

# Lectura crítica de revisions sistemàtiques, assaigs clínics i estudis de cohorts

---

Maribel Fernández San Martín  
Tècnica de Salut. SAP Litoral  
mifsanmartin.bcn.ics@gencat.cat

IdiapJgol  
Setembre- 2009

# Contingut

---

- Recordatori disseny d'estudis
- Valoració dels punts importants per decidir la qualitat d'un estudi
- Exemple pràctic i exposició

# LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

---

## • Validesa de l'estudi (Interna)

- Capacitat de l'estudi per mesurar el que es proposa l'objectiu. Absència de error sistemàtic o biaix.

*¿És correcte el resultat?*

## • Importància dels resultats

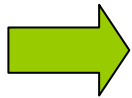
- Magnitud del efecte
- Precisió de l'estimació
- Mesures d'impacte

## • Aplicabilitat dels resultats al nostre medi (validesa externa)

# Llistat de comprovació de la qualitat de la publicació d'estudis epidemiològics

---

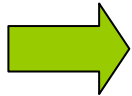
## □ Revisions sistemàtiques



### **QUORUM**

*Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Metaanàlisis (QUORUM) Med Clin (Barc). 2005; 125 (Supl 1):32-7*

## □ Assaigs clínics



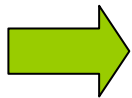
### **CONSORT**

*Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT).] Med Clin (Barc). 2005; 125 Suppl 1:21-7.*

# Llistat de comprovació de la qualitat de la publicació d'estudis epidemiològics

---

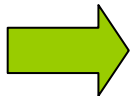
## □ Estudis observacionals



### **STROBE**

*von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008;22(2):144-50.*

## □ Proves diagnòstiques



### **STARD**

*Altman DG, Bossuyt PM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). Med Clin (Barc). 2005; 125 Suppl 1:49-55.*

Pregunta: en un pacient amb depressió, és la fluoxetina millor que els TCA ?

Buscar l'evidència científica?

# Pregunta: en un pacient amb depressió, és la fluoxetina millor que els TCA ?

---

Fluoxetine AND Depressive Disorder

Pubmed: referències bibliogràfiques:



2302

"Fluoxetine"[Mesh] AND "Depressive Disorder"[Mesh]

Pubmed: referències bibliogràfiques:



1691

Límits: Randomized Clinical Trials:

Pubmed: referències bibliogràfiques:



462

¿ Qualitat?

# Concepte Revisió Sistemàtica

---

- Document que resum o sintetitza les publicacions relacionades amb un tema en concret
- Utilitza una metodologia estructurada, sistematitzada i multidisciplinària en la recollida de la informació, valoració crítica dels estudis i la síntesi dels mateixos

# Concepte Meta- anàlisi

---

- Combina i resum els resultats dels estudis originals inclosos a una revisió sistemàtica
- El seu objectiu es obtenir un únic estimador dels resultats

# Revisions sistemàtiques vs revisions descriptives

---

## Revisions Sistemàtiques

- Cerca sistemàtica, exhaustiva i explícita de l'evidència disponible.
- Elaboració d' un protocol de recerca
- Descripció dels criteris d' inclusió i exclusió dels articles

## Revisions Narratives

- Criteris de cerca bibliogràfica no explícits (falta de reproductivitat)
- No protocol d' investigació previ

# Revisions sistemàtiques vs revisions descriptives

---

## Revisions Sistemàtiques

- ❑ Realització d'un metaanàlisi si s'escau
- ❑ Són útils per elaborar Guíes de Pràctica Clínica

## Revisions Narratives

- ❑ No metaanàlisi
- ❑ Sovint s'utilitzen per defensar les idees preconcebudes dels autors

# Etapes de les RS

---

- Objectius. Definició de la pregunta
- Criteris de selecció: tipus d'estudis, participants, intervencions, mesures de resultat, idiomes.
- Pla de cerca bibliogràfica: bases de dades, descriptors, fonts no publicables..

# Etapes de les RS

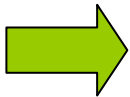
---

- Revisió dels estudis trobats: selecció dels inclosos i anàlisi de les causes dels exclosos
- Anàlisi de la qualitat dels estudis inclosos
- Extracció dels resultats i meta-anàlisi (si es possible)
- Valoració de la sensibilitat de l'anàlisi i del biaix de publicació
- Informe i difusió dels resultats

# Llistat de comprovació de la qualitat de la publicació d'estudis epidemiològics

---

## □ Revisions sistemàtiques



### QUORUM

*Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Metaanàlisis (QUORUM)  
Med Clin (Barc). 2005; 125 (Supl 1):32-7*

Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.

**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

# Títol / introducció / objectius (QUORUM)

---

- **Títol:** Identificar l'article com a una RS o MA
- **Introducció:** Problema clínic, fonaments biològics de la intervenció, justificació de la revisió
- **Objectius:** Especificar la pregunta clínica

# Components de la pregunta com objectiu de la RS

---

- ❑ Intervenció, exposició o procediment diagnòstic que s'avalua
- ❑ Comparació
- ❑ Mesura de l'efecte
- ❑ Població /pacients

# Components de la pregunta clau al fer la cerca bibliogràfica

---

- **Intervenció, exposició o procediment diagnòstic que s'avalua**
- Comparació
- Mesura de l'efecte
- **Població /pacients/ problema de salut**

Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.

**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

**BACKGROUND:** Previous meta-analyses of fluoxetine as an antidepressant have many methodological problems, including diagnosis of major depression, validity of outcome measures and lack of intention-to-treat analyses.

**Objectius**

To obtain quantitative estimates of the fluoxetine treatment effect compared with: (a) placebo; (b) TCAs; and (c) to analyse the reasons for early discontinuation from treatment.

# Mètodes: Cerca de la informació /criteris de selecció (QUORUM)

---

## □ Fonts d'informació detallada:

- Bases dades electròniques
- Articles de revisió
- Resums congressos
- Tesis doctorals
- Contacte experts
- Registre d'assaigs clínics
- Indústria farmacèutica
- Cerca manual

□ **Restriccions:** anys de publicació, idiomes

□ **Selecció:** Criteris d'inclusió i d'exclusió

# Components de la pregunta al definir els criteris de selecció

---

- ❑ Intervenció, exposició o procediment diagnòstic que s'avalua
- ❑ Comparació: placebo, altres tractaments
- ❑ Mesura de l'efecte: resultats clínicament rellevants: qualitat de vida, mortalitat, complicacions
- ❑ Població /pacients: problemes de salut, grup d'edat, lloc on rep cures la persona (ambulatori/hospitalitzat)
- ❑ Tipus de disseny d'estudi

Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.

**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

## **criteris de selecció**

Tipus d'estudis : RCT

Participants: Pacients amb depressió major segons DSM-III

Intervencions: Fluoxetina vs placebo/ Fluoxetina vs TCA

Mesures de resultat: Puntuació HDRS- 17 en un seguiment de, al menys 6 setmanes.

Idiomes: sense restricció.

## **Localització d'estudis**

Accés a base de dades Lilly de fluoxetina: s'inclouen tots els estudis amb fluoxetina, publicats i no publicats.

# Mètodes: selecció, valoració de la validesa dels estudis..... (QUORUM)

---

- ❑ **Valoració de la validesa:** Utilització d'escala/criteris per avaluar la validesa de cada estudi (emmascarament, assignació aleatòria, pèrdues..)
- ❑ **Extracció de dades:** Informació a extreure i mètodes d'extracció
- ❑ **Síntesi quantitativa de dades:** mesures d'efecte, mètodes de combinació de resultats, gestió de dades absents, heterogeneïtat estadística, anàlisi de sensibilitat, anàlisi del biaix de publicació.

Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.

**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

---

## **Anàlisi**

Anàlisi fet en grups: (USA and non-USA trials) and (placebo or TCA).

Anàlisi per intenció de tractar

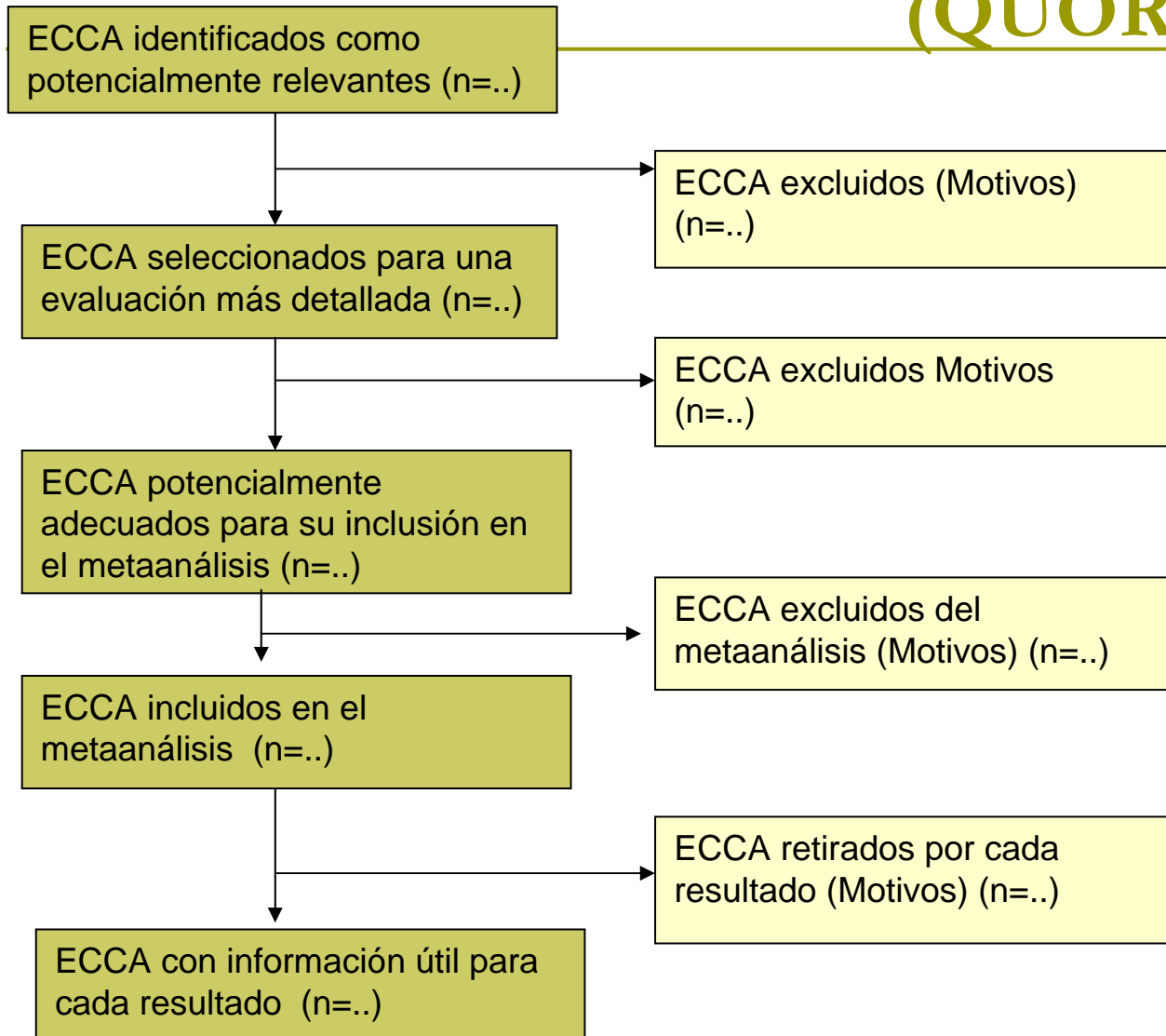
Mesura combinada: canvi mitjà en l'escala HDRS (inici- final) amb el seus intervals de confiança. Valoració de la heterogeneïtat dels grups.

# Resultats (QUORUM)

---

- Diagrama de flux
- Motius d'exclusió dels estudis
- Característiques dels estudis: pacients, edats, grandària mostra, intervenció, dosi, període de seguiment
- Síntesi quantitativa dels resultats

# Diagrama de flux d'assaigs clínic aleatoritzats (QUORUM)

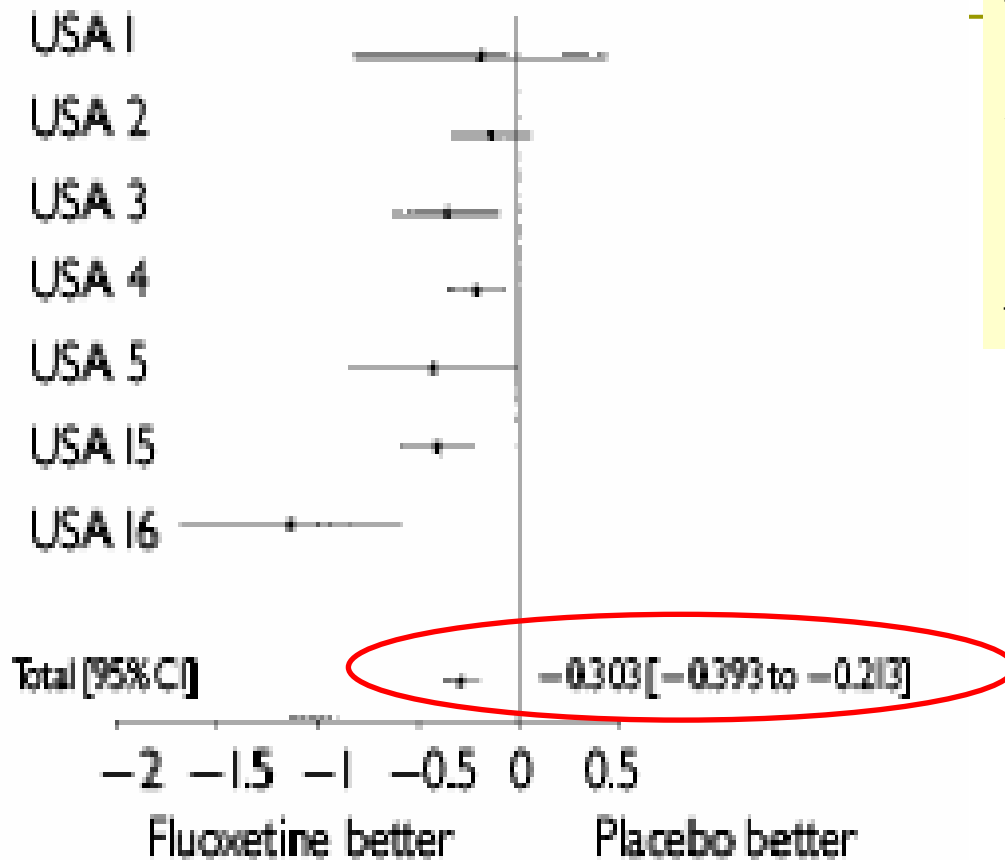


**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

Variables	USA 1	USA 2	USA 3	USA 4
No. of investigators	1	10	10	30
No. of patients				
Total	40	746	363	671
Fluoxetine	21	639	285	335
TCA	–	–	–	–
Placebo	19	107	78	336
Status (in-patient/out-patient)	In/Out	Out	Out	Out
Fluoxetine	20–60	20, 40 or 60	5, 20 or 40	20 fixed :
TCA	–	fixed	fixed	–
Dosage range (mg)	–	–	–	–
Published (P)/ unpublished (U)	P	P	P	P
Completers (n, %)				
Fluoxetine	15, 71.4	356, 55.7	180, 63.2	263, 78.5 :
TCA	–	–	–	–
Placebo	15, 78.9	64, 59.8	42, 53.8	271, 80.6 :

AT, amitriptyline; IP, imipramine; D, doxepin; DMI, desipramine; NT, nortryptiline.



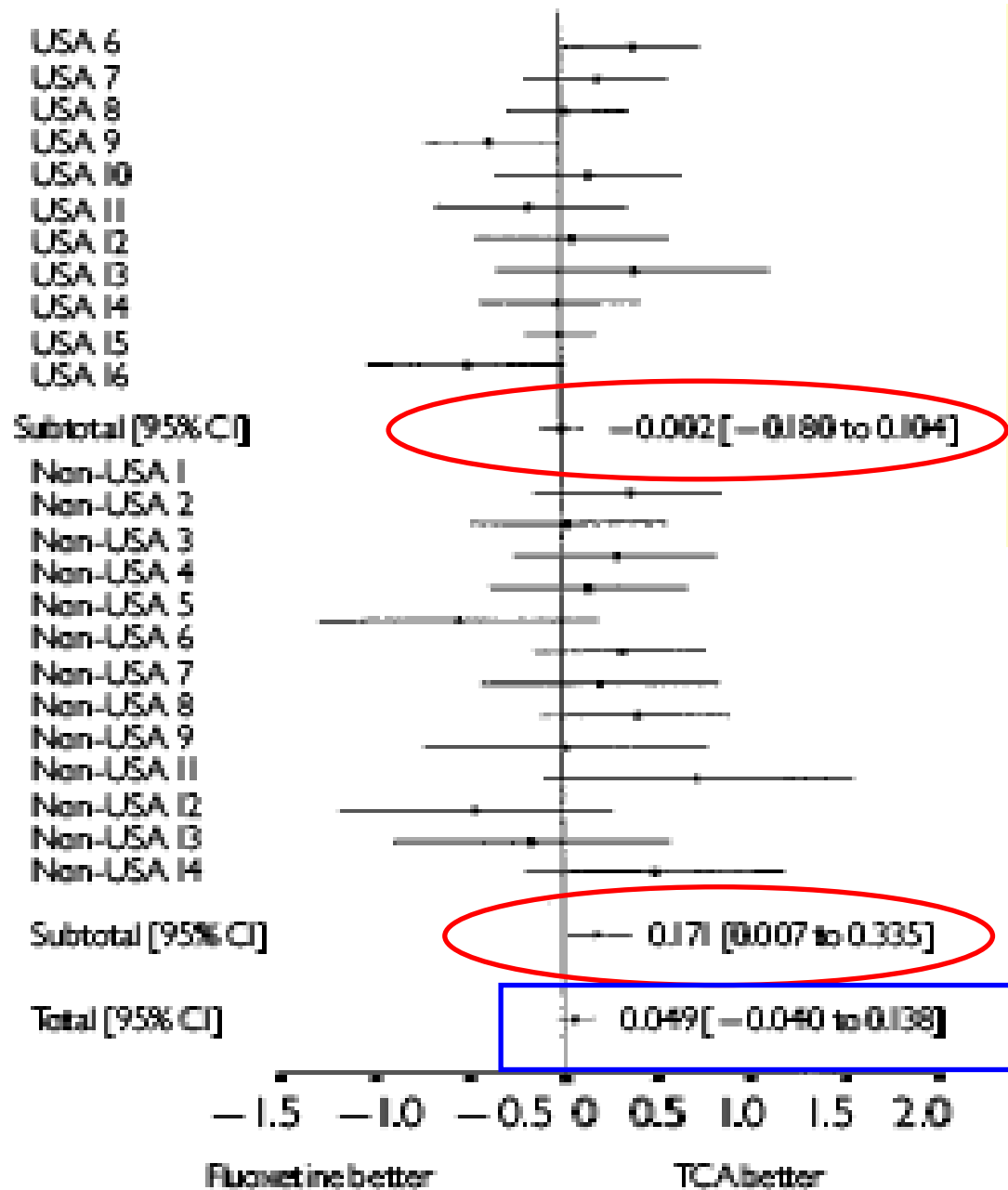
Effect size analysis for the actual change from baseline to end-point on the 17 item Hamilton Depression Rating Scale in seven USA trials v. placebo (all randomised patients analysed, using a last observation carried forward technique).

Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.

**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000  
May; 176: 421-8.

Effect size analysis for the actual change from baseline to end-point on the 17 item Hamilton Depression Rating Scale scale in 11 USA trials v. tricyclic antidepressant (TCA) and 13 non-USA trials v. TCA (all randomised patients analysed, using a last observation carried forward technique).



Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.  
**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**  
 Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD.

**Meta- analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression**

Br J Psychiatry 2000 May; 176: 421-8.

---

**Analysis subgroup**

	<b>Adverse event</b>	
	<b>Odds ratio</b>	<b>95% CI</b>
<b>USA trials v. placebo</b>	<b>1.96*</b>	<b>(1.42–2.72)</b>
<b>USA trials v. TCA</b>	<b>0.47*</b>	<b>(0.36–0.61)</b>
<b>Non-USA trials v. TCA</b>	<b>1.25</b>	<b>(0.64–2.46)</b>
<b>Combined trials v. TCA</b>	<b>0.53*</b>	<b>(0.42–0.67)</b>

\* $P \leq 0.01$ ; TCA, tricyclic antidepressant.

Meta-analysis of reasons for early treatment discontinuation

# Discussió (QUORUM)

## Aplicabilitat dels resultats al nostre medi (CASPE)

- Resumens dels resultats principals
- Implicacions per a la pràctica clínica: validesa interna i externa:
  - Similituds dels pacients
  - Àmbits d'estudi
  - Biaixos
  - Estan analitzats tots els resultats importants per prendre decisions.
- Balanç benefici /risc de la intervenció
- Línees futures de recerca

# LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

---

## Preguntas red Caspe ([www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org))

- Validesa de l'estudi (Interna)
- Importància dels resultats
- Aplicabilitat dels resultats al nostre medi

# VALIDESA D'UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA

---

- Es va fer la revisió d'un tema clarament definit?
  - Població, intervenció, mesures resultat.
- Es van seleccionar els tipus de articles adequats?
  - Disseny apropiat per contestar la pregunta de recerca
- Estan inclosos els estudis importants i pertinents?
  - Fonts d'informació utilitzades

# VALIDESA D'UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA

---

- Creus que els autors de la revisió han fet lo suficient per valorar la qualitat dels estudis inclosos?
- Si s'han "combinat" els resultats de la revisió, era raonable fer-ho?
  - els resultats dels estudis eren similars entre sí
  - els resultats de tots els estudis inclosos hi son clarament presentats
  - estan discutits els motius de qualsevol variació dels resultats

# LECTURA CRÍTICA D'UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA

---

## Importància dels resultats

- Resultat global de la revisió
- Precisió dels resultats

## Aplicabilitat dels resultats (validesa externa)

- Són els pacients similars als nostres?
- Superen els beneficis als riscos?
- Són factibles els tractaments?

# Avantatges revisió sistemàtica

---

- ❑ Estalvia temps de cerca d'una resposta clínica
- ❑ Dona una major potència estadística als resultats que els estudis per separat
- ❑ Permet calcular el resultat en subgrups de pacients amb més precisió.
- ❑ Es pot generalitzar amb més seguretat si els efectes d'estudis fets en diferents àmbits son similars

# Avantatges

---

- Es pot quantificar la incidència d'efectes adverses que, per ser baixa, requereix d'un nombre elevat de pacients.

# Limitacions

---

- Dona una major potència estadística als resultats que els estudis per separat: petits efectes poden ser estadísticament significatius però no clínicament rellevant
- Biaix de publicació
- Biaix d'idioma

Nissen SE, Wolski K.

**Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.**

N Engl J Med. 2007;356:2457-71.

**Objetivo**

Comparación de ensayos con rosiglitazona versus placebo o fármacos activos, para evaluar los efectos cardiovasculares del fármaco.

Nissen SE, Wolski K.

## **Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.**

N Engl J Med. 2007;356:2457-71.

### Métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada, la web de la FDA y el registro de ensayos clínicos de GlaxoSmithKline. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- duración de más de 24 semanas,
- grupo control aleatorizado que no tomara rosiglitazona
- resultados de infarto de miocardio y muerte de causa cardiovascular.

De los 116 estudios potenciales y relevantes, 42 cumplieron los criterios de inclusión.

Nissen SE, Wolski K.

## Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.

N Engl J Med. 2007;356:2457-71.

**Table 4.** Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.

Study	Rosiglitazone Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Control Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<b>Myocardial infarction</b>				
Small trials combined	44/10,285 (0.43)	22/6106 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1.43 (1.03–1.98)	0.03
<b>Death from cardiovascular causes</b>				
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3980 (0.18)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2895 (0.17)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06

## De cómo conseguir que las personas caminen

Ogilvie D, Foster C E, Rothnie H, Cavill N, Hamilton V, Fitzsimons CF, Mutrie N, on behalf of the Scottish Physical Activity Research Collaboration (SPARColl).

**Interventions to promote walking: systematic review.**

BMJ. 2007;Jun 9;334(7605):1204. Epub 2007 May 31.

### Objetivos

Obtener la mejor evidencia disponible que permita determinar cuáles son las características de las intervenciones efectivas en promover el caminar, así como evaluar los efectos de estas intervenciones en términos de actividad física y salud.

Ogilvie D, Foster C E, Rothnie H, Cavill N, Hamilton V, Fitzsimons CF, Mutrie N, on behalf of the Scottish Physical Activity Research Collaboration (SPARColl).

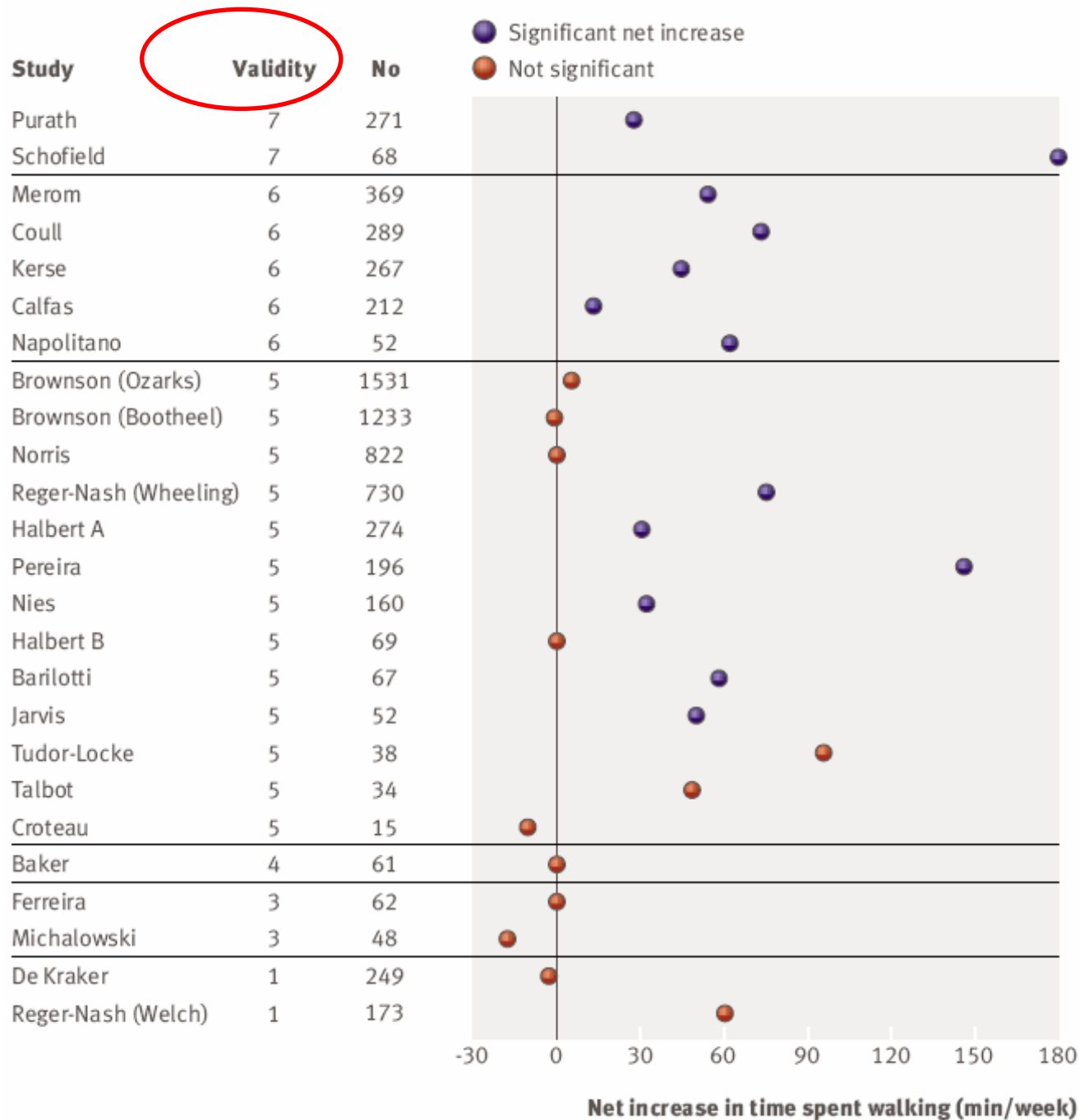
## **Interventions to promote walking: systematic review.**

BMJ. 2007;Jun 9;334(7605):1204. Epub 2007 May 31.

Diseño: estudios:

- publicados y no publicados
- en cualquier idioma,
- RCT, y estudios de intervención no aleatorizados con grupo control
- Intervención: cualquier tipo de promoción del ejercicio de caminar.
- Resultado: medida del incremento de caminar (objetiva, subjetiva, ambas) seleccionando

Se incluyeron 19 ensayos clínicos controlados aleatorizados y 29 estudios controlados no aleatorizados.



**Interventions to promote walking: systematic review.**

BMJ. 2007; Jun 9; 334(7605): 1204. Epub 2007 May 31.

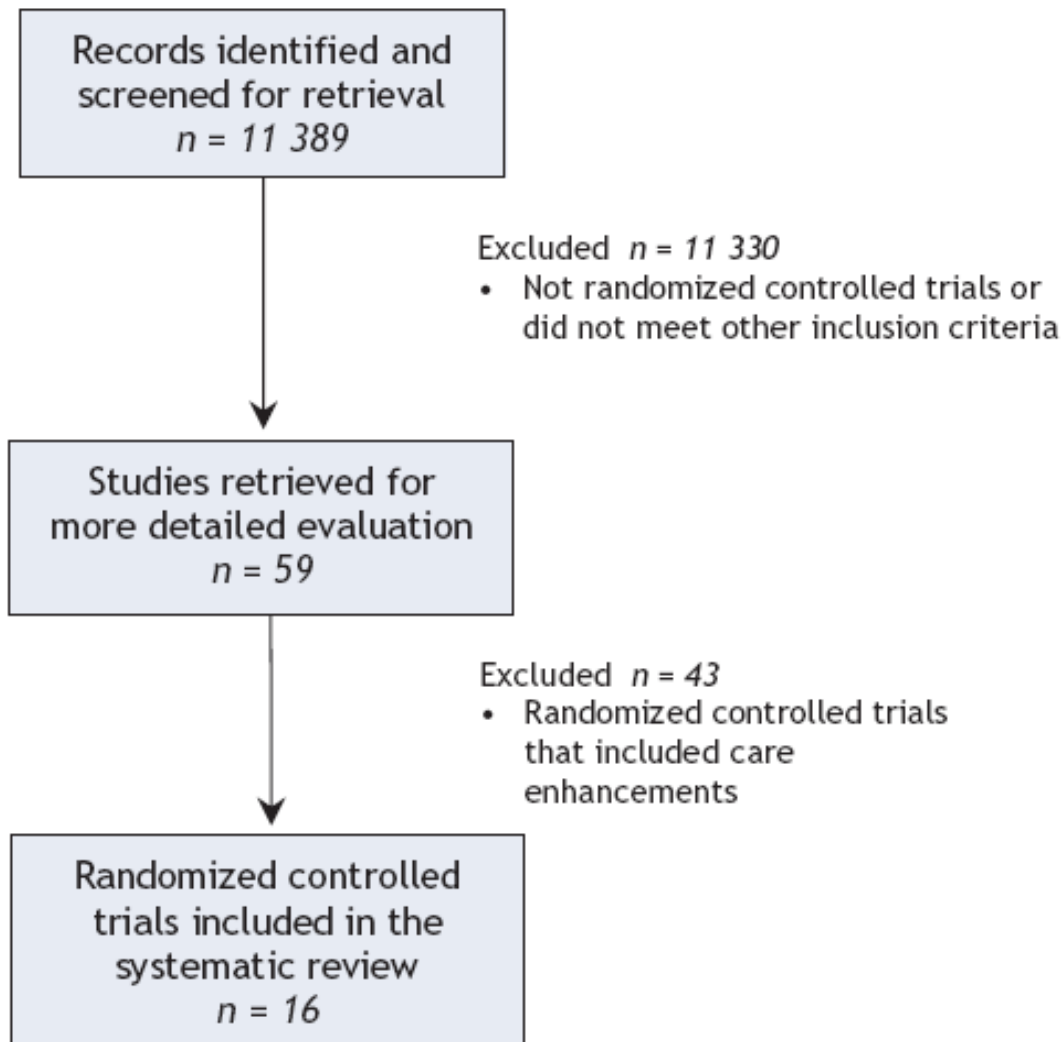
Simon Gilbody DPhil, Trevor Sheldon DSc, Allan House DM

# **Screening and case-finding instruments for depression: a meta-analysis.**

CMAJ 2008;178(8):997-1003

## **Objetivos**

Establecer la eficacia de realizar un screening en la mejora del reconocimiento de la depresión, el manejo de la depresión y los resultados de pacientes con depresión.



## Diseño:

- RCT

-Centros no psiquiátricos

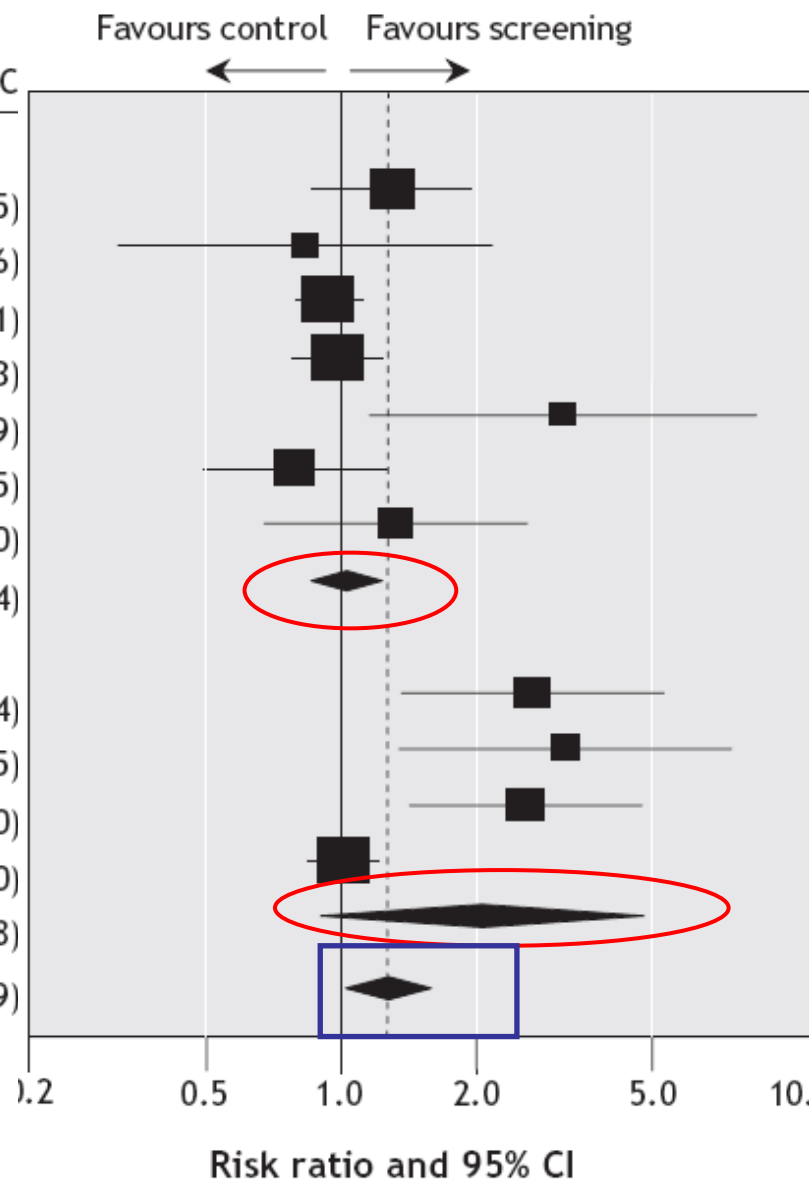
-Intervención:

cualquier instrumento de screening utilizado de forma sistemática

-Resultado:

tasas de detección, inicio de tto farmacológico o psicológico, tasas de derivación a salud mental.

Study	No. of events /	No. of participants	Risk ratio (95% C
	Treatment	Control	
<b>Unselected Patients</b>			
Christensen et al <sup>26</sup>	50/900	38/885	1.29 (0.86-1.95)
Dowrick et al <sup>27</sup>	6/51	9/63	0.82 (0.31-2.16)
German et al <sup>28</sup>	127/325	203/484	0.93 (0.78-1.11)
Hoeper et al <sup>29</sup>	117/722	121/730	0.98 (0.77-1.23)
Linn et al <sup>32</sup>	25/100	4/50	3.13 (1.15-8.49)
Schriger et al <sup>35</sup>	22/92	30/98	0.78 (0.49-1.25)
Williams et al <sup>38</sup>	30/653	11/316	1.32 (0.67-2.60)
<i>Subtotal</i>	377/2843	416/2626	1.03 (0.85-1.24)
<b>High-risk patients</b>			
Callahan et al <sup>25</sup>	32/100	9/75	2.67 (1.36-5.24)
Magruder-Habib et al <sup>33</sup>	16/48	6/57	3.17 (1.35-7.45)
Moore et al <sup>34</sup>	28/50	10/46	2.58 (1.41-4.70)
Whooley et al <sup>37</sup>	56/74	58/77	1.00 (0.84-1.20)
<i>Subtotal</i>	132/272	83/255	2.08 (0.90-4.78)
<b>Overall</b>	509/3115	499/2881	1.27 (1.02-1.59)



**Effect of screening and case-finding instruments on the recognition of depression by clinicians, by method of patient selection.**

Eladio Fernández Liz y Francisco José Luque Mellado

## **Revisión sistemática sobre coordinación terapéutica entre atención primaria y atención especializada**

Aten Primaria. 2007; 39(1): 15-21

### **Objetivos**

Evaluar la información disponible en materia de coordinación terapéutica entre la atención primaria y la atención hospitalaria para identificar actividades con resultados positivos que pudieran adaptarse al ámbito local.

Eladio Fernández Liz y Francisco José Luque Mellado  
**Revisión sistemática sobre coordinación terapéutica  
entre atención primaria y atención especializada**

Aten Primaria. 2007;39(1):15-21

Diseño:

Selección de los estudios. Estudios realizados en países con sistemas nacionales de salud. Se incluyeron 36 estudios:

- a) estudios observacionales sobre prescripción de medicamentos a pacientes situados en la interfase atención primaria-atención hospitalaria (18 estudios);
- b) estudios que recogen la opinión de los profesionales sanitarios: artículos de revisión, consenso, editoriales (7 artículos); estudios cualitativos(4 estudios), y
- c) estudios que plantean o evalúan intervenciones (7 estudios).

- Idioma inglés o español

Se excluyeron 431 estudios.

Eladio Fernández Liz y Francisco José Luque Mellado  
**Revisión sistemática sobre coordinación terapéutica  
entre atención primaria y atención especializada**

Aten Primaria. 2007;39(1):15-21

---

- La información sobre programas de coordinación terapéutica entre atención primaria y atención hospitalaria es limitada.
- Los programas de atención compartida más evaluados han sido los relacionados con el abordaje de la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus, el asma y la hipertensión. También en el caso de pacientes con tratamiento anticoagulante oral.
- Se propone la creación de comités farmacoterapéuticos formados por profesionales de atención primaria y atención hospitalaria.
- Estos comités podrían adaptar al ámbito local los formularios en consonancia con los estándares de calidad de prescripción definidos en atención primaria.

# Bibliografia

---

- Handbook Cochrane. 2003
- Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. Systematic reviews in health care. A practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.