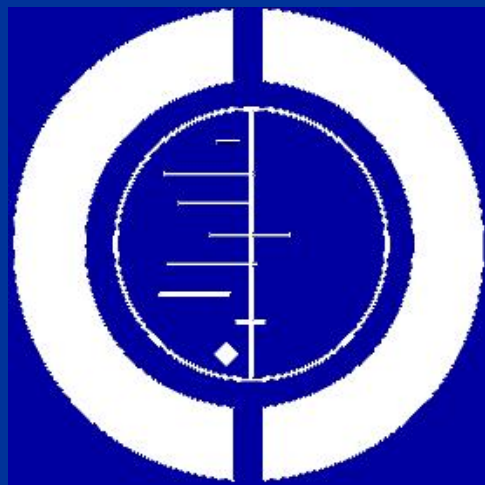
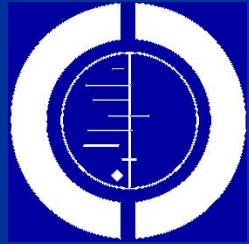


# Estadística en las Revisiones Sistemáticas



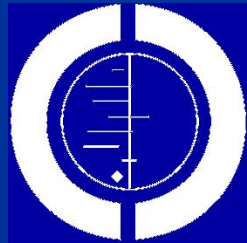
## La Colaboración Cochrane

“Preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria.”



# Esquema de la Plática

- Revisiones Sistemáticas
- La Colaboración Cochrane
- El Rol de la Estadística
  - Tipos de datos
  - Tipos de estudios
  - Combinando estudios
  - Sesgo
- Referencias

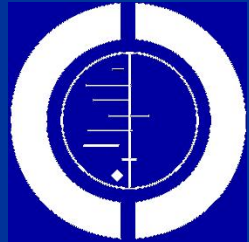


# ¡Demasiada información!

La abundancia de información no impide, pero entorpece la actualización progresiva.

## Revistas Electrónicas de Matemáticas y Estadística

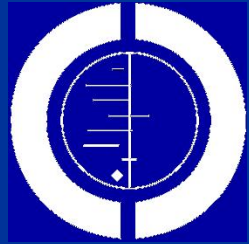
Annals of Mathematics, American Journal of Mathematics., Electronic Journal of Representation Theory, Transactions of the American Mathematical Society, Journal of the American Mathematical Society, Proceedings of the American Mathematical Society, Mathematics of Computation, Electronic Journal of Conformal Geometry and Dynamics, SIAM Journal on Applied Mathematics, SIAM Journal on Discrete Mathematics, SIAM Journal on Mathematical Analysis, SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications, SIAM Journal on Numerical Analysis, SIAM Journal on Optimization, SIAM Journal on Scientific Computing, SIAM Review, Theory of Probability and Its Applications, American Mathematical Monthly, Archiv der Mathematik, Archive for Rational Mechanics and Analysis, Commentarii Mathematici Helvetici, Communications in Mathematical Physics, Geometric and Functional Analysis, Inventiones Mathematicae, Manuscripta Mathematica, Mathematische Annalen, Mathematische Zeitschrift, Numerische Mathematik, Probability Theory and Related Fields, Selecta Mathematica, Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Physik, Annals of Applied Probability, Annals of Probability, Annals of Statistics, Annals of Mathematical Statistics, Statistical Science, Incorporated Statistician, Statistician, Journal of the Royal Statistical Society, Journal of the Royal Statistical Society, Series A, Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Journal für die reine und angewandte Mathematik, Forum Mathematicum, Biometrika, Institute of Physics journals, Association for Symbolic Logic, The Bulletin of Symbolic Logic, The Journal of Symbolic Logic, Indiana University Mathematics Journal.



## En Medicina...

Actualmente, nos encontramos frente a un escenario en el que aparecen 17.000 libros y unas 30.000 revistas biomédicas nuevas cada año, con un incremento anual de un 7%.

Para mantenerse actualizado un médico necesitaría leer en promedio 17 artículos originales cada día.



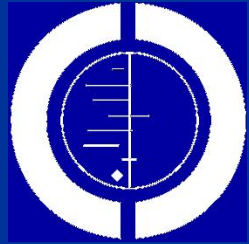
# ¿Qué es una revisión sistemática?

## revisión

Sometimiento de una cosa a un nuevo examen para corregirla, repararla o comprobar su funcionamiento y validez.

## sistemática

Método de ordenación, organización o clasificación de elementos.

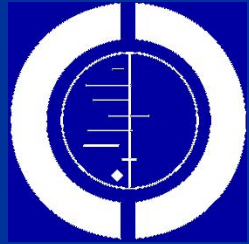


# La Colaboración Cochrane

Archie Cochrane , 1979

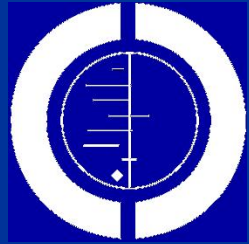
*"It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomized controlled trials."*

- Revisiones sistemáticas como la única forma de crear “Medicina Basada en la Evidencia”.
- Es imposible mantenerse al tanto de toda la información generada.
- Únicamente por medio de revisiones sistemáticas es posible llevar a cabo un análisis objetivo de la evidencia disponible.
- Su visión: crear una organización con el solo propósito de llevar a cabo revisiones sistemáticas en todas las ramas de la medicina.



# La Colaboración Cochrane

- En 1992 (Octubre) se obtuvieron los fondos para establecer en Oxford “el Centro Cochrane”.
- Seis meses después se presentó la idea de que ésta fuera una colaboración internacional en la Academia de las Ciencias en Nueva York.
- En Octubre de 1993 - en lo que sería la primera de una serie anual de coloquios – 77 personas de 11 países distintos co-fundaron la “Colaboración Cochrane”.



# La Colaboración Cochrane

## Grupos Colaboradores de Revisión (48)

encargados de preparar y actualizar las revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria.

## Grupos de Metodos (11)

encargados de desarrollar los métodos y aconsejar sobre cómo mejorar la validez y la precisión de las revisiones sistemáticas.

## Ambitos y Red de Consumidores (10 + 1)

se ocupan de otras dimensiones sanitarias más allá de los problemas de salud.

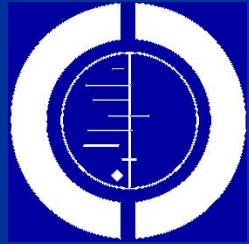
## Centros Cochrane (14)

responsables de ayudar a coordinar y dar respaldo a los miembros de la Colaboración en áreas tales como formación, así como promover los objetivos de la Colaboración en su ámbito geográfico específico.



# Centros Cochrane

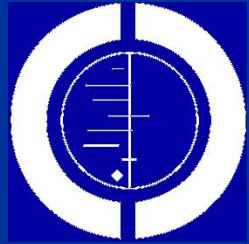




# La Colaboración Cochrane

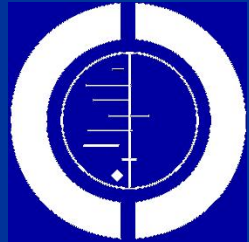
## Diez Principios

- Colaboración
- Basada en el entusiasmo de individuos.
- Evitar duplicación
- Minimizar sesgo
- Mantenerse al día
- Buscar relevancia
- Promover la accesibilidad
- Asegurar calidad
- Continuidad
- Permitir una amplia participación



# El Rol de la Estadística

- ¿Qué medir? (discretos, continuos)
- ¿ Cómo medirlo? (riesgos vs. momios)  
(medias vs. medianas)
- ¿ Cuáles datos son confiables?  
(ensayos clínicos, observacionales)
- ¿ Cuándo y cómo estimar un parámetro común?  
(meta-análisis, heterogeneidad)
- ¿ Cómo detectar fuentes de sesgo?  
(por revisión y por estudio)



# Datos Binarios

Ejemplo [Carpio 1994 (Ecuador)] : Ataques epilépticos por neurocisticercosis - con tratamiento - 43 de 111 personas.

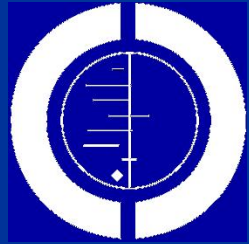
$$\text{Riesgo} = \frac{\# \text{ éxitos}}{\# \text{ eventos}}$$

$$\text{Momios} = \frac{\# \text{ éxitos}}{\# \text{ fracasos}}$$

$$\text{Riesgo de caer} = 43/111 = 0.39 = 39\%$$

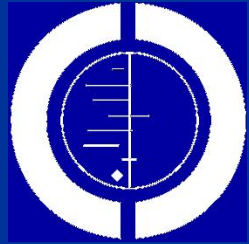
$$\text{Momios de caer} = 43/68 = 0.63$$

Ref: Carpio A, Santillan F, Leon P, Flores C, Hauser WA. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents?. Arch Intern Med 1995;155:1982-8.



# Nos interesa hacer comparaciones

- Tratamiento (Abendazole y Praziquantel)
  - 43 personas sin ataques de un total de 111
  - Posibilidad de tener un ataque (bajo tratamiento)  
riesgo =  $43/111 = 0.39$ ;                      momios =  $43/68 = 0.63$
- Controles
  - 9 personas con ataques de un total de 27
  - Posibilidad de tener un ataque (sin tratamiento)  
riesgo =  $9/27 = 0.33$ ;                      momios =  $9/18 = 0.5$



# Posibles Comparaciones

Diferencia en el Riesgo:

$$DR = 0.39 - 0.33 = 0.06$$

Riesgo Relativo:

$$RR = 0.39 / 0.33 = 1.18$$

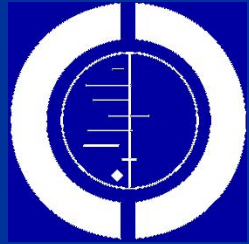
Razon de Momios:

$$RM = 0.63 / 0.5 = 1.26$$

Medida Resumen: Se necesitan tratar

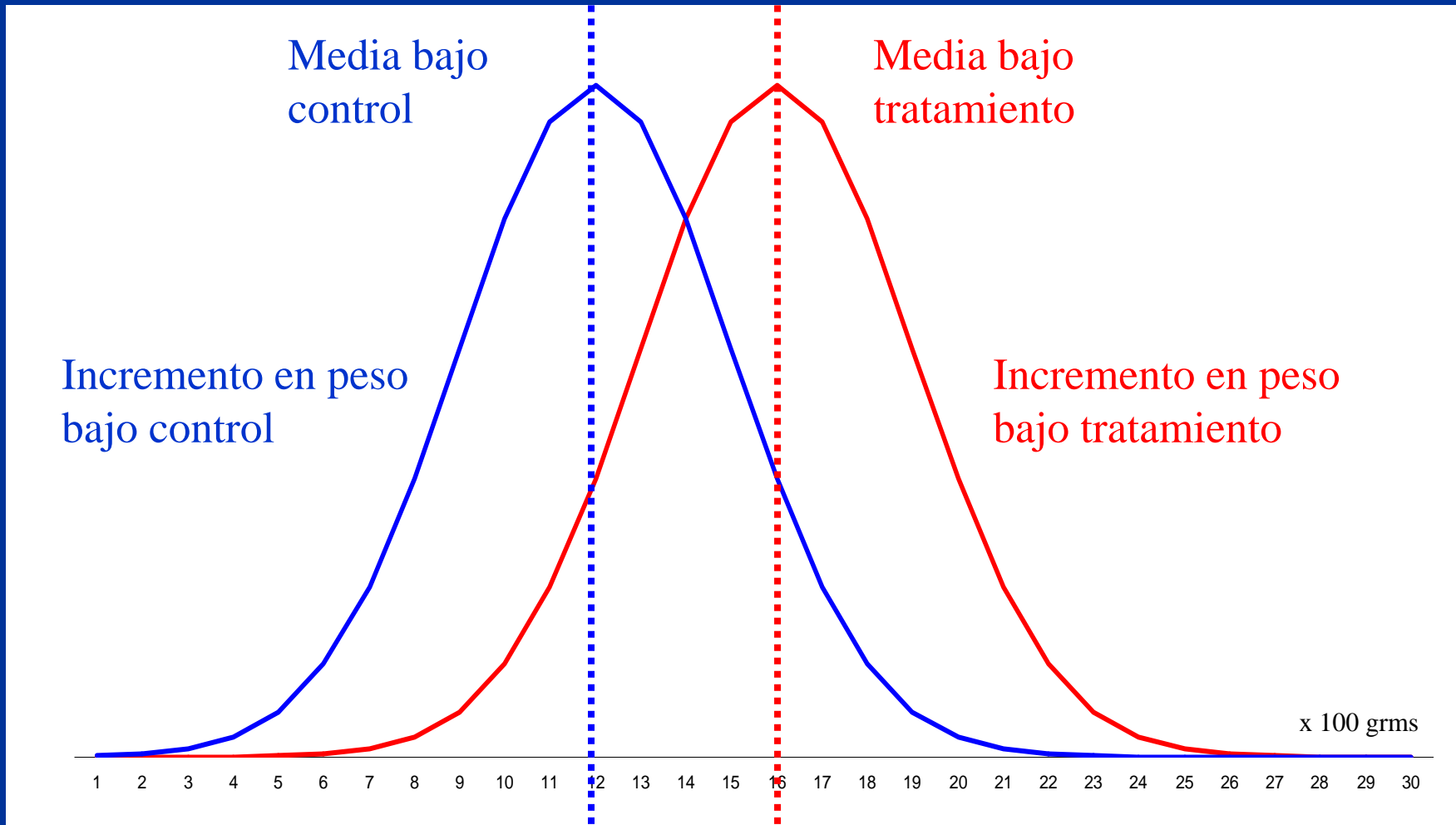
$$NNT^* = 1/DR = 16.7$$

\* Number needed to treat



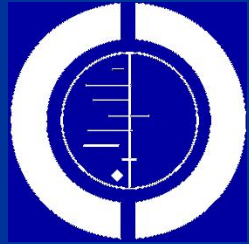
# Datos Continuos

- En general consideramos un dato continuo si en teoría es posible que tome cualquier valor dentro de un intervalo.
- Para este tipo de datos usualmente se reporta una medida de localización y de dispersión.
- Estas medidas pueden ser :
  - medias y varianzas, desviaciones estandar, errores estandar o intervalos de confianza.
  - medianas e intervalos para las medianas o amplitudes intercuartílicas.
- En caso de tener medias es común asumir normalidad de los datos.



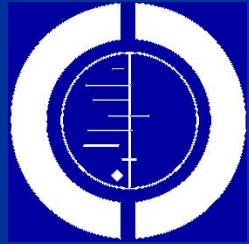
Diferencia entre medias = - 4 unidades





# Problemas en la práctica

- Efectos de restricciones en la selección de los individuos y por lo mismo en el resultado final.
- Distribuciones sesgadas.
- No todos los estudios reportan las mismas estadísticas.
- No todos los estudios tienen las mismas escalas (estandarización).
- Incluso cuando se tienen las mismas escalas algunos reportan medidas finales y otros diferencias (absolutas o proporciones).
- Análisis dentro de estudios no son siempre adecuados (estudios cruzados analizados como paralelos).
- ¿Cómo saber cuando un efecto es clínicamente importante?



# Tipos de Evidencia

## Jerarquías

A.1 Varios ensayos clínicos (ciegos) en diversas partes del mundo.

A.2 Uno o más ensayos clínicos con muestras grandes.

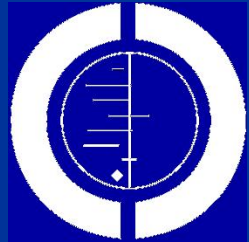
B.1 Uno o más estudios de cohorte.

B.2 Uno o más estudios de casos y controles.

B.3 Un experimento sin controles.

C. Comité de expertos dan su opinión sobre el tema.

D. Experiencia personal.



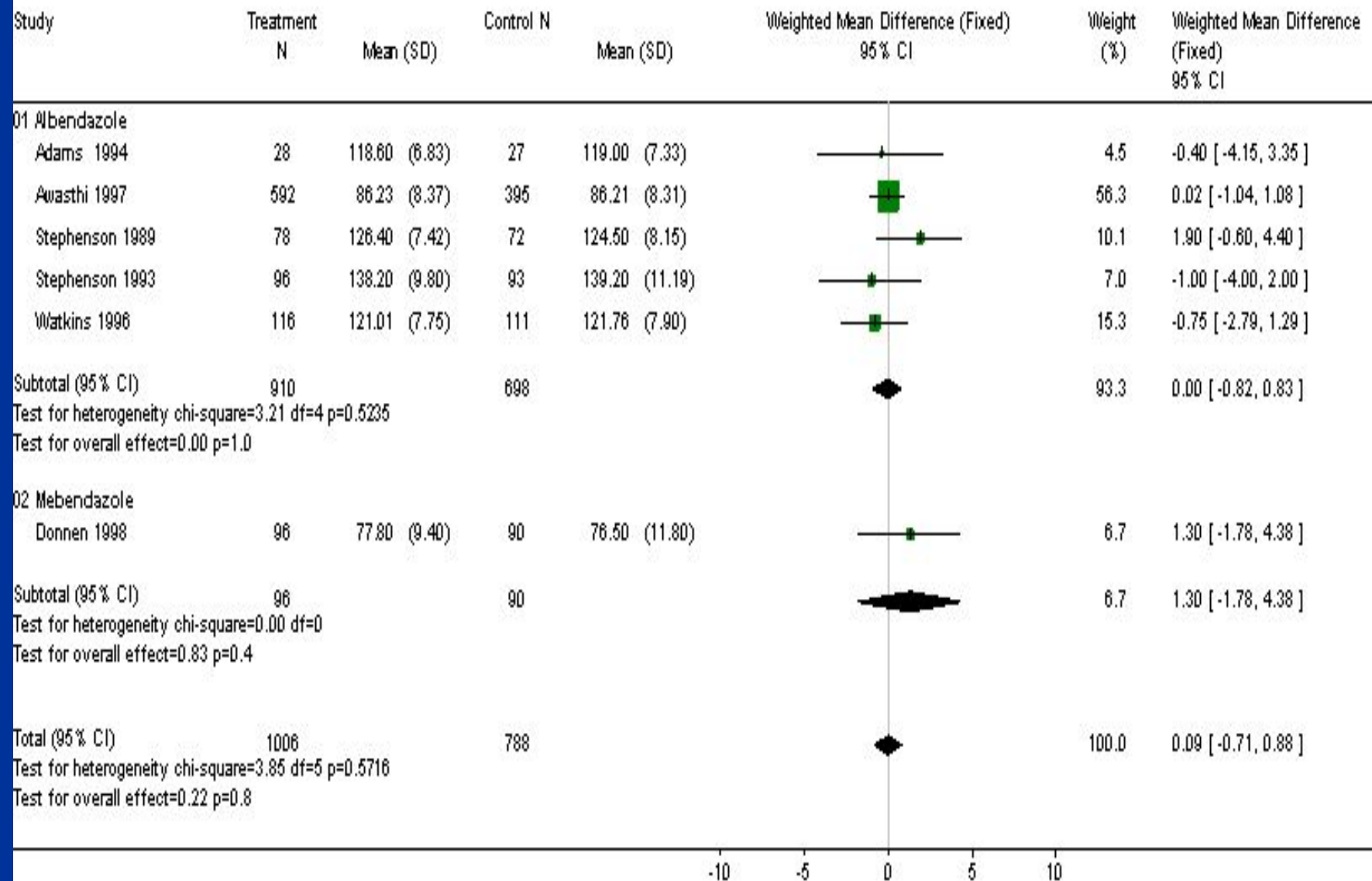
# Meta Análisis

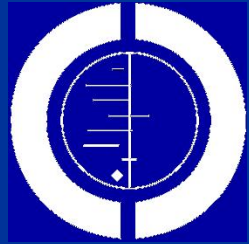
- ¿Qué es el Meta-Análisis?
  - Una forma de calcular un promedio o “efecto común” .
  - Mejora la precisión del estimador al usar todos los datos disponibles.
- ¿Cuándo es posible llevarlo a cabo?
  - Cuando más de un estudio ha calculado un efecto.
  - Cuando no hay diferencias en las características de los estudios que afecten los resultados.
  - Cuando los resultados fueron obtenidos a partir de medidas similares.
  - Cuando se puede tener acceso a los datos (cuidado si solo se reportan parte de los datos).

Review: Anthelmintic drugs for treating worms in children: effects on growth and cognitive performance

Comparison: 01 Single dose vs placebo

Outcome: 03 Mean height (cm) post-treatment





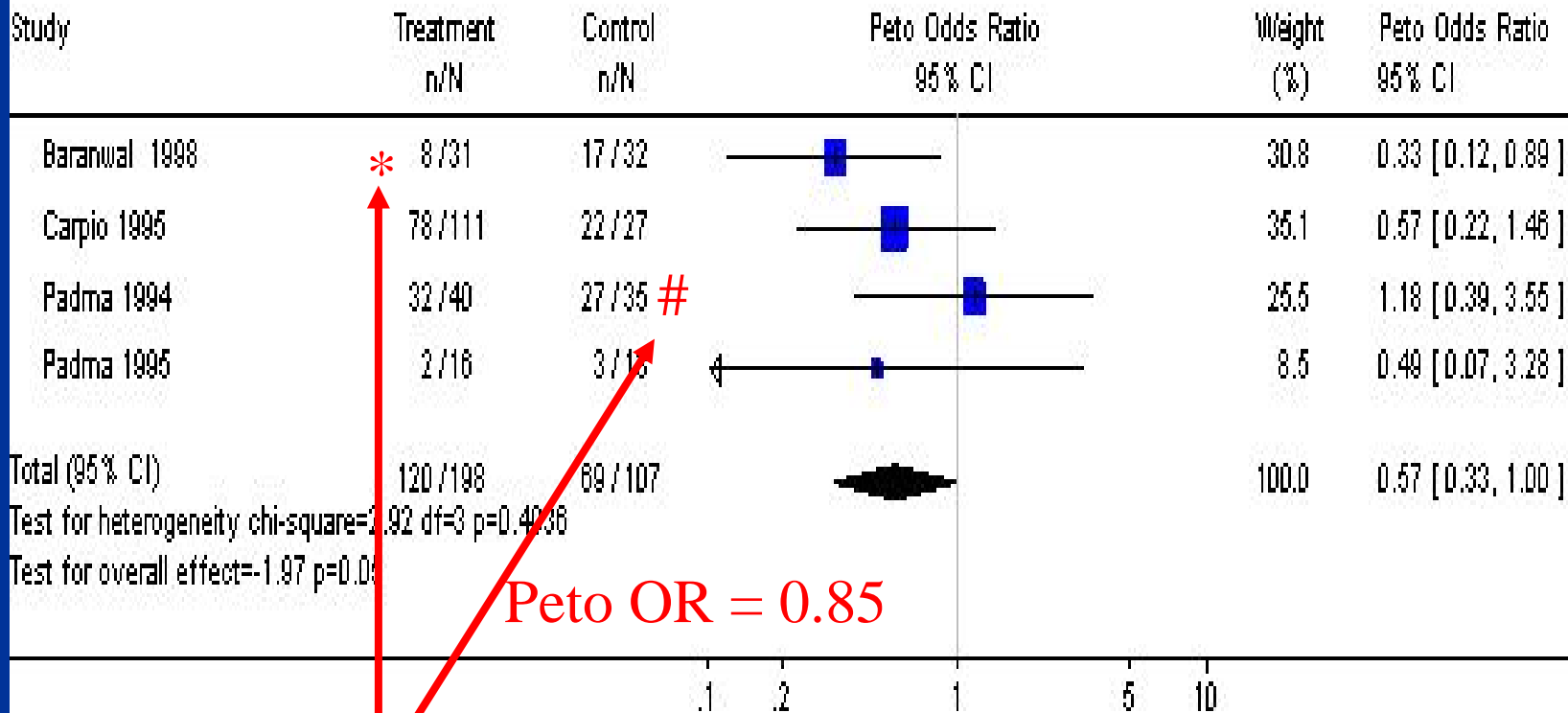
## ¿Cómo combinar los datos?

- Es necesario utilizar cada uno de los estudios por separado y combinarlos utilizando sumas ponderadas.
- Solo sumar Casos y Controles
  - Rompe la aleatorización
  - En caso de que los estudios no estén balanceados produce sesgo.

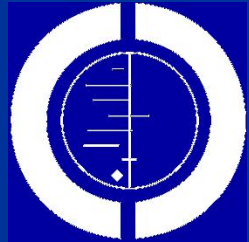
Review: Drugs for treating neurocysticercosis (tapeworm infection of the brain)

Comparison: 01 Cysticidal therapy versus placebo

Outcome: 01 cyst persistence (< 6 months)

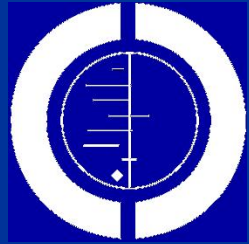


- De hecho estamos comparando grupos de distintos estudios directamente. (rompe la aleatorización)
- No hay balance en los estudios lo cual provoca sesgo (Carpio 56% vs 25% con alta persistencia).



# Combinando datos

- Razones (binarios)
  - Mantel-Haenszel
  - Peto
  - DerSimonian-Laird
- Otros
  - Generalización del Método del Inverso de la varianza (GIV)
- Métodos Bayesianos parecen una solución natural al problema de combinar evidencia estadística. Sin embargo éstos requieren de un conocimiento más profundo de las herramientas estadísticas por parte del usuario y por lo mismo han tenido poco uso en el área.



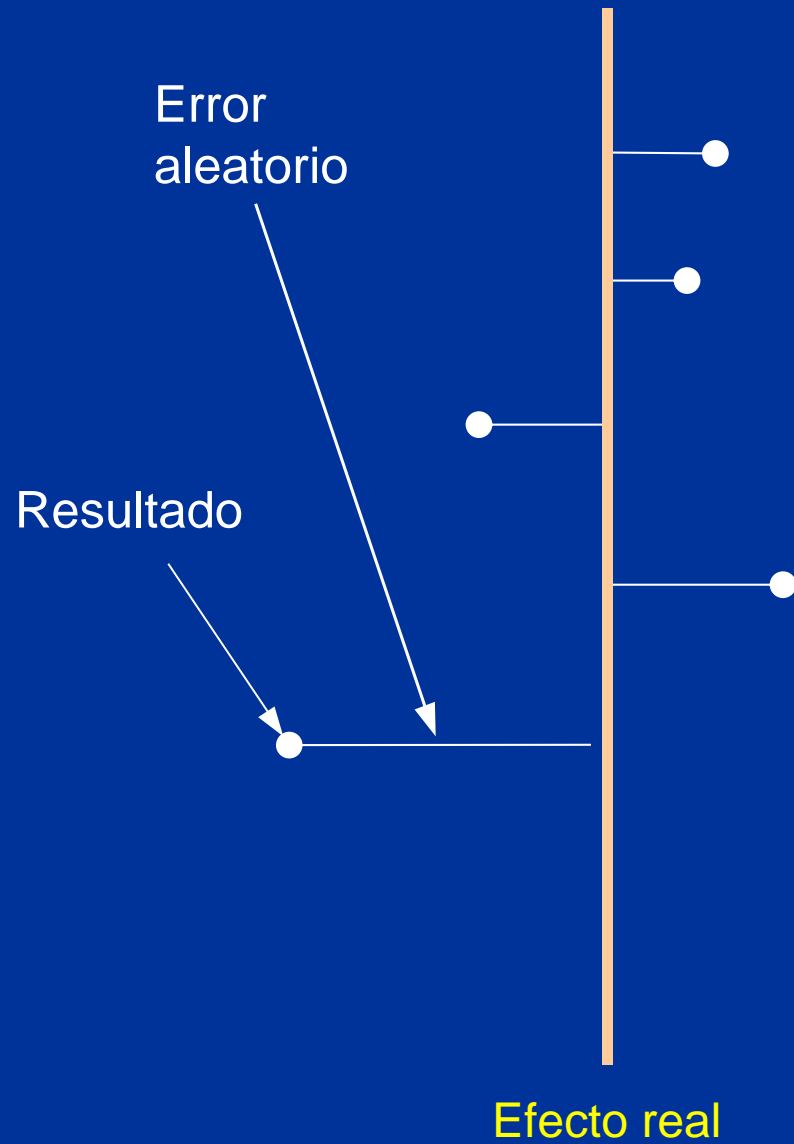
# Heterogeneidad

Excesiva variación en los resultados de los estudio, no es posible explicarla como parte de un proceso aleatorio.

- **Posibles Causas**
  - **Clínica:** Variación en participantes, intervenciones y resultados.
  - **Metodológica:** Variación en métodos usados en los estudios por ejemplo: calidad de la aleatorización.

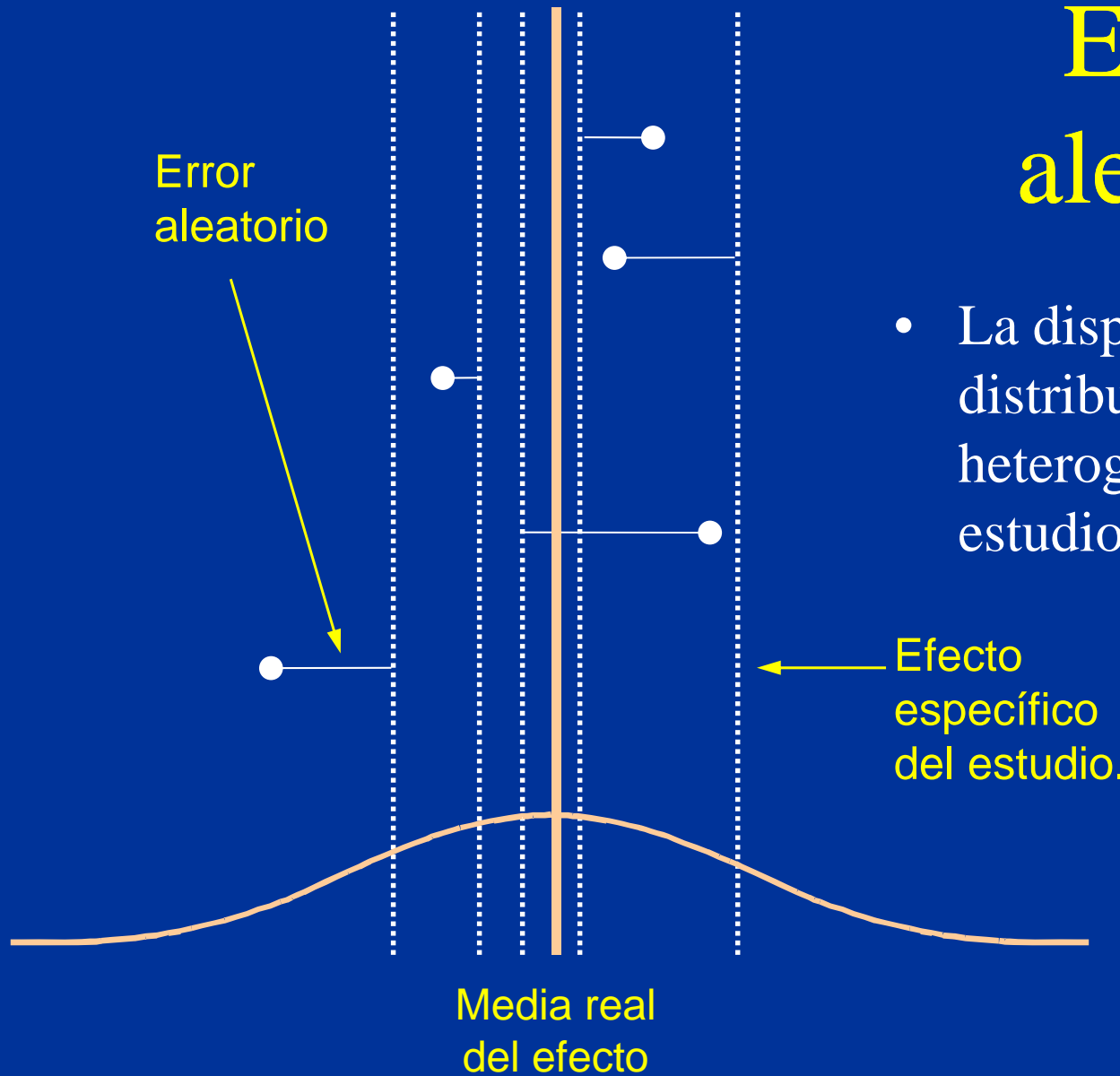


# Efectos fijos



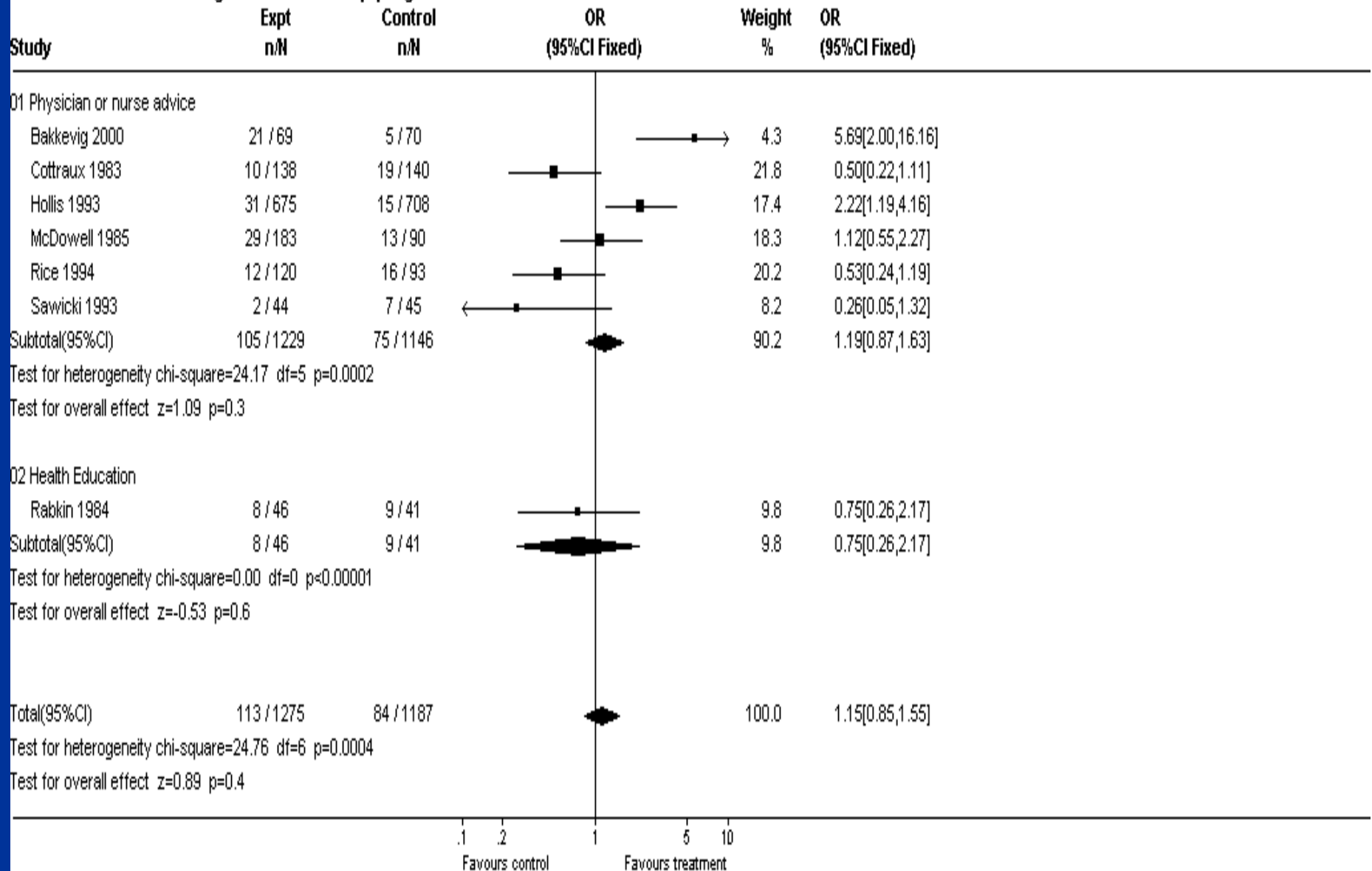
# Efectos aleatorios

- La dispersión de la curva de distribución refleja la heterogeneidad entre los estudios.



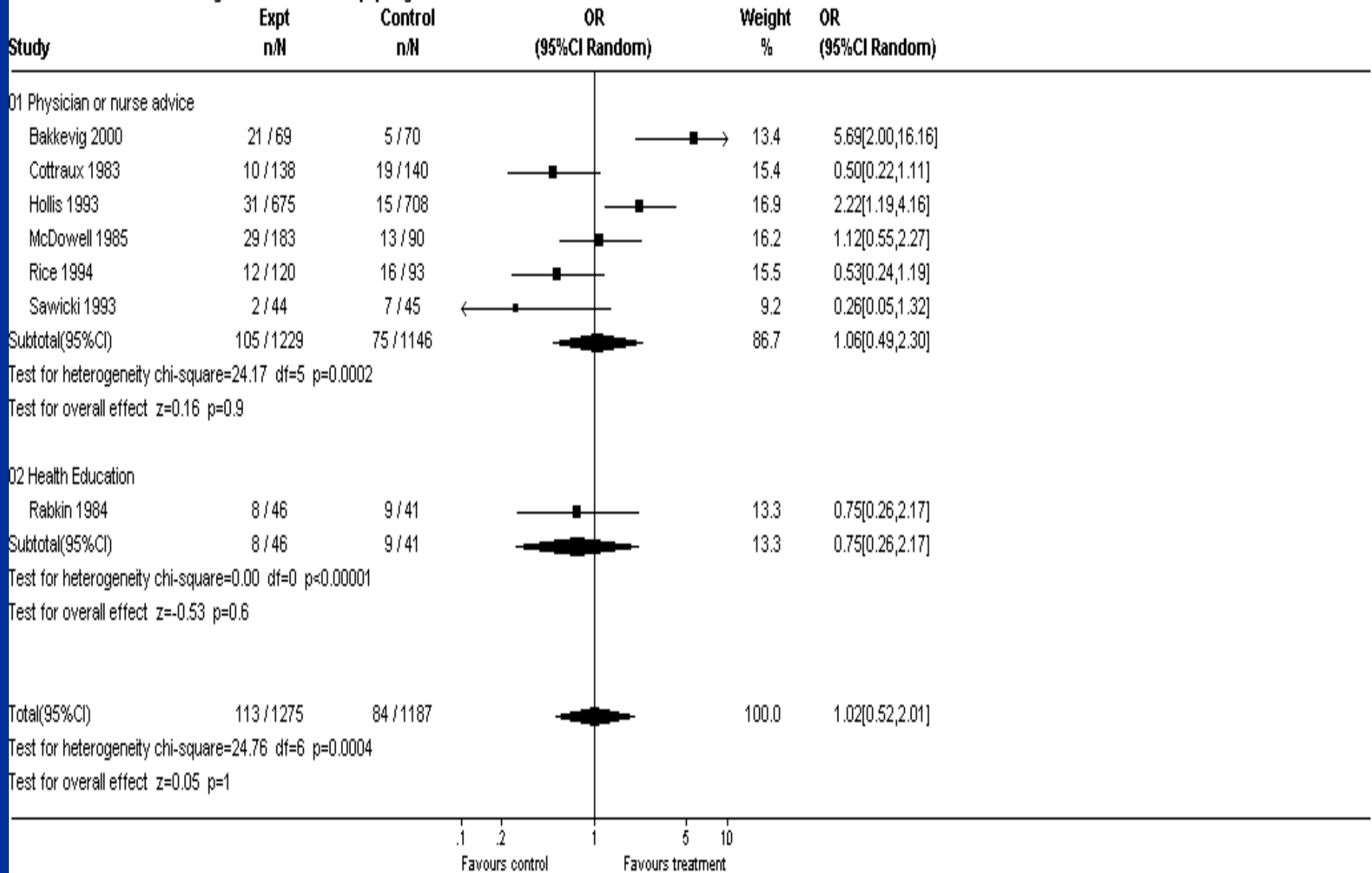
Comparison: 01 Group format behavioural programmes vs Other format

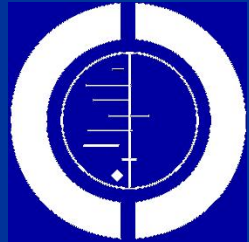
Outcome: 03 Smoking cessation. Group programme vs Other treatment



Comparison: 01 Group format behavioural programmes vs Other format

Outcome: 03 Smoking cessation. Group programme vs Other treatment





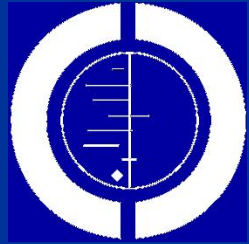
# ¿Cómo detectarla?

## Estadística Q ( $\chi^2$ ) :

- Sigue una distribución Ji cuadrada con k-1 grados de libertad
- (k = número de estudios).
- Mide la cantidad de variación en un conjunto de experimentos y la probabilidad de que ésta haya sido generada aleatoriamente.
- Pero, tiene poco poder (conservadora cuando k es pequeña).

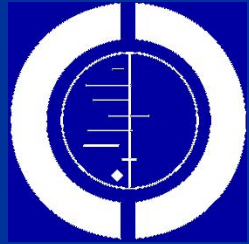
## Estadística I<sup>2</sup> :

- $I^2 = 100\% \times (Q - [k-1])/Q$
- La proporción de la variación asociada a la heterogeneidad y no al azar.



# Análisis de Subgrupos

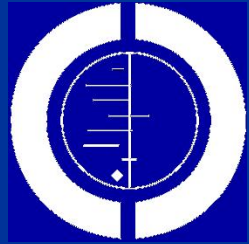
- En ocasiones estos se llevan a cabo si se sabe que hay heterogeneidad dentro de un conjunto de estudios debido a diferencias metodológicas entre ellos.
- Sin embargo es primordial especificar el tipo de análisis de subgrupos que se llevará a cabo antes de recabar la información o se puede llegar a conclusiones sesgadas.
- Otra opción es llevar a cabo Meta-Regresión



# Tipos de Sesgo

## Dentro de un Ensayo Clínico

- (1) De selección: diferencias sistemáticas en la comparación de grupos. Resuelto si existe una aleatorización adecuada.
- (2) Sesgo de realización: Problemas en la implementación de la intervención. Posibles causas: la contaminación del grupo control, falla en el proceso de análisis.
- (3) Sesgo de desgaste: Diferencias sistemáticas en el abandono del ensayo dentro de los grupos.
- (4) Sesgo de detección: Si no fue un ensayo ciego.



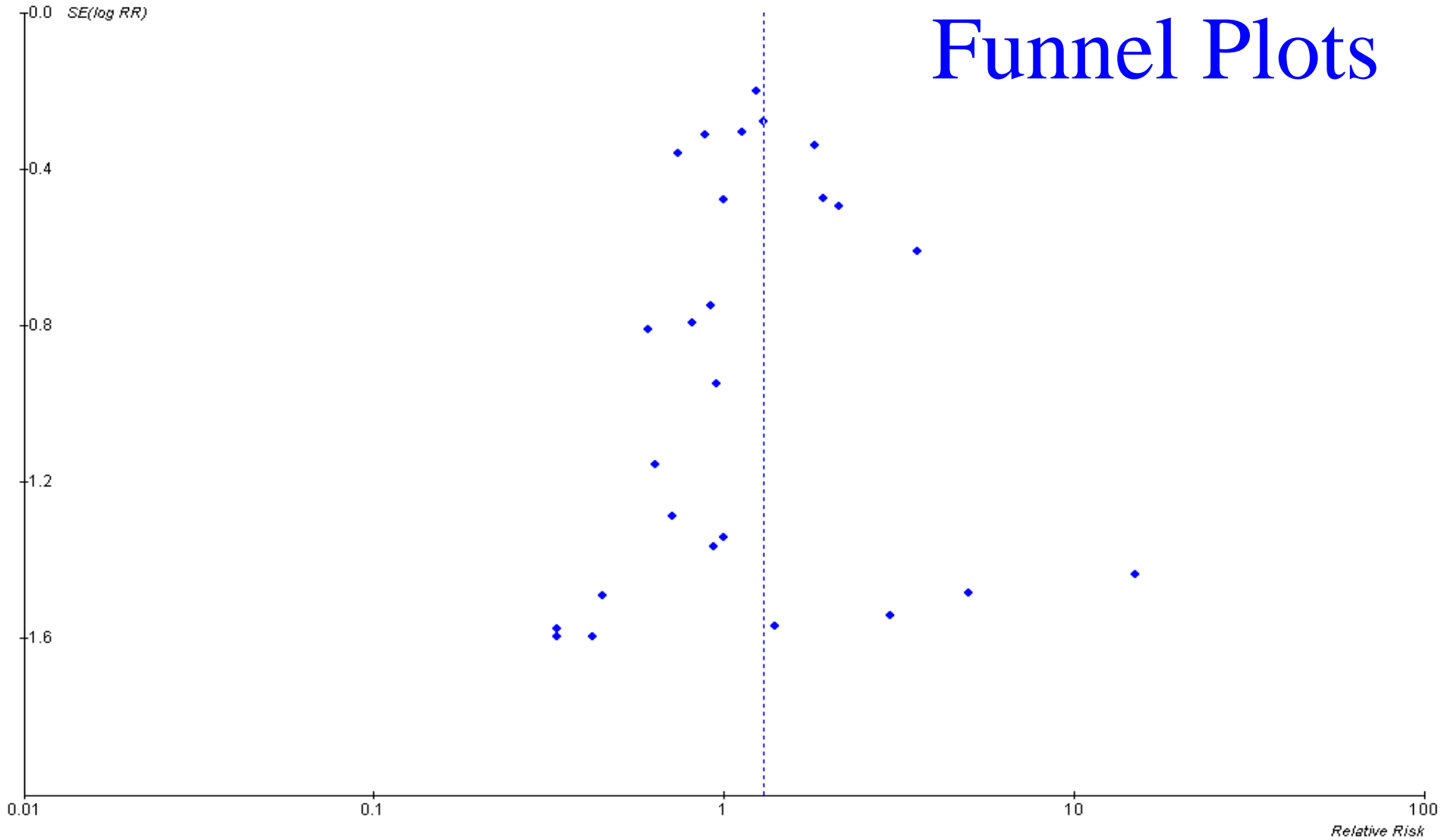
# Tipos de Sesgo

- Dentro de una Revisión (No) Sistemática: resultados “positivos” estadísticamente significativos son más probables de ser :
  - Publicados: **Sesgo de publicación**
  - Publicados rápidamente: **Sesgo de retraso en el tiempo**
  - Publicados en Inglés: **Sesgo de lenguaje**
  - Publicado más de una ocasión:  
**Sesgo de publicación múltiple**
  - Citado: **Sesgo de citación**



Review: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients  
Comparison: 01 colloid vs crystalloid (add-on colloid)

Copy window to clipboard



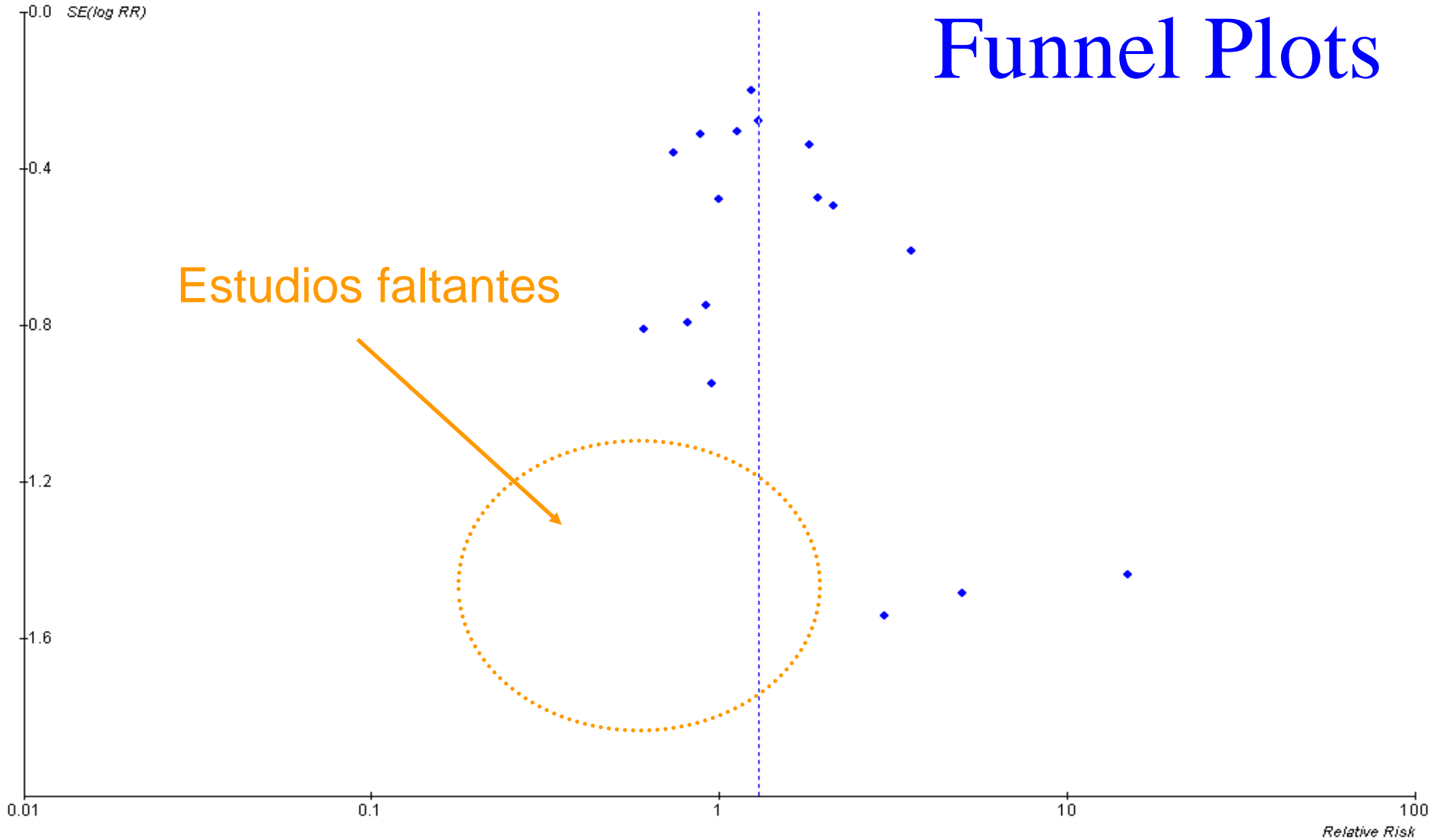
# Funnel Plots

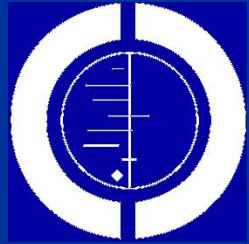
Review: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients

Comparison: 01 colloid vs crystalloid (add-on colloid)

Copy window to clipboard

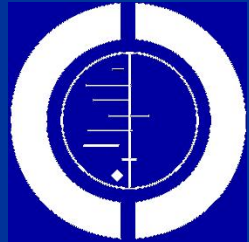
# Funnel Plots





# ¿Qué buscamos en un Funnel Plot?

- ¿Hay suficientes datos para establecer un patrón?
- ¿Este patrón parece ser simétrico?
- ¿Faltan algún tipo de estudios?
  - Al observar los ejes se pueden establecer que tipo de estudios parecen faltar, por ejemplo, precisión y efecto observado.
  - Los estudios que parecen faltar encajan con alguna explicación sobre sesgo de publicación?
- ¿Qué otras causas explican el patrón observado en los datos?
  - Considerar relaciones entre
    - Tamaño y calidad del estudio y el tamaño del efecto.
    - Participantes y el tamaño del efecto
  - Azar.



# Referencias

- Petitti D. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, New York, 2000.
- Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers Handbook 4.2.0 [updated March 2003].  
<http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Betablockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:335-371.
- DerSimonian, R. and Laird, N.M. (1986). Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*, 7: 177-188.
- Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic reviews in healthcare. Meta-analysis in context. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group, 2001.

