

REVISIONES SISTEMÁTICAS: de la teoría a la práctica

Javier González de Dios

Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Alicante
Profesor Universidad Miguel Hernández, Alicante
Comité de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (AEP)
Co-director de la plataforma de formación Continuum (AEP)



XIII Curso Internacional de Pediatría
Puebla (México), 6 de febrero 2021

Continuam...



El portal de formación de la AEP
Asociación Española de Pediatría



EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

Junio 2016
Volumen 12
Nº 2



AEP

Asociación Española de Pediatría

CPBE

Comité de Pediatría
Basada en la Evidencia



MBE, de la efectividad a la afectividad



Conflictos de interés

REVISIONES SISTEMÁTICAS, de la teoría a la práctica

Respecto a esta presentación:

El autor no tiene potenciales conflictos de intereses
(las ideas que se comparten proceden del aprendizaje y reflexión durante
décadas con los amigos del Comité de Trabajo de Pediatría Basada
en la Evidencia)



Objetivos

❖ **OBJETIVO GENERAL:**

- Conocer e interpretar una revisión sistemática (RS) con o sin metanálisis (MA)

❖ **OBJETIVO ESPECÍFICOS:**

- Diferenciar una RS de una revisión narrativa
- Aprender a realizar una RS (con o sin MA)
- Manejar los fundamentos básicos para interpretar un MA
- Conocer la base de datos Cochrane, la declaración PRISMA y la herramienta AMSTAR

Guión

❖ Teoría:

- Concepto de revisión científica: narrativa vs sistemática
- ¿Cómo realizar una RS?: 10 pasos a seguir
- Tres herramientas clave en RS: Colaboración COCHRANE, declaración PRISMA y herramienta AMSTAR

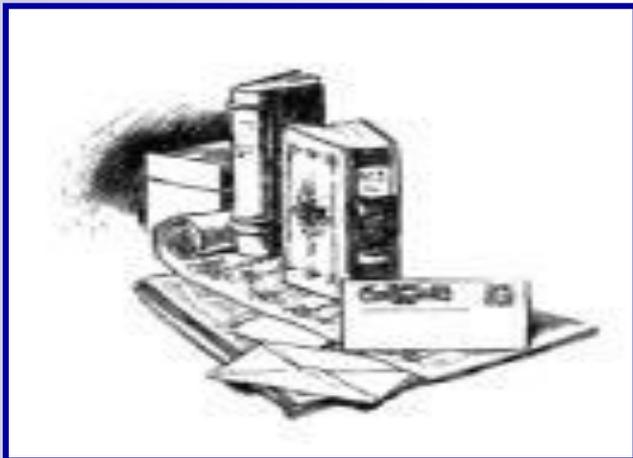
25 min

❖ Práctica:

- TALLER DE LECTURA CRÍTICA de una RS/MA

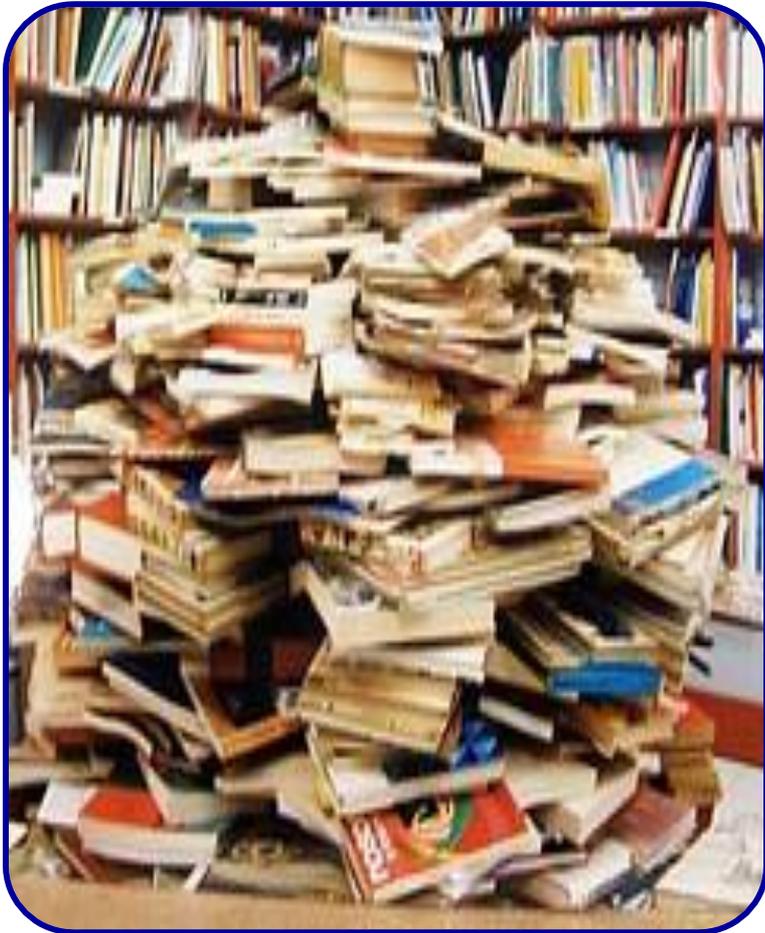
**En otra
ocasión**

Concepto de revisión científica



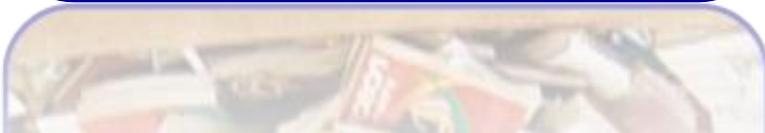
**Revisión narrativa vs
Revisión sistemática**

¿Por qué una revisión?



Actualización

“Infoxicación”



¿Qué tipos de revisión?



Como parte esencial de un artículo científico:
“revisión de la bibliografía”

Como tipo de artículo:
“de la revisión narrativa a la revisión sistemática”



Revisión (*Review, Overview, Summary of literature*)

R. Narrativas, R. de autor o R. de experto

Resumen (+ o - crítico) de literatura médica



Revisión Sistemática o Sistemática

(*Systematic review*)

Añade: criterios objetivos definidos a priori

Metanálisis ...

Añade: conclusiones cuantitativas

R. narrativa: utilidades

- **Primer contacto** con un tema
- Puesta al día general
- Repaso del estado de la cuestión
- Situar una enfermedad o proceso en su contexto
- Buen **punto de partida** para iniciar o consultar una Revisión Sistemática



R. narrativa: limitaciones

- **No reproducibles**
- **Posibles **sesgos** (diferentes opiniones)**
- **El autor no siempre explica cómo llega a sus conclusiones**



R. narrativa: ejemplos

- e-Medecine (<http://www.emedicine.com>)
- Current Opinion in...
- Artículos especiales en algunas revistas:

NEJM, Lancet, JAMA, BMJ, CMJ

Medicina Clínica

Pediatrics

Anales de Pediatría

etc





Medscape on iPhone & iPod touch. Faster, larger drug reference App for health care professionals. FREE App! >

WHAT'S NEW IN MEDICINE

Stem cell transplantation promising as treatment for adult T-cell leukemia in association with HTLV infection
Miyamura et al (2009) reported on a female patient who developed adult T-cell leukemia (ATL) along with chronic refractory eczema and corneal injury. One year after undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, she had no recurrence of any symptoms. Furthermore, her HTLV-1 proviral load had decreased posttransplant.
Human T-Cell Lymphotropic Viruses, Infectious Diseases

BROWSE BY SPECIALTY

Medicine

- Allergy and Immunology
- Cardiology
- Clinical Procedures
- Critical Care
- Dermatology
- Emergency Medicine
- Endocrinology
- Gastroenterology
- Genomic Medicine
- Hematology
- Infectious Diseases
- Nephrology
- Neurology
- Obstetrics/Gynecology
- Oncology
- Pathology
- Perioperative Care
- Physical Medicine and Rehabilitation
- Psychiatry
- Pulmonology
- Radiology
- Rheumatology
- Sports Medicine

Surgery

- Clinical Procedures
- General Surgery
- Neurosurgery
- Ophthalmology
- Orthopedic Surgery
- Otolaryngology and Facial Plastic Surgery
- Plastic Surgery
- Thoracic Surgery
- Transplantation
- Trauma
- Urology
- Vascular Surgery

Pediatrics

- Cardiac Disease & Critical Care Medicine
- Developmental & Behavioral
- General Medicine
- Genetics & Metabolic Disease
- Surgery

MEDSCAPE NEWS

- Obama Calls on HHS to Protect Medical Rights of Same-Sex Couples
- Volcanic Ash From Iceland May Have Health Consequences
- FDA Announces Phase Out of CFC-Based Asthma and COPD Inhalers
- CDC: Colorectal Cancer Screening Practices Need Improvement

[▶ More News](#)

ADVERTISEMENT

WebMD
Sign up for **free health news** on 40+ topics

WebMD Newsletters

The Medscape Medical Minute



The Effect of Screening on the Rate of Death From Prostate Cancer

Rick Kulkarni, MD, discusses the

R. sistemáticas: utilidades

- Reducen incertidumbre
- Contribuyen a resolver y explicar desacuerdos
- Aportan datos **objetivos**
- Compromiso de **actualización**
- Orientan nuevas investigaciones y ensayos clínicos
- Evitan redundancias
- Necesarias **para orientar** GPC, consensos y políticas sanitarias



R. sistemáticas: limitaciones

- Visión **puntual** de la enfermedad, no general
- Muy “específica”, pero poco “sensible”
- Incorrecta **interpretación**: “ausencia de evidencia de efecto” no equivale a “evidencia de ausencia de efecto”
- Sesgo de publicación y... heterogeneidad (ojo con MA)
- Pocas **conclusiones** claras a favor o en contra de la intervención para la “práctica clínica” ...
- ... aunque siempre implicaciones útiles para la “investigación”



R. sistemáticas: ejemplos

- **Colaboración Cochrane**
- **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)**
- **Health Technology Assessment Database (HTA)**
- **Agency for Healthcare Research and Quality**
- **Artículos especiales en algunas revistas**





Enviar un comentario
sobre esta revisión



Visualizar esta
revisión en formato
PDF



Versión para
imprimir

AUMENTO DEL APORTE CALÓRICO PARA LOS NEONATOS PREMATUROS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR O ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA ESTABLECIDA (O EN DESARROLLO)

Lai NM, Rajadurai SV, Tan KHH



Fecha de la modificación significativa más reciente: 10 de mayo de 2006

Esta revisión debería citarse como: Lai NM, Rajadurai SV, Tan KHH. Aumento del aporte calórico para los neonatos prematuros con displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica establecida (o en desarrollo) (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

Los recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar/enfermedad pulmonar crónica presentan déficits nutricionales que podrían colaborar con la morbilidad y la mortalidad a corto y a largo plazo. El aumento del aporte calórico diario de estos neonatos podría mejorar las medidas de resultado respiratorias, de crecimiento y del neurodesarrollo.

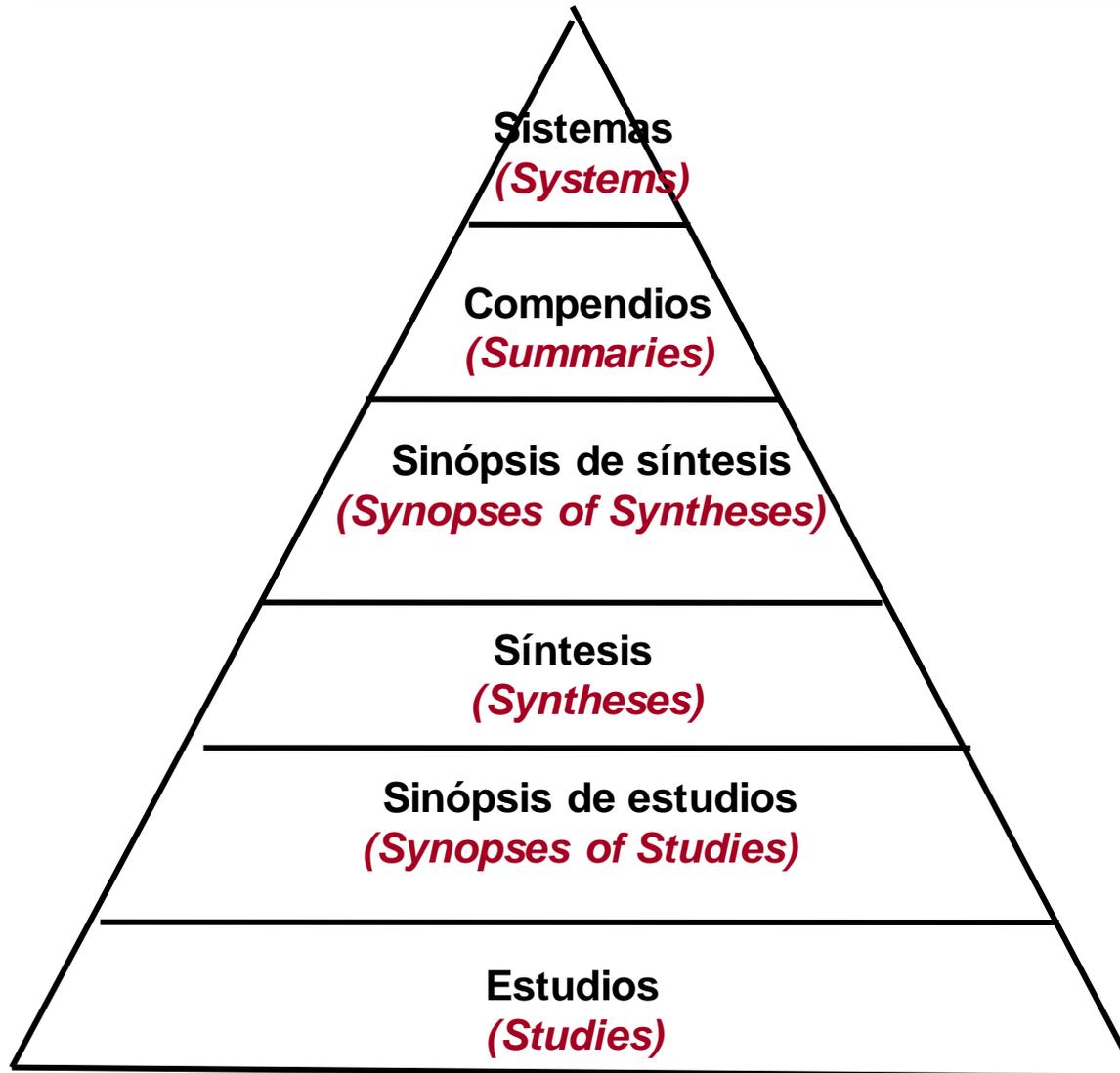
Objetivos

Evaluar el efecto del aumento del aporte calórico en la mortalidad y en las medidas de resultado respiratorias, de crecimiento y del neurodesarrollo en neonatos prematuros con EPC/DBP. En segundo término, la revisión evalúa los efectos adversos relacionados con el aumento del aporte calórico.

Diferencia en los tipos de revisiones

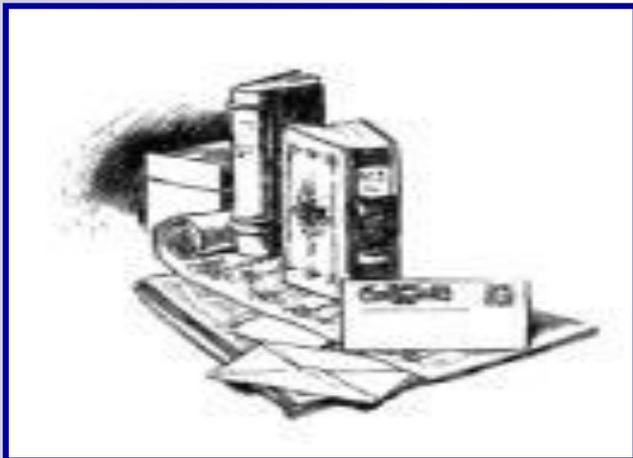
CARACTERÍSTICAS	Narrativas 	Sistemáticas 
Focalizada	Tema	Pregunta
Estrategia de búsqueda	No especificada	Claramente especificada
Criterios de selección	No especificado	Especificado y aplicado
Análisis de la información	Variable	Riguroso y crítico
Síntesis	Cualitativa	Cualitativa y/o cuantitativa (MA)
Inferencias	Variable	Frecuentemente basada en evidencia

La Pirámide del Conocimiento de las 6 S



SATD
Guías de práctica clínica y libros con metodología MBE
Revistas secundarias; DARE
Revisiones sistemáticas
Revistas secundarias
Originales publicados en revistas

¿Cómo realizar una revisión sistemática?



10 pasos a seguir

¿Qué es una RS y un MA?

- Una **REVISIÓN SISTEMÁTICA** es una síntesis de la bibliografía en que la evidencia disponible sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, críticamente evaluada y sintetizada de acuerdo con criterios estrictos predeterminados

- **METANÁLISIS** hace, además, una síntesis estadística de los resultados de los distintos estudios individuales incluidos en la revisión (un único estimador ponderado según tamaño de cada estudio)

DECÁLOGO para realizar una RS

- 1.- FORMULAR LA PREGUNTA CLÍNICA ESTRUCTURA**
- 2.- BUSCAR SISTEMÁTICAMENTE LOS ESTUDIOS**
- 3.- REGISTRAR LA REVISIÓN**
- 4.- SELECCIONAR LOS ESTUDIOS**
- 5.- EVALUAR LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**
- 6.- ELABORAR EL DIAGRAMA DE FLUJO**
- 7.- EXTRAER LOS DATOS Y HACER TABLAS DE SÍNTESIS**
- 8.-ANALIZAR Y PRESENTAR LOS RESULTADOS**
- 9.-INTERPRETAR LOS RESULTADOS**
- 10.-REDACTAR EL ARTÍCULO Y PUBLICACIÓN**

1. Formular la pregunta clínica estructurada



- PREGUNTA CLÍNICA APROPIADA
- INTENTAR RESPONDER A UNA PREGUNTA, NO A MUCHAS
- LOCALIZAR LA PREGUNTA “PICO”
 - Tipo de **paciente** o problema de interés **(P)**
 - La **intervención**, exposición o prueba a evaluar **(I)**
 - La intervención, exposición o prueba a **comparar** **(C)**
 - La variable de medición de resultados (**outcome**) **(O)**

• EJEMPLO DE PREGUNTA CLÍNICA ESTRUCTURADA

-Tipo de **paciente** o problema de interés **(P)**

Lactante con bronquiolitis grave

-La **intervención**, exposición o prueba a evaluar **(I)**

Heliox (Helio – Oxígeno)

-La intervención, exposición o prueba a **comparar (C)**

Aire – Oxígeno

-La variable de medición de resultados (**outcome**) **(O)**

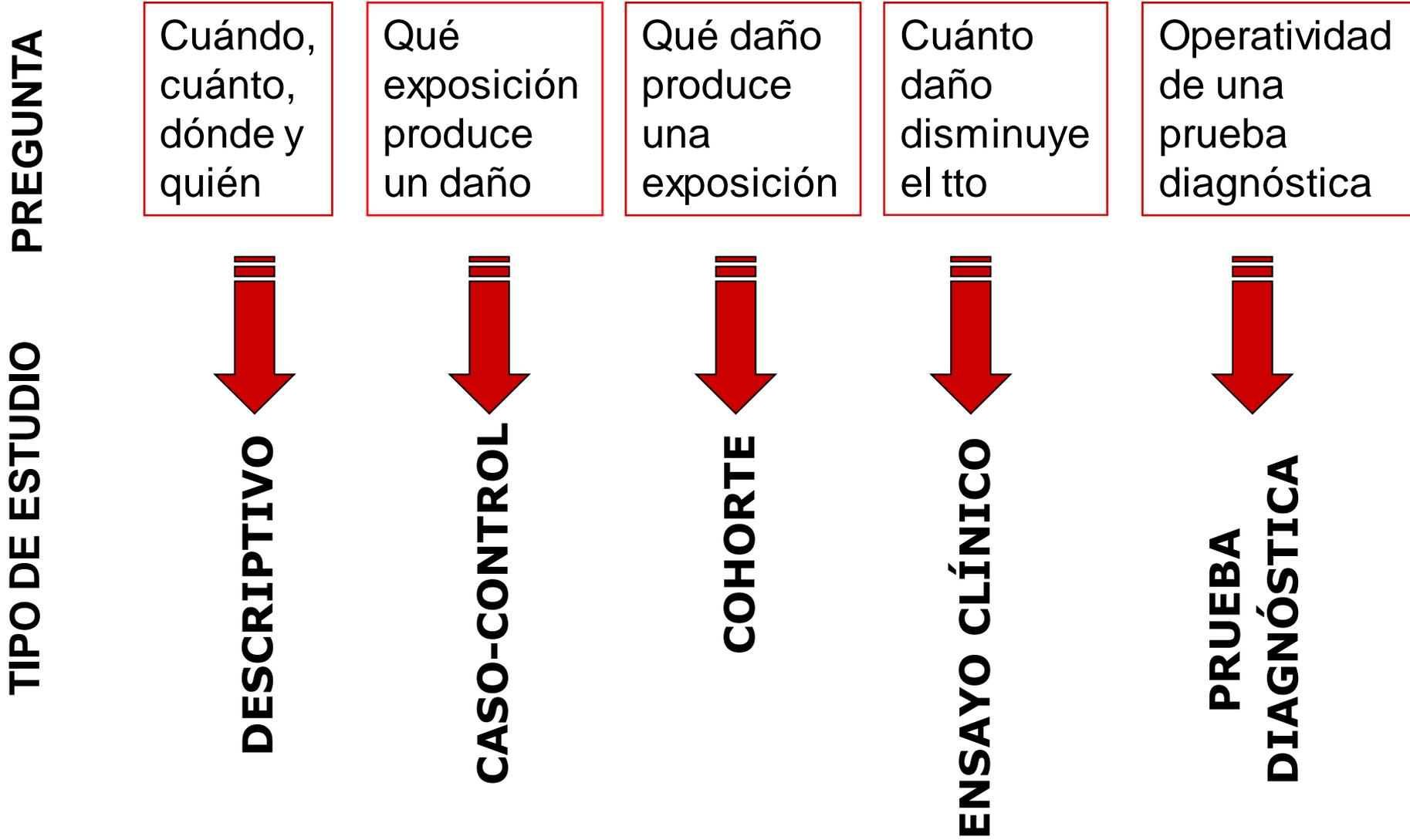
Necesidad de ventilación asistida

¿En lactante con bronquiolitis grave **(P)**, la aplicación de heliox **(I)** disminuye las necesidades de ventilación asistida **(O)** frente a la aplicación de oxígeno **(C)**?

2. Buscar sistemáticamente los estudios



• IDENTIFICACIÓN TIPOS DE ESTUDIOS SEGÚN PREGUNTA



• FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuentes primarias	Fuentes secundarias	Fuentes terciarias
<ul style="list-style-type: none">• Revistas científicas:• Libros de texto: papel electrónicos	<ul style="list-style-type: none">• BD internacionales: Medline/PubMed Embase ISI Web of Knowledge etc.• BD nacionales: IME, IBECS, MEDES, CUIDEN, etc.	<ul style="list-style-type: none">• Colaboración Cochrane• Revistas secundarias• ATVC• Guías práctica clínica• Informes AETS• Servicios de información • Bases de datos MBE

• **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- **Incluir varias bases de DATOS BIBLIOGRÁFICOS** (Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane, etc.): palabras clave, idioma y años de revisión
- **Revisar las REFERENCIAS** de los artículos encontrados
- **Registros de ENSAYOS CLÍNICOS:** ClinicalTrials.gov, CENTRAL, etc.
- **LITERATURA GRIS:** comunicaciones a congresos, tesis doctorales, informes de instituciones
- **COMUNICACIÓN PERSONAL** con investigadores sobre el tema
- **AGENCIAS FINANCIADORAS** (FIS, CICYT, fundaciones..), industria farmacéutica

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- **Muy importante** para poder interpretar los resultados y determinar la validez externa del estudio
- Los criterios de inclusión y exclusión deben **incluir los tres elementos de la pregunta estructurada: paciente, intervención y *outcome*** (variable principal de resultado)



• **¿CÓMO BUSCAR?**

- **Utilizar descriptores (palabras clave) de los tesauros:**

- MESH en PubMed/Medline: “....” [mesh]
- EMTREE en Embase: ‘...’/exp

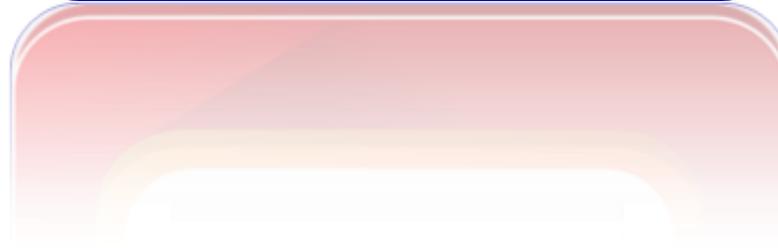
- **Buscar palabras clave en el título y resumen:**

- Medline: “...” [title/abstract]
- Embase: ‘...’:ti,ab

- **¿Cómo ponemos todo en juego?**

- Medline: “....” [mesh] OR “...” [title/abstract]
- Embase: ‘...’/exp OR ‘...’:ti,ab

3.Registrar la revisión



• PROSPERO



- ¿Qué tenemos que indicar en el registro?

- Título
- Fecha de inicio y fin (estimada)
- Estado de la revisión (según se vayan cumpliendo etapas)
- Datos de contacto e investigadores
- Financiación y conflictos de interés
- Todos los datos de la RS: pregunta, búsqueda, valoración, etc.

4. Seleccionar los estudios



• **METODOLOGÍA DE SELECCIÓN**

- **Dos revisores independientes analizan los archivos con título y resumen:**

- Cada uno hace una lista indicando: válidos, dudosos, no válidos
- La lista se pone en común y se resuelven las discrepancias: por consenso y si no acuerdo, preciso un tercer revisor

- **Se repite el proceso analizando el texto completo** de los seleccionados

- **Se analiza la lista de referencias** de los artículos seleccionados

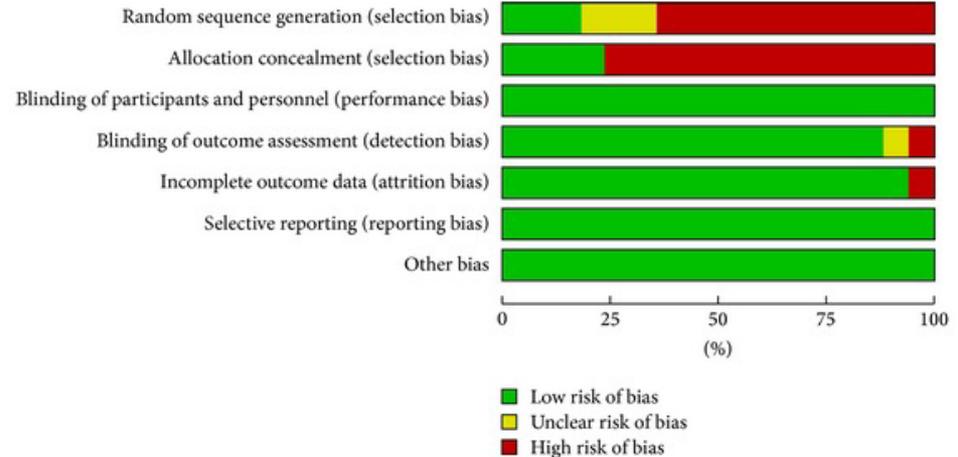
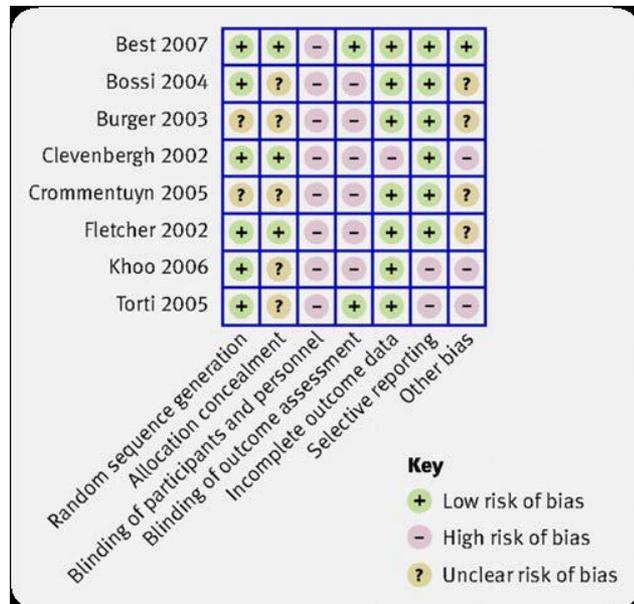
- **Este sistema se aplica de igual forma para el resto de las fuentes:** registros de ensayos y literatura gris

5. Evaluar la calidad de los estudios



• METODOLOGÍA DE VALORACIÓN

- También de forma duplicada e independiente, y resolviendo desacuerdos cuando proceda



- Lo importante es que se haya aplicado una **escala de calidad** o lista de comprobación de los estudios individuales

• TIPOS DE ESCALAS Y LISTAS DE COMPROBACIÓN

- Distintas **escalas** para valorar la validez y calidad de los estudios clínicos:

Ejemplo: Risk of Bias 2 (**RoB 2**) para EC, Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (**ROBINS-I**) para estudios no aleatorizados, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (**QUADAS-2**) para pruebas diagnósticas, Escala **Newcastle-Ottawa** para estudios transversales, etc.

- Distintas **listas de comprobación** para valorar la validez y calidad de los distintos tipos de estudios:

Ejemplo: **CONSORT** para ensayos clínicos, **PRISMA** para revisiones sistemáticas, **STARD** para pruebas diagnósticas, **AGREE** para guías de práctica clínica

• VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS Y SESGOS

- Los **sesgos** son errores en el diseño y realización de un estudio que cuestionan si los resultados obtenidos reflejan la realidad de la población estudiada.

- **Ejemplos de sesgos en el ensayo clínico:**

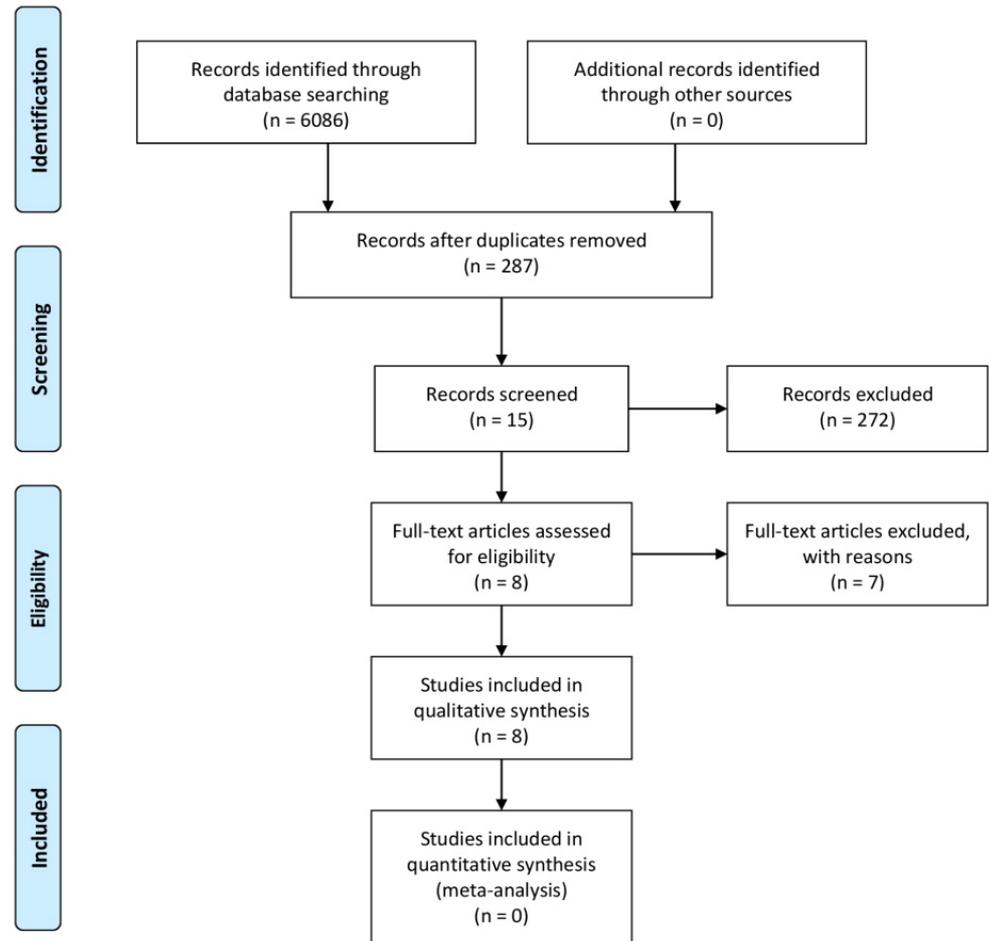
- *Sesgo de selección*
- *Sesgo de realización*
- *Sesgo de desgaste o pérdida*
- *Sesgo de detección*

• ELABORACIÓN DEL FLUJOGRAMA DE ARTÍCULOS

- Exponer todos los artículos en las diferentes etapas de la RS:

- Identificados
- Cribados
- Elegidos
- Incluidos

- Hay que referenciar también los artículos excluidos y exponer los motivos de su no selección



7. Extraer los datos y hacer tablas de síntesis



• PROCESO DE DESARROLLO DE LAS TABLAS DE SÍNTESIS

- Las principales variables que deben recogerse de los estudios individuales son:

- Identificación del estudio
- Elementos PICO
- Tipo de diseño
- Intervención / comparador
- Calidad de los estudios
- Medidas de resultado
- Tiempo de seguimiento



• EJEMPLO DE TABLA DE SÍNTESIS

Tabla 3 Tabla simplificada de tratamiento: CORTICOIDES									
Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Comentarios
Corticoides nebulizados									
<i>Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales</i>									
Carlsen ⁹⁵ 1988 Beclometasona, 100 mcg/ 6 hs (2 sem) y 100 mcg/12 hs (6 sem)	22	22	H	Tiempo 1er episodio broncoconstricción (sem)	4	DM	3,5	(p = 0,035)	2/5 (c,d); Mayoría no BA habituales, sino asma del lactante
				Episodios broncoespasmo	9	DM	-4,5	(p <0,005)	
				Tiempo broncodilatadores (sem)	20	DM	-13	(p <0,005)	
Reijonen ⁹⁶ 1996 Budesonida, 500 mcg/12 hs (8 sem) y 250 mcg/12 hs (8 sem)	34	32	H	≥ 1 episodio sibilancias a 16 sem	47%	RAR	30%	8 a 53	2/5 (a,d); No diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos
				≥ 2 episodios sibilancias 16 sem	40%	RAR	21%	2 a 43	
				Ingreso por broncoespasmo	43%	RAR	30%	10 a 50	
Richter ⁹² 1998 Budesonida 1 mg/12 hs (5 días) y 0,5 mg/12 hs (6 sem)	21	19	H	Cambio puntuación clínica (máx9)	-1	DM	-1	(p = 0,92)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. La única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención
				Prevalencia sibilancias 6 meses	79%	RAR	4%	-22 a 30	
				Reingreso p. respiratoria 6 meses	10,5%	IAR	39,5%	14 a 65	
Fox ⁹⁷ 1999 Budesonida 200 mcg MDI/12 hs (8 sem)	26	28	H	Síntomas a los 12 meses	50	IAR	34%	19 a 59	3/5 (a,c,d); No explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI (no consistente con otros estudios)
				Ingreso a los 12 meses	25%	RAR	5%	-19 a 28	
Cade ⁹³ 2000 Budesonida 1 mg/12 hs (14 días)	83	82	H	≥ 1 episodio sintomático en 12 m	99%	RAR	0%	-3 a 3	4/5 a,c,d,e); < 12 meses con primer episodio BA VRS+
				Reingreso pat respiratoria en 12 m	18%	RAR	2%	-14 a 10	
Callen Blecua ¹⁰² 2000 Beclometasona, 250 mcg/ 12 hs (3 meses)	47	47	AP	Episodios de sibilancias 15 m	66%	IAR	3%	-16 a 22	3/5 (a,b,d); No modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimiento
				> 3 episodios sibilancias 15 m	21%	RAR	7%	-9 a 22	

• TIPOS DE MEDIDAS

- **Relativas:**

- *Riesgo relativo (RR)*
- *Odds ratio (OR)*
- *Reducción relativa de riesgo (RRR)*

- **Absolutas (medidas de impacto):**

- *Reducción absoluta de riesgo (RAR)*
- *Diferencias de riesgo (DR)*
- *Número necesario de pacientes a tratar (NNT)*
- *Riesgo atribuible (RA)*

8. Analizar y presentar los resultados



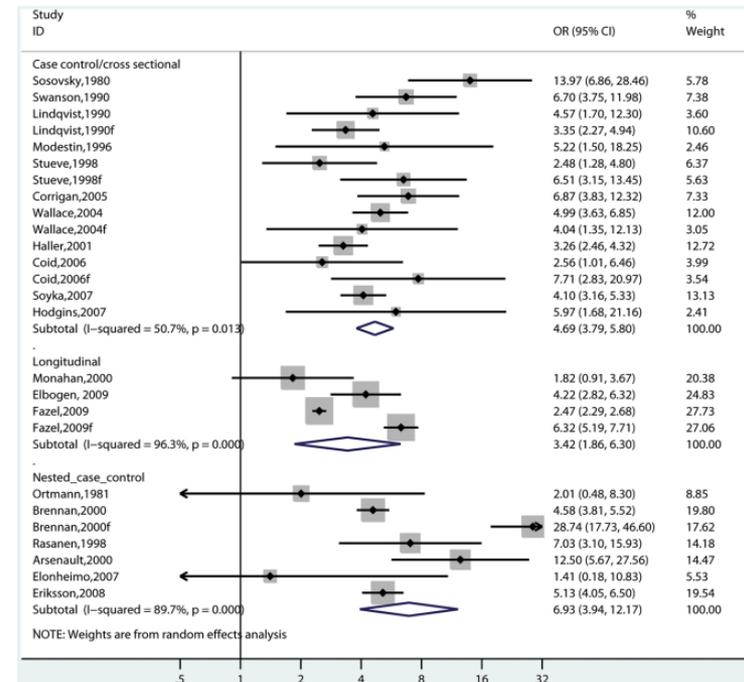
• JUSTIFICACIÓN PARA REALIZAR UN METANÁLISIS

- No siempre es adecuado realizar un MA:

- Falta de datos válidos
- Gran heterogeneidad entre estudios

- Objetivos que se persiguen:

- Aumentar poder estadístico
- Obtener conclusiones de estudios originales contradictorios
- Mejorar la generalización de las conclusiones
- Responder a preguntas no planteadas en estudios originales



• MÉTODOS ESTADÍSTICOS PARA COMBINAR RESULTADOS

- **Modelos de efectos fijos:** asume que las diferencias que se observan entre los estudios son debidas al azar (solo se considera la variabilidad intraestudio)

➤ ***MANTEL-HAENSZEL***

➤ ***Otros: WOOLF, YUSUF-PETO***

- **Modelos de efectos aleatorios:** tiene en cuenta también la variabilidad entre los estudios. Se suele aplicar cuando los estudios tienen un grado de heterogeneidad superior al esperado por simple efecto del azar

➤ ***DETSIMONIAN Y LAIRD***

- Pueden encontrarse los dos en un mismo MA
 - Si los estudios son **homogéneos**, se obtienen resultados similares con los dos métodos
 - Si los estudios son **heterogéneos**, se obtienen resultados distintos con los dos métodos
- Cuando hay mucha heterogeneidad, no se debe realizar un MA

No podemos sumar sin más...

	Evento	No evento	
Exp	230	50	$230 / 50$
Ctrl	530	210	$530 / 210$

OR=1,83

	Evento	No evento	
Exp	190	405	
Ctrl	50	210	

OR= 1,97



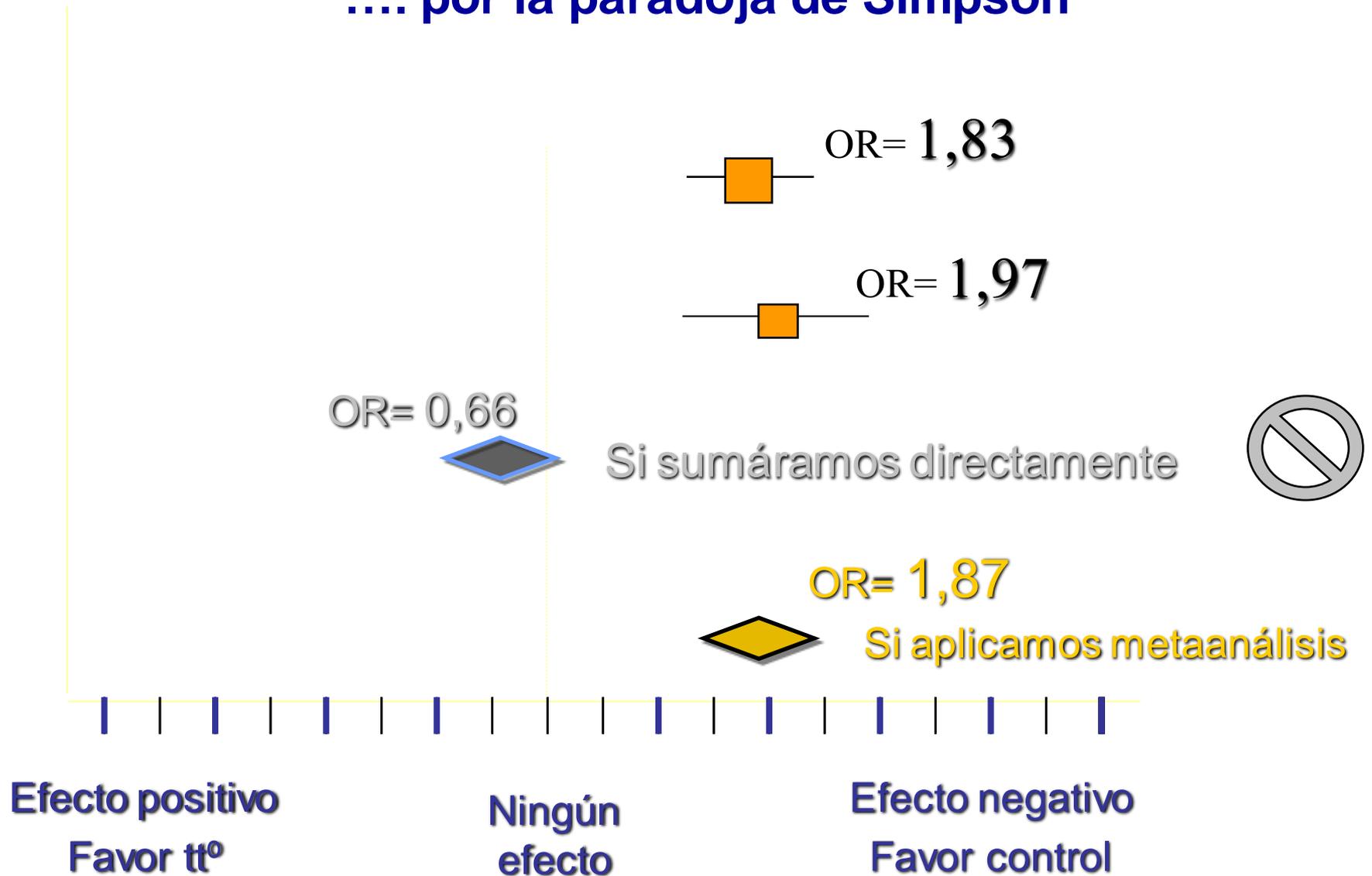
Suma de valores crudos

420	455
580	420



Paradoja de Simpson

.... por la paradoja de Simpson



• EVALUACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD

- **Un cierto grado de heterogeneidad** puede ser bueno (para aumentar validez externa), pero en exceso no es deseable

- TEST DE HOMOGENEIDAD:

• Estadístico Q

- $p \leq 0,10$: *heterogeneidad entre estudios*
- $p > 0,10$: *homogeneidad entre estudios*

• Estadístico I²

- 25% : *heterogeneidad baja*
- 50% : *heterogeneidad moderada*
- 75%: *heterogeneidad alta*

- ¿Y si no hay HOMOGENEIDAD?

- Restricción de objetivos
- Análisis de subgrupos
- Test de sensibilidad

**Plantearse la
justificación del MA**



- **PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS (*Forest plot*)**

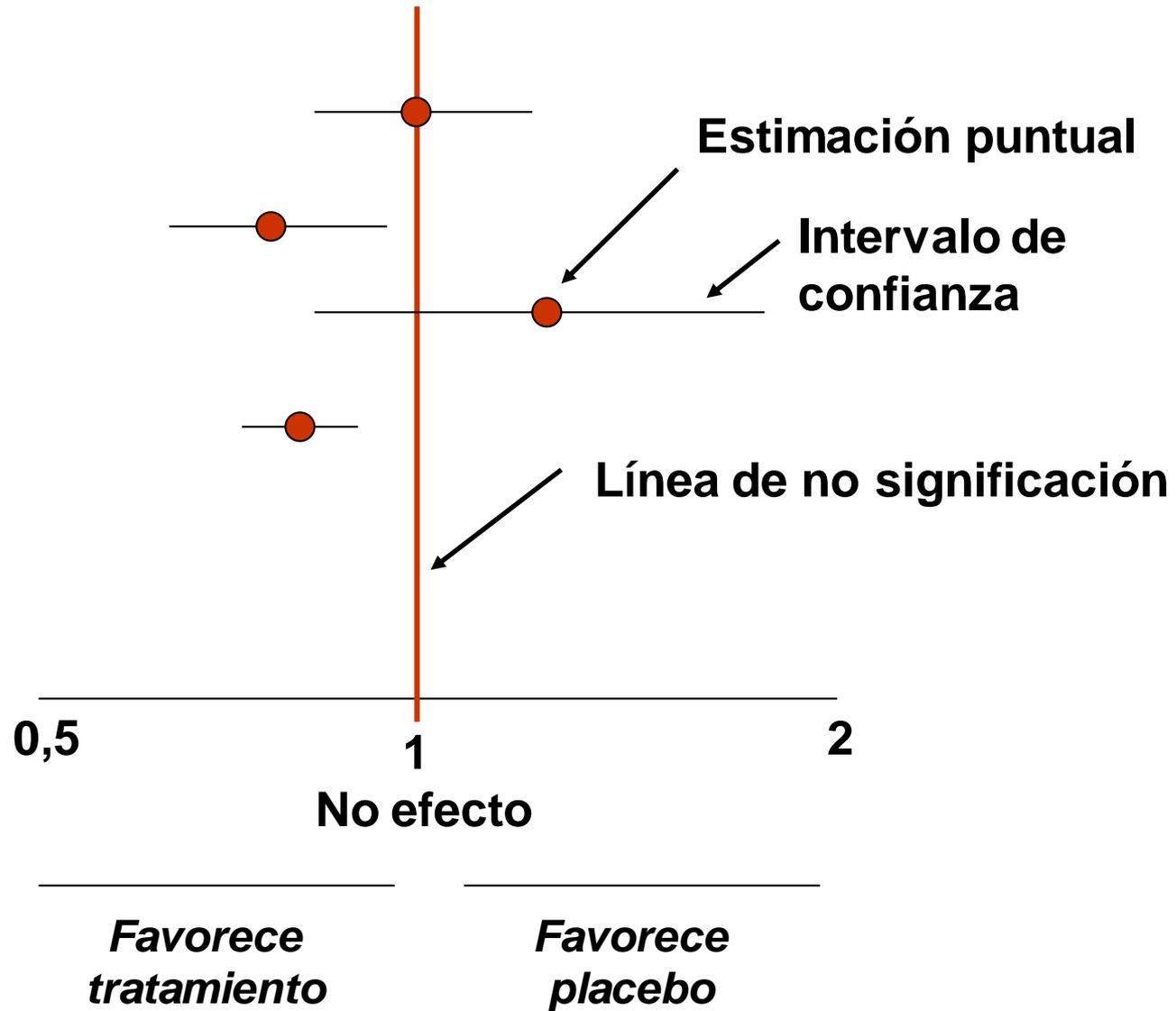
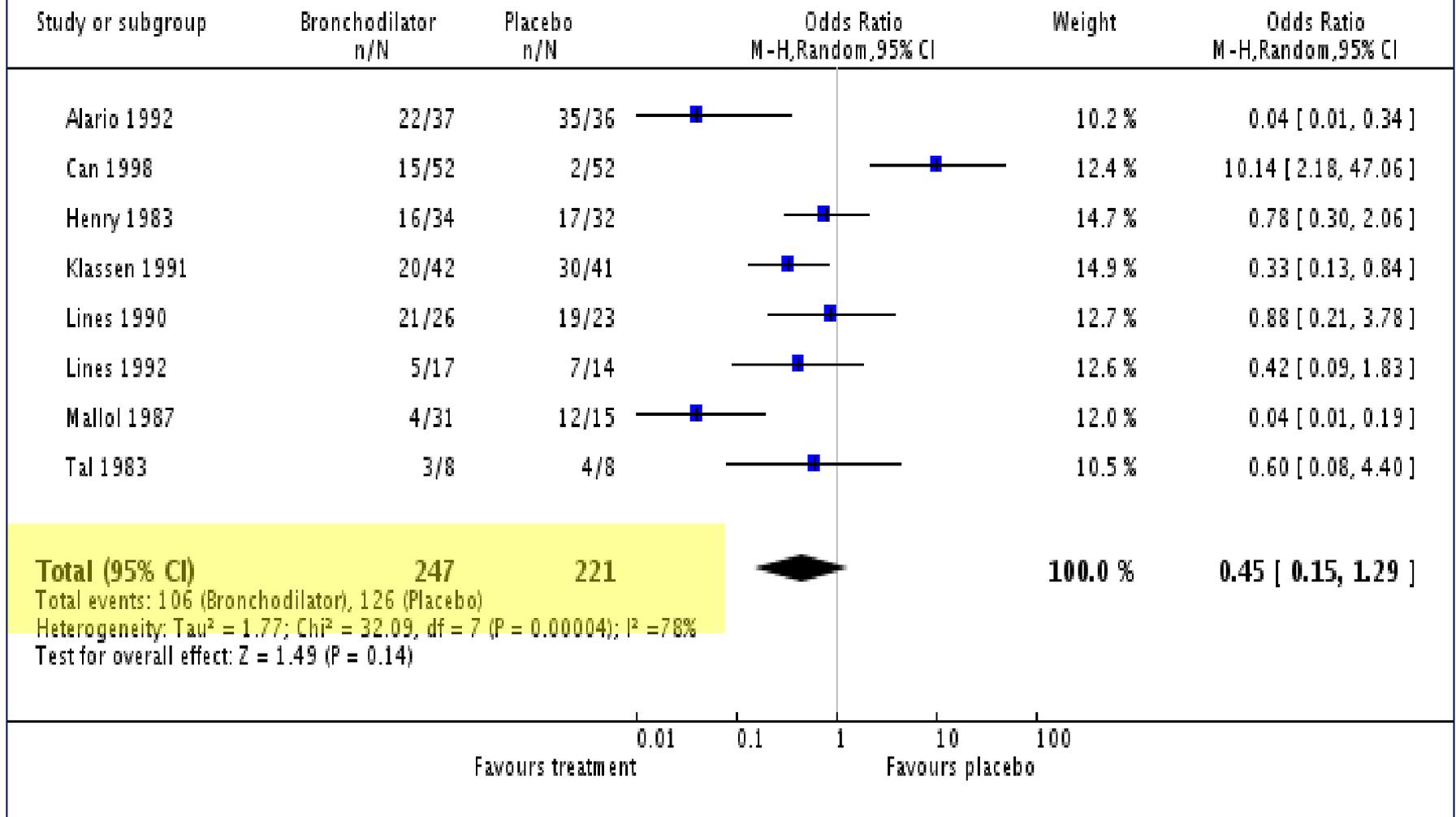


Diagrama de efectos (*Forest plot*)

Review: Bronchodilators for bronchiolitis
 Comparison: 1 Bronchodilator versus placebo
 Outcome: 1 Improvement in clinical score (dichotomous)

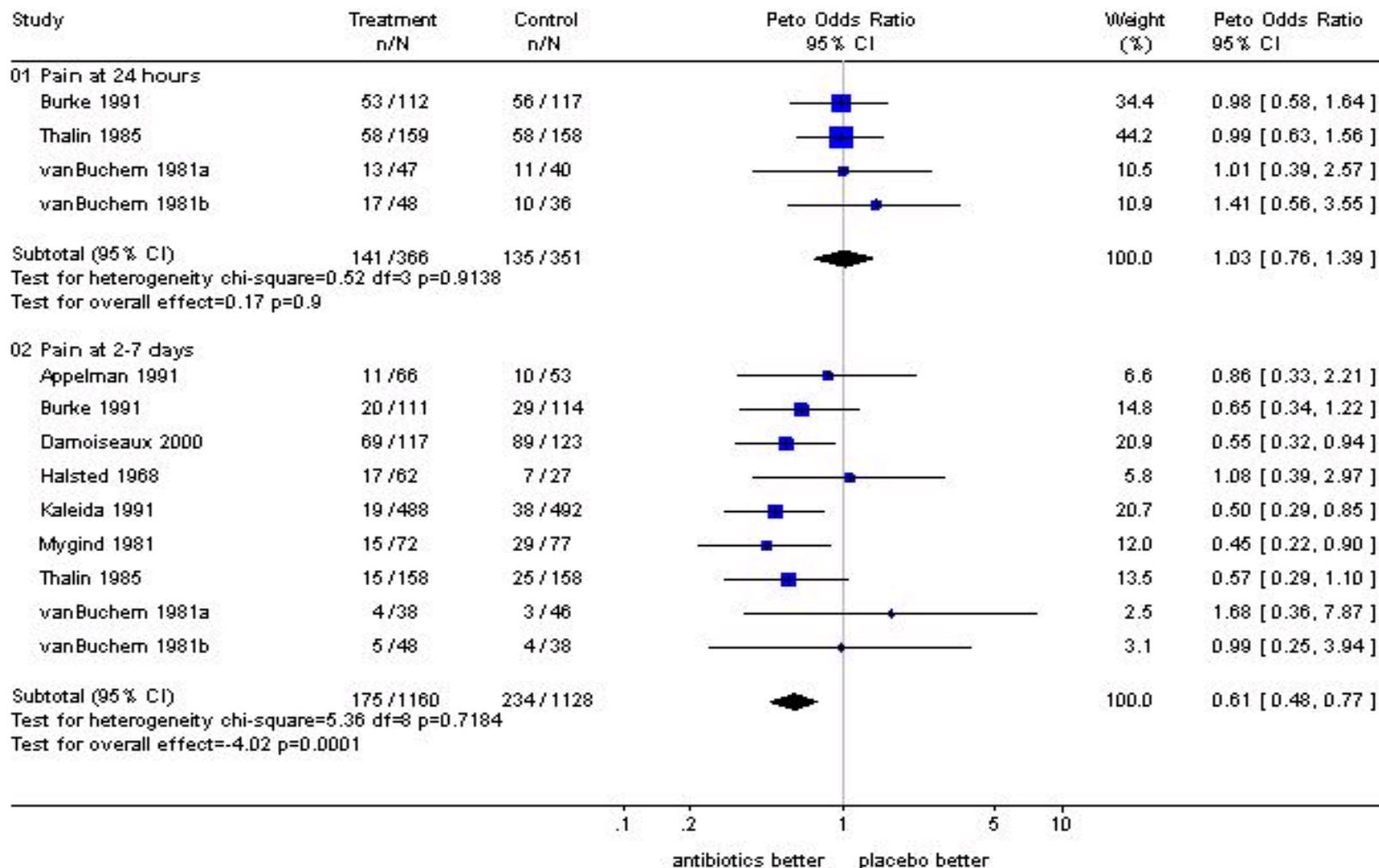


Análisis de subgrupos

Review: Antibiotics for acute otitis media in children

Comparison: 01 Antibiotic versus Placebo

Outcome: 01 Pain



9. Interpretar los resultados



- **PLANTEAR TIPO DE SÍNTESIS**

- **Síntesis cualitativa: RS** (siempre)
- **Síntesis cuantitativa: MA** (cuando sea oportuno)

- **CONCLUSIONES**

- **Conclusiones para la PRÁCTICA CLÍNICA**
- **Conclusiones para la INVESTIGACIÓN**

Aspecto importante: detectar aspectos del objeto de estudio que no se han estudiado aún y que sería recomendable analizar en estudios futuros

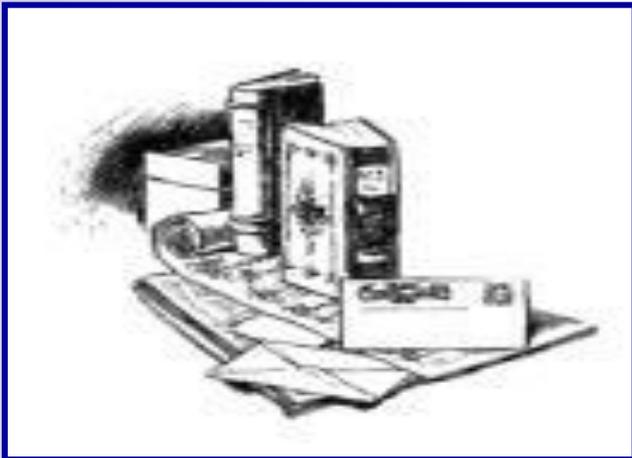
10. Redactar el artículo y publicación



• PUNTOS PARA NO OLVIDAR EN LA REDACCIÓN FINAL

- **Pregunta PICO** planteada
- Indicar el **registro del protocolo (PROSPERO)** y cualquier posible desviación del mismo
- **Estrategia de búsqueda:** bases de datos, palabras clave y ecuaciones de búsqueda (material suplementario), fechas de realización, listas de referencias, literatura gris, expertos, registro de ensayos,...
- **Valoración de la calidad:** explicar herramientas seleccionadas, resultados encontrados, forma de evaluarla (por duplicado e independiente) y tenerlo en cuenta en la interpretación de los datos
- **Justificar por qué sí o no se realiza MA:** estudiar heterogeneidad, sesgos
- **Financiación y conflictos de interés**

COCHRANE, PRISMA y AMSTAR



Esenciales en RS/MA

Colaboración Cochrane

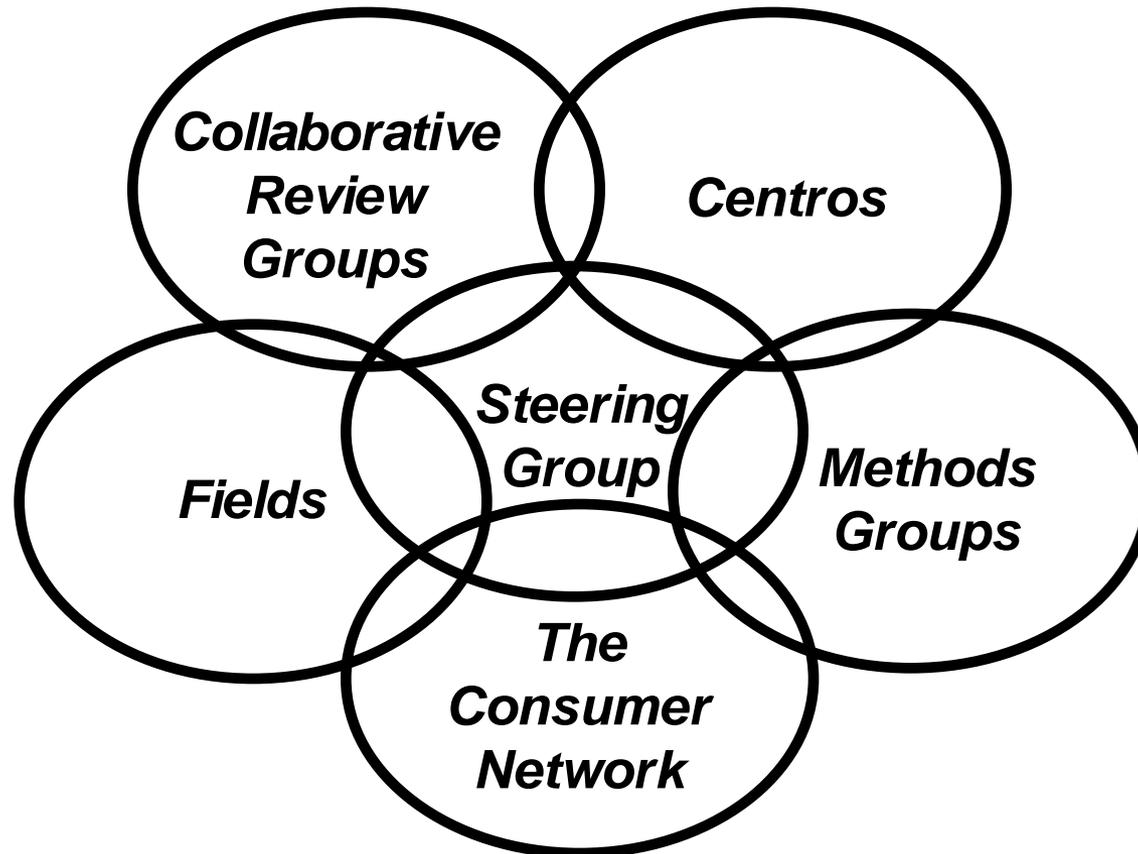


**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Base de datos de RS

**OBJETIVO: facilitar respuestas
a preguntas de salud**

Estructura organizativa



Colaborative Review Group

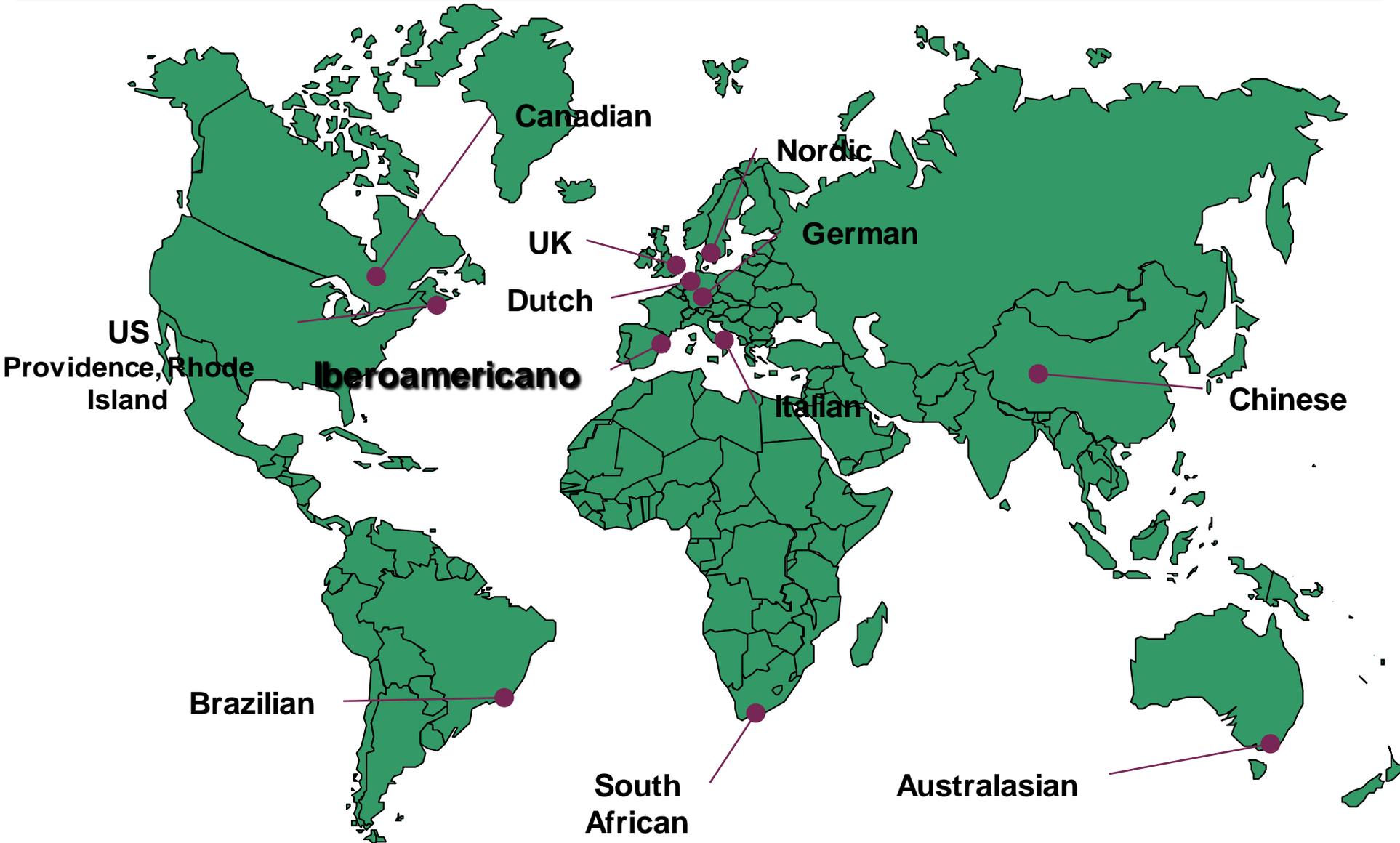
- Acute respiratory infections
- Airways
- Anaesthesia
- Back
- Breast cancer
- Colorectal cancer
- Consumers and communication
- Cystic fibrosis and genetic disorders
- Dementia & cognitive improvement
- Depression, anxiety & neurosis
- Developmental, psychosocial and learning problems
- Drugs and alcohol
- Ear, nose and throat disorders
- Effective practice and organisation of care
- Epilepsy
- Eyes and vision
- Fertility regulation
- Gynaecological cancer
- Heart
- Hepato-biliary
- HIV/AIDS
- Hypertension
- Incontinence
- Infectious diseases
- Inflammatory bowel disease
- Injuries

- Lung cancer
- Menstrual disorders and subfertility
- Metabolic and endocrine disorders
- Movement disorders
- Multiple sclerosis
- Muskuloskeletal
- Musculoskeletal injuries
- Neonatal
- Neuromuscular disease
- Oral health
- Pain, palliative and supportive care
- Peripheral vascular diseases
- Pregnancy and childbirth
- Prostatic diseases and urologic cancers
- Renal
- Schizophrenia
- Sexually transmitted diseases
- Skin
- Stroke
- Tobacco addiction
- Upper gastrointestinal and pancreatic diseases
- Wounds
- Haematological malignancies

Fields

1. Cochrane Cancer Network.
2. Cochrane Child Health Field.
3. Cochrane Complementary Medicine Field.
4. Cochrane Health Care of Older People Field.
5. Cochrane Health Promotion and Public Health Field.
6. Cochrane Neurological Network.
7. Cochrane Occupational Health Field.
8. Cochrane Prehospital and Emergency Health Field.
9. Cochrane Primary Health Care Field.
10. Cochrane Rehabilitation and Related Therapies Field.
11. Cochrane Vaccines Field.

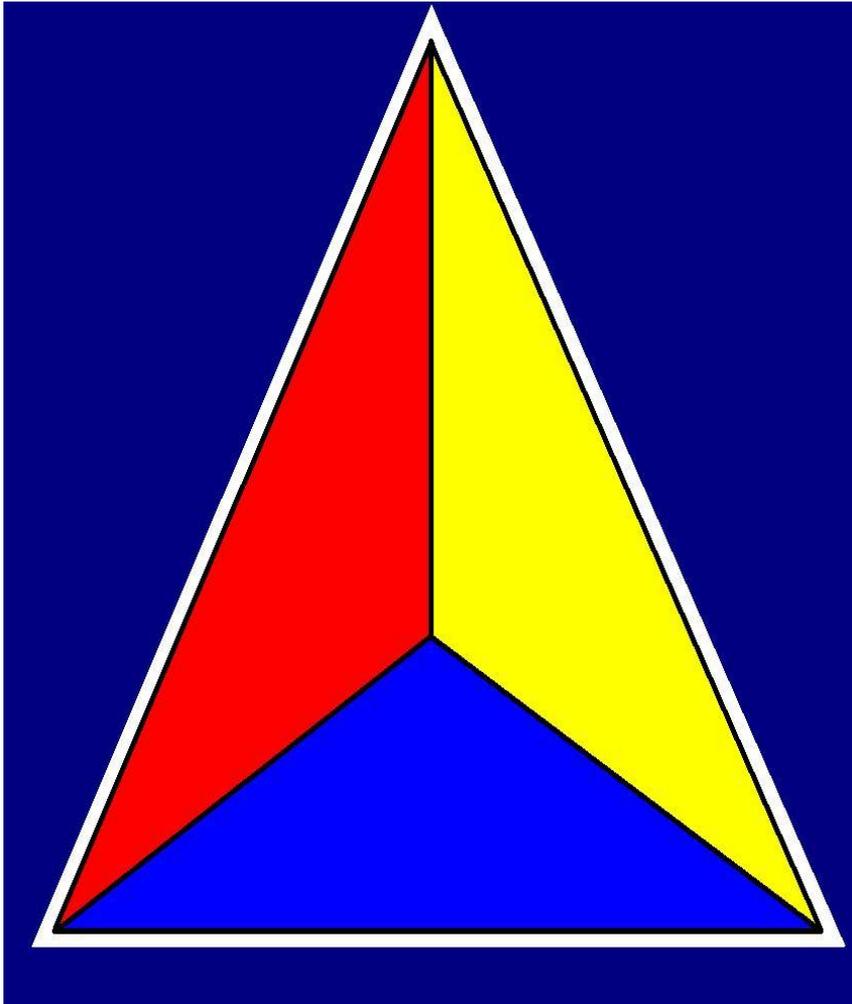
Centres



Methods Groups

1. Campbell-Cochrane Health Economics Methods Group.
2. Cochrane Applicability and Recommendations Methods Group.
3. Cochrane Health-Related Quality of Life Methods Group.
4. Cochrane Individual Patient Data Meta-analysis Methods Group.
5. Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group.
6. Cochrane Prospective Meta-Analysis Methods Group.
7. Cochrane Qualitative Methods Group.
8. Cochrane Reporting Bias Methods Group.
9. Cochrane Screening and Diagnostic Tests Methods Group.
10. Cochrane Statistical Methods Group.

Declaración PRISMA



Lista guía de RS/MA

**OBJETIVO: facilitar realizar RS/MA
de calidad y uniformes**

QUOROM (1999) vs PRISMA (2009)

- **QUOROM** (*Quality Of Reporting Of Metanalysis*):
17 ítems
- **PRISMA** (*Preferred Reporting Items fo Systematic reviews and Meta-Analysis*)
27 ítems

Lista-guía de puntos sobre las que el **AUTOR** debería ofrecer información y el **REVISOR** debería tener presente para corrección

SECCIÓN/Item	PRISMA (27 ítems)	QUOROM (18 ítems)
TÍTULO	RS, MA (o ambos) de distintos tipos de estudios	Sólo MA de ensayos clínicos
RESUMEN	Se solicita No especifica formato	Se solicita Estructurado
INTRODUCCIÓN/ Objetivo	PICO Tipo de estudios	Fundamentos biológicos y de la intervención
MÉTODOS/ Protocolo	Si un protocolo precedió la revisión (acceso)	
MÉTODOS/ Búsqueda	Desdobra en dos ítems: fuentes y búsqueda	Búsqueda
MÉTODOS/ Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	Cambio concepto: sesgo vs. Calidad Sesgo en resultados	Evaluación de la calidad

Declaración PRISMA

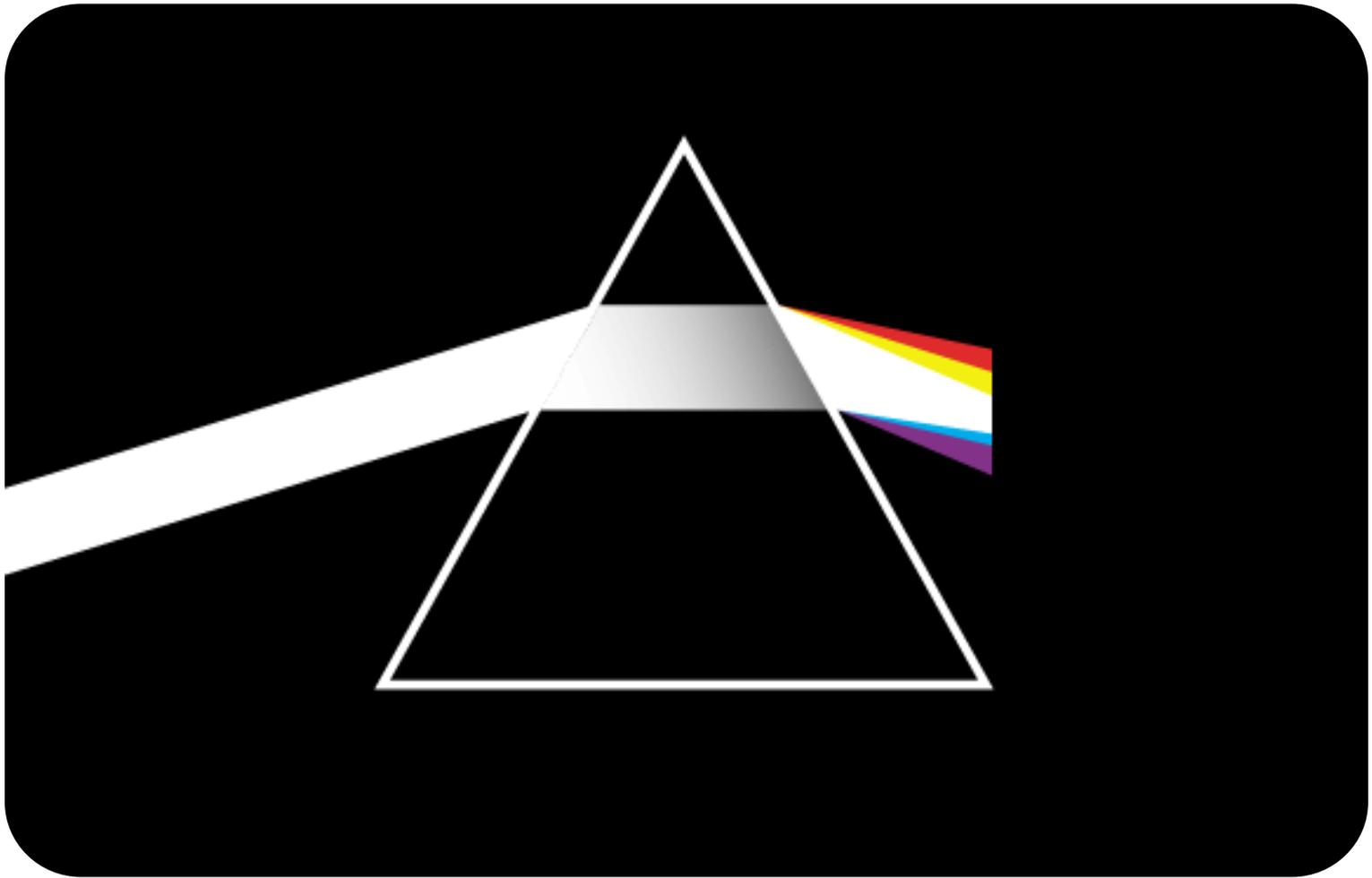
- **Título** (1 ítem)
- **Resumen** (1 ítem)
- **Introducción** (2 ítems)
- **Métodos: Protocolo** (12 ítems)
 - Criterios elegibilidad**
 - Fuentes de información**
 - Extracción de datos**
- **Resultados: Selección de estudios** (7 ítems)
 - Sesgos de los estudios**
 - Síntesis de los estudios**
- **Discusión: Resumen de la evidencia** (3 ítems)
 - Limitaciones**
 - Conclusiones**
- **Financiación** (1 ítem)

<i>Sección/tema</i>	<i>Número</i>	<i>Ítem</i>
<i>Título</i> Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
<i>Resumen</i> Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
<i>Introducción</i> Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
<i>Métodos</i> Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
<i>Resultados</i> Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas

Tabla 1 (continuación)

Sección/tema	Número	Ítem
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<i>Discusión</i>		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
<i>Financiación</i>		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.



**Las RS y MA no serán buenos per se, sino que
"dependen del PRISMA con que se miren"**

Herramienta AMSTAR

AMSTAR-2

Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Overall
Green	Red	Green	Yellow	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Green	CL
Green	Green	Red	Yellow	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green	L
Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Blue	Blue	Green	Green	Blue	Green	H
Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	H						
Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	CL
Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	L
Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	L
Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	CL
Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Yellow	Green	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	CL
Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	CL
Red	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Green	CL
Red	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green	CL
Green	Red	Red	Yellow	Red	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	CL
Green	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Yellow	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Blue	Green	CL
Green	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Yellow	Red	Red	Green	Red	Red	Green	Blue	Green	CL
Green	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Yellow	Red	Red	Green	Red	Red	Green	Green	Green	CL

Evaluación de RS/MA

OBJETIVO: evaluar los diferentes aspectos de la RS/MA

Tipos de AMSTAR

- **AMSTAR** (*Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews*)

16 ítems

➤ **AMSTAR:** para RS de ECA

➤ **AMSTAR-2:** para RS que incluyen también estudios no aleatorizados

Cada ítem se evalúa como “sí”, “sí parcial” o “no” según adherencia al estándar

Y surgen **cuatro niveles de confianza** en la RS/MA: alta, moderada, baja y críticamente baja

Herramienta AMSTAR-2

DOMINIOS CRÍTICOS

- **Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)**
- **Adecuada búsqueda de la literatura (ítem 4)**
- **Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)**
- **Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)**
- **Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)**
- **Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)**
- **Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)**



¿Arte?

**La MBE pretende
aplicar más ciencia al
arte de la medicina**



¿Ciencia?

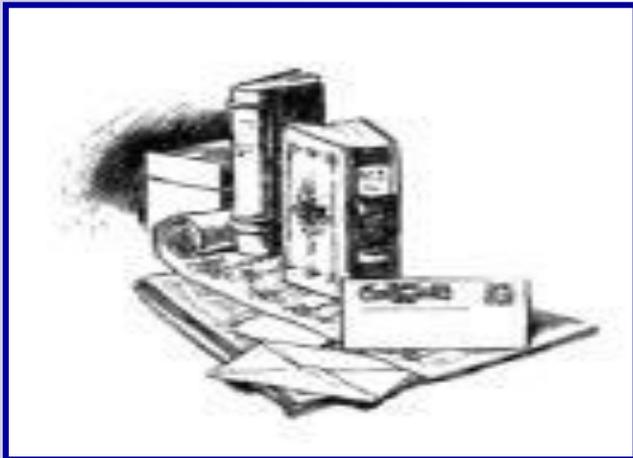
REVISIONES SISTEMÁTICAS: de la teoría a la práctica

Javier González de Dios

Correo: javier.gonzalezdedios@gmail.com



TALLER DE LECTURA CRÍTICA



**Valoración crítica de
una RS/MA**

**Herramientas útiles para
valorar una revisión
sistemática:
CASPe, EvP**



CASPe



CASPe

Critical Appraisal Skills Programme Español

Inicio

CASPe

¿Qué hacemos?

¿Quiénes somos?

Bienvenidos a la nueva web de CASPe

Después de unos meses de arduo trabajo, por fin tenemos la nueva web de CASPe funcionando. Esperamos que os sea de mucha utilidad. En ella podréis consultar la información que veníamos manejando en la antigua, esperamos que con una mayor soltura y comodidad.

Como la página es un poco más moderna podéis utilizar, por ejemplo, su servicio de noticias [RSS](#) y colocarlo en vuestro agregador de noticias preferido. En él aparecerán los talleres nuevos que se vayan dando de alta y en breve también las noticias de CASPe.

Un saludo,

Coordinación CASPe

PREGUNTAS para valoración crítica de artículos sobre RS / MA

A.- ¿Son válidos los resultados de la revisión sistemática? VALIDEZ

Preguntas de eliminación:

- 1.-¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?
- 2.-¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?

Preguntas de detalle:

- 3.-¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?
- 4.-¿Se ha hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?
- 5.-Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso?

B.- ¿Cuáles son los resultados? IMPORTANCIA

- 6.-¿Cuál es el resultado global de la revisión ?, ¿han sido interpretados con sentido común?
- 7.-¿Cuán precisos son los resultados?

C.- ¿Pueden ayudarnos estos resultados? APLICABILIDAD

- 8.-¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
- 9.-¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- 10.-¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

GT-PBE-EvP

Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas científicas

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA



Buscar

[Inicio](#) [Número actual](#) [Números anteriores](#) [Temas](#) [Normas de publicación](#) [La revista](#)

[Biblioteca](#)

[RSS](#)

La elección del Editor

Influencia de la atención al parto y al nacimiento sobre la lactancia, con especial atención a las cesáreas

Aguayo Maldonado J, Romero Escós D, Hernández Aguilar MT.



[Portada](#)



[Últimos artículos](#)



[Comentarios a los autores](#)

EVIDENCIAS
EN PEDIATRÍA

Marzo 2011. Volumen 7. Número 1.

ED | ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería?

Ochoa Sangrador C. ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería? Evid Pediatr. 2011;7:1.

[Artículo completo](#) | [PDF](#)

AAP | [En niños con cólico del lactante, los](#)



Suscripción gratuita al boletín de novedades

Reciba periódicamente por correo electrónico los últimos artículos publicados

[Suscribirse](#)



[Más leídos](#)



[Mejor valorado](#)

¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería?

Ochoa Sangrador C

Ejemplo de taller de lectura crítica

Deodati A, Cianfarini S.

**Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature:
systematic review.**

BMJ. 2011; 342: c7157



Acude a tu centro de salud una madre con su hija de 10 años, **preocupada por su talla**: mide 122 cm (P 3 para su edad y sexo), pero es la más baja de su clase y les preocupa a la familia.

- *Antecedentes personales*: en su curva de crecimiento la talla siempre ha estado alrededor del P3. Somatometría al nacimiento dentro de la normalidad (EG 40 semanas, peso 3,2 Kg y talla 48 cm). No enfermedades intercurrentes de interés.
- *Antecedentes personales*: la madre mide 150 cm y el padre 168 cm; resto normal.
- *Exploración física*: normal, sin signos puberales. La velocidad de crecimiento en el último año ha sido de 4 cm (P10)
- *Exploraciones complementarias*: estudio analítico basal normal; Rx muñeca con edad ósea compatible con edad cronológica; talla pronóstico 149 cm (P3-10).

La madre pregunta si no se le puede administrar **hormona del crecimiento** (GH), pues han leído sobre ello y un familiar les ha comentado que podría mejorar su estatura

Es una niña sana que reúne criterios de **talla baja idiopática** (TBI) y realizamos una búsqueda para responder a la pregunta de si la GH es útil en la TBI

Deodati A, Cianfarini S

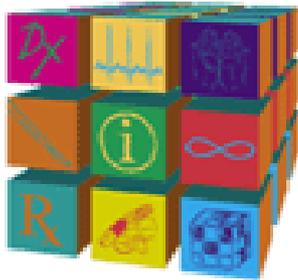
Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review

BMJ. 2011; 342: c7157

Lee el artículo y contesta a las siguientes preguntas:

- ¿La GH es eficaz para el tratamiento de la TBI?
- ¿Lo usarías en tu paciente?

VALORACIÓN CRÍTICA



VALIDEZ

IMPORTANCIA

APLICABILIDAD

Preguntas sobre VALIDEZ



1 ¿Se hizo la pregunta sobre un tema claramente definido?

BMJ

RESEARCH

Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review

Annalisa Deodati, research fellow, Stefano Cianfarani, associate professor

ABSTRACT

Objective To systematically determine the impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature.

1

Design Systematic review.

Data sources Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and the bibliographic references from retrieved articles of randomised and non-randomised

do not fit into any clearly defined category and are referred to as having idiopathic short stature. Idiopathic short stature is considered present when height is more than 2 standard deviations below the corresponding mean height for a given age, sex, and population group, without evidence of systemic, endocrine, nutritional, or chromosomal abnormalities.¹ According to this definition, most children referred for short

Molecular Endocrinology Unit-DPUO, Bambino Gesù Children's Hospital—"Rina Balducci" Center of Pediatric Endocrinology, Tor Vergata University, Rome, Italy

Correspondence to: S Cianfarani, Department of Public Health and Cell Biology, Tor Vergata University, 00133, Rome, Italy
stefano.cianfarani@uniroma2.it

2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?

doi:10.1136/bmj.c7157

Data extraction Height in adulthood (standard deviation score) and overall gain in height (SD score) from baseline measurement in childhood.

Study selection Randomised and non-randomised controlled trials with height measurements for adults. Inclusion criteria were initial short stature (defined as height >2 SD score below the mean), peak growth hormone responses >10 $\mu\text{g/L}$, prepubertal stage, no previous growth hormone therapy, and no comorbid conditions that would impair growth. Adult height was considered achieved when growth rate was <1.5 cm/year or bone age was 15 years in females and 16 years in males.

2

Results Three randomised controlled trials (115 children) met the inclusion criteria. The adult height of the growth hormone treated children exceeded that of the controls by 0.65 SD score (about 4 cm). The mean height gain in treated children was 1.2 SD score compared with 0.34 SD score in untreated children. A slight difference of about 1.2 cm in adult height was observed between the two growth hormone dose regimens. In the seven non-randomised controlled trials the adult height of the growth hormone treated group exceeded that of the controls by 0.45 SD score (about 3 cm)

at the end of the diagnostic investigation.²

In 2003, growth hormone therapy was approved in the United States for children with idiopathic short stature with height at or greater than 2.25 standard deviations (1.2 centiles) below the mean for age and sex, associated with growth rates unlikely to permit attainment of adult height in the normal range, and in whom diagnostic evaluation excluded other causes for short stature that should be observed or treated by other means. Recently, a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society proposed that children with idiopathic short stature whose heights were less than -2.0 SD scores and who were more than 2.0 SD scores below their mid-parental target height or had a predicted height less than -2.0 SD scores warranted consideration for treatment.³ However, although growth hormone therapy increases growth rate in the first years of treatment, controversy continues over its use for the treatment of idiopathic short stature and how much additional height may be gained.⁴ Available data are affected by several biases. Firstly, idiopathic short stature is a heterogeneous condition that includes normal variants of growth, such as

3 ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?

children with idiopathic short stature published up to April 2010.

METHODS

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and the bibliographic references from all retrieved articles describing such trials up to April 2010 using the search terms “growth hormone” and “final height” and “adult height” and “idiopathic short stature”. No language restrictions were applied.

~~Inclusion criteria were initial short stature, defined as height more than 2 SD scores below the mean; peak growth hormone responses greater than 10 µg/L; pre-pubertal stage; no previous growth hormone therapy; and no comorbid conditions that would impair growth, such as chromosomal abnormalities, bone diseases, chronic diseases interfering with growth, treatment with steroids or sex steroids, and dysmorphic syndromes. Adult height was considered achieved when growth rate was <1.5 cm/year or bone age was 15 years in females and 16 years in males.~~

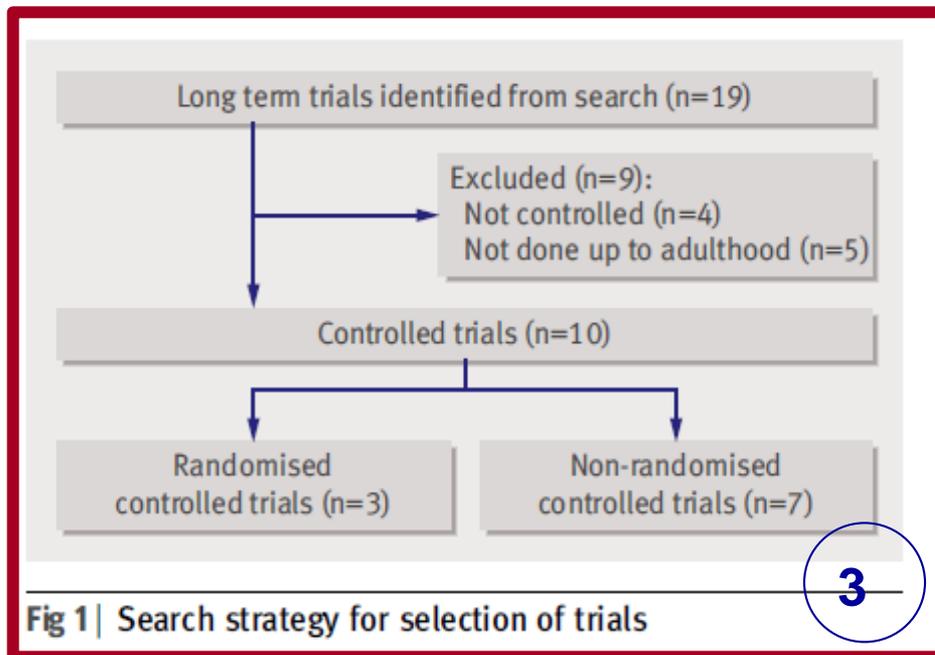
Efficacy outcome measures and quality assessment

compliance), and expenses.

According to the Endocrine Society,⁷ a scientific trial should be evaluated and classified into one of two grades (strong and weak) of recommendation and the quality of the evidence into one of four categories (high, moderate, low, and very low). On this basis a grading was assigned to each of the three randomised controlled trials.

Statistical analysis

For primary analysis we calculated the effect size for each randomised controlled trial. The effect size was computed as the mean difference (treated minus untreated) and the changes (adult height minus baseline height) for each trial. We present these scores in a paired analysis with their 95% confidence intervals. Then we calculated the global effect size, pooling the data. When the effect size was significant in a fixed model we repeated the analyses using a random effects model.⁸ The random effects model incorporates statistical heterogeneity (results, methods, and publication bias) and provides a more conservative estimate of the pooled effect size than a fixed model. We calculated I^2 values for quantifying heterogeneity in the meta-analysis. I^2 describes the percentage of variability in point



to reiterate their applications and raising the debate on the need for European approval even in the lay public.

We examined the evidence that long term growth hormone treatment in children with idiopathic short stature may improve their height as adults. We carried out a systematic review of all randomised and non-randomised controlled trials of growth hormone use in children with idiopathic short stature published up to April 2010.

score is negative when the raw score is below the mean and positive when above.

Secondary efficacy outcome measures were height gain from inclusion in the study to adulthood (at least ≥ 1 SD score) and difference between adult height and mid-parental height (at least ≥ 1 SD score). None of the studies provided raw data on single participants, therefore in the analysis we considered the average values for height (SD score) at start of therapy and in adulthood and their standard deviations.

Randomised controlled trials allow decision makers to draw causal inferences linking interventions and outcomes with protection against bias. Therefore randomised controlled trials begin with a “high quality” rating. The strength of a recommendation reflects the degree of confidence that the desirable effects of a recommendation outweigh the undesirable effects. Desirable effects can include beneficial health outcome, less burden, and cost savings. Undesirable effects can include harms, more burden (that is, patient compliance), and expenses.

According to the Endocrine Society,⁷ a scientific trial should be evaluated and classified into one of two

4 ¿Se ha hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?



Fig 1 | Search strategy for selection of trials

to reiterate their applications and raising the debate on the need for European approval even in the lay public.

We examined the evidence that long term growth hormone treatment in children with idiopathic short stature may improve their height as adults. We carried out a systematic review of all randomised and non-randomised controlled trials of growth hormone use in children with idiopathic short stature published up to April 2010.

METHODS

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and the bibliographic references from all retrieved articles describing such trials up to April 2010 using the search terms “growth hormone” and “final height” and “adult height” and “idiopathic short stature”. No language restrictions were applied.

for height (SD score) at start of therapy and in adulthood and their standard deviations.

Randomised controlled trials allow decision makers to draw causal inferences linking interventions and outcomes with protection against bias. Therefore randomised controlled trials begin with a “high quality” rating. The strength of a recommendation reflects the degree of confidence that the desirable effects of a recommendation outweigh the undesirable effects. Desirable effects can include beneficial health outcome, less burden, and cost savings. Undesirable effects can include harms, more burden (that is, patient compliance), and expenses.

According to the Endocrine Society,⁷ a scientific trial should be evaluated and classified into one of two grades (strong and weak) of recommendation and the quality of the evidence into one of four categories (high, moderate, low, and very low). On this basis a grading was assigned to each of the three randomised controlled trials.

4

Statistical analysis

For primary analysis we calculated the effect size for

5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer esto?

pubertal stage; no previous growth hormone therapy; and no comorbid conditions that would impair growth, such as chromosomal abnormalities, bone diseases, chronic diseases interfering with growth, treatment with steroids or sex steroids, and dysmorphic syndromes. Adult height was considered achieved when growth rate was <1.5 cm/year or bone age was 15 years in females and 16 years in males.

Efficacy outcome measures and quality assessment

The primary efficacy outcome measure was the difference in adult height between treated and untreated children. We considered a mean difference in adult height of more than 0.9 SD scores (about 6 cm) as a satisfactory response to growth hormone therapy. This value was chosen as it represents the mean difference in adult height between growth hormone treated and untreated children born small for gestational age.⁶ The SD score, also called z score, represents the distance between the raw score and the population mean in units of the standard deviation. We calculated the SD score with the formula: $SD \text{ score} = (x - \text{average } x) / SD$, where x is the observed measurement, average x is the mean of this measurement at the relevant age, and

the height) for each trial. We present these scores in a paired analysis with their 95% confidence intervals.

Then we calculated the global effect size, pooling the data. When the effect size was significant in a fixed model we repeated the analyses using a random effects model.⁸ The random effects model incorporates statistical heterogeneity (results, methods, and publication bias) and provides a more conservative estimate of the pooled effect size than a fixed model. We calculated I^2 values for quantifying heterogeneity in the meta-analysis. I^2 describes the percentage of variability in point estimates that is due to heterogeneity rather than to sampling error. Although no universal rule covers the definitions of mild, moderate, or severe heterogeneity, I^2 values more than 50% indicate notable heterogeneity, whereas values less than 30% indicate mild heterogeneity. We assessed publication bias by funnel plot analysis (see web extras). As the significance of the effect size may be affected by a single trial, we carried out a sensitivity analysis. When trials presented enrolling biases, we excluded these studies from the analysis to verify whether the same trend was observed with the remaining trials. Analyses for randomised controlled trials were carried out using Review Manager 5 software for Windows package (Nordic Cochrane Centre,

Preguntas sobre IMPORTANCIA



6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?, ¿han sido interpretados con sentido común?

7 ¿Cuán precisos son los resultados?

RESULTS

The search strategy identified 19 long term studies (>3 years). Nine studies were excluded; five were not carried out up to adulthood and four were not controlled trials. Three⁹⁻¹¹ of the 19 studies¹²⁻²² were randomised controlled trials, the remainder non-randomised controlled trials (fig 1). Only one study included a placebo control group.¹⁰

Randomised controlled trials

The three randomised controlled trials (115 children, 79 cases and 36 controls) were of low or moderate quality (table 1). Little or no information was available on the method of randomisation. If the treated group of a single study contained subgroups, the group and its subgroups were analysed separately. In one trial¹¹ the children were subdivided according to dose of growth hormone (0.033 and 0.067 mg/kg/day).

Children were enrolled in the randomised controlled trials if their SD score for height was below -2.0. The mean chronological age at start of therapy ranged from 6.1 to 12.9 years (mean age 10.2 (SD 1.1) years for all children, 10.08 (SD 1.09) years for treated children, and 10.04 (SD 1.1) years for untreated children). All the chil-

mean initial height was -2.8 (SD 0.5): -2.9 (SD 0.6) for treated children and -2.7 (SD 0.5) for untreated children.

Randomised controlled trials

Adult height

In one of the randomised controlled trials, children with a baseline SD score for height of -2.5 and treated for about 6.2 years achieved an average near final height of -1.1 SD score compared with -2.4 SD score in untreated children (fig 2).⁹ In the only double blind and placebo controlled trial, treated children achieved an average adult height of -1.77 SD score compared with -2.34 SD score in untreated children.¹⁰ Treated children in the remaining study¹¹ achieved a mean SD score for adult height of -1.6 compared with -2.2 in untreated children. This trial reported two subgroups of children treated according to two growth hormone dose regimens (table 1). The children treated with a daily dose of 0.067 mg/kg achieved a mean adult height of -1.5 SD score compared with -1.7 SD score for children treated with 0.033 mg/kg/day, corresponding to a mean difference of 2 cm

Variable principal: diferencia en la talla adulta (M1)

Variables secundarias:

- Talla ganada hasta la edad adulta (M2)
- Diferencia entre talla adulta y talla padres (M3)

En los EC aleatorizados (3 con 115 niños: 79 casos y 36 controles)

- **M1:** el grupo tratado alcanzó una talla adulta de -1,52 DS y en el control de -2,30 DS, con una diferencia media de 0,65 DS (**4 cm**), IC95% 0,40 a 0,91, $p < 0,001$.

Al comparar los grupos con diferentes dosis, los que recibieron 0,033 mg/kg/día tuvieron una diferencia de 0,5 DS (3 cm) y los que recibieron 0,067 mg/kg/día fue de 0,7 DS (4,2 cm).

- **M2:** el grupo tratado fue de 1,20 DS (7,2 cm) y en el control 0,34 DS (2 cm), con una diferencia media de 0,79 DS (4,7 cm), IC95% 0,50 a 1,09, $p < 0,001$.

- **M3:** en el grupo tratado la talla fue de -0,4 DS y en el control de -1,01, con una diferencia media de 0,87 DS, IC95% 0,28 a 1,48, $p = 0,004$.

En los EC no aleatorizados (7 con 477 niños: 181 casos y 296 controles)

- **M1:** efecto global de 0,45 DS (**3 cm**), IC95% 0,18 a 0,73, $p=0,001$
- **M2:** efecto global de 0,71 DS (5 cm), IC95% 0,42 a 0,99, $p<0,001$

Preguntas sobre APLICABILIDAD



8 ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes y en nuestro medio?

Si

9 ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?

La talla ganada con GH en la TBI es de 4 **cm de media**
(en los EC aleatorizados; 3 cm en los EC no aleatorizados)

La ganancia de talla fue inferior a la considerada como objetivo para valorar la eficacia del tratamiento en las tres variables de resultado consideradas, **no alcanzando ni la diferencia de talla adulta de 6 cm** (0,9 DS) propuesta para valorar la eficacia del tratamiento con GH en los niños pequeños para su edad gestacional

10 ¿Compensan los beneficios del tratamiento frente a los costes y riesgos del mismo?

En los niños tratados la **talla alcanzada** continúa siendo más baja que en la población del mismo sexo y edad.

La controversia continúa y se tiene que ponderar con los **riesgos** (reales, como la disminución de la sensibilidad a la insulina, o hipotéticas, como el incremento de neoplasias a la largo plazo) y los **costes** (20.000 € por año de tratamiento o 27.000 € por cm ganado).

Esto unido a que no hay estudios que demuestren una mejora en la calidad de vida o adaptación psicosocial.



¡¡ Conseguido !!.....Enhorabuena...



Confiamos que no haya sido muy agotador