes evaluados
- Los resultados a ser evaluados en la revisión

En contraste, una revisión sistemática que se realiza como un metanálisis prospectivo incluye aquellos estudios que son identificados, evaluados y en los que se define su elegibilidad antes de que se conozcan sus resultados. Este es un método que se ha empleado en años recientes en enfermedad cardiovascular (Simes 1995, CTTC 1995, WHO-ISHBPL 1998) y en leucemia infantil (Shuster 1996, Valsecchi 1996) que puede ayudar a superar algunos de los problemas de las revisiones sistemáticas tradicionales, haciendo posible:

- Que las hipótesis se establezcan *a priori*, sin que haya un conocimiento de los resultados de los estudios individuales
- Que haya una aplicación prospectiva de los criterios de selección
- Que se planteen *a priori* afirmaciones acerca de los análisis que se pretende hacer, incluyendo análisis de subgrupo, antes de que se conozcan los resultados de los estudios individuales. Esto evita que se haga un potencial énfasis en ciertos subgrupos dependiendo de los datos.

Se ha conformado un Grupo de Métodos para investigar los aspectos metodológicos que rodean dichos proyectos y para ofrecer orientaciones en cuanto a su conducción. Por ejemplo, dado que no se deben incluir en un metanálisis prospectivo aquellos estudios cuyos resultados se conocen antes de tomar la decisión de incluirlos, los

MAP no siempre incluyen todos los estudios relacionados con una pregunta en particular. Se necesitan investigaciones para evaluar el impacto de esto sobre las revisiones sistemáticas.

Para registrar un MAP como una revisión Cochrane, los investigadores tienen que enviar un protocolo al Grupo Colaborador de Revisión (CRG) pertinente. El CRG toma la decisión acerca de si un MAP debe ser una revisión Cochrane. Si un CRG decide que no tiene la experiencia necesaria para definir si el protocolo cumple o no los requisitos de un MAP, los miembros del Grupo de Métodos de MAP estarán en disposición de revisar el protocolo.

## **Referencias**

**CTTC 1995.** Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. American Journal of Cardiology 1995; 75: 1130-4.

**Pogue 1998.** Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 1998; 351: 47-52.

**Shuster 1996.** Shuster JJ. Gieser PW. Meta-analysis and prospective meta-analysis in childhood leukemia clinical research. Annals of Oncology 1996; 7: 1009-14.

**Simes 1995.** Simes RJ. Prospective meta-analysis of cholesterol-lowering studies: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project and the Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. American Journal of Cardiology 1995; 76: 122C-126C.

**Valsecchi 1996.** Valsecchi MG. Masera G. A new challenge in clinical research in childhood ALL: the prospective meta-analysis strategy for intergroup collaboration. Annals of Oncology 1996 ; 7: 1005-8.

**WHO-ISHBPL 1998.** Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration . Journal of Hypertension 1998; 6: 127-37.

**Zanchetti 1998.** Zanchetti A, Mancia G. Searching for information from unreported trials--amnesty for the past and prospective meta-analyses for the future. Journal of Hypertension 1998; 16: 125.