

Metaanálisis: fortalezas y debilidades

DR. EDGARDO SANDOYA

PALABRAS CLAVE: METAANÁLISIS
METODOLOGÍA

KEY WORDS: META-ANALYSIS
METHODOLOGY

A comienzo de los años 80, quienes manejábamos pacientes con IAM nos limitábamos a calmarles el dolor, administrarles oxígeno y tener el desfibrilador listo por si sobrevenía una arritmia fatal.

En la primavera de 1983 Dr. William Ganz presento en Tucumán, Argentina, su protocolo de fibrinolíticos en el IAM, lo que llevó al Dr. Hugo Senra, Director de la Unidad Coronaria del Hospital Español, a promover activamente el uso de estreptoquinasa en nuestro país, la que a la sazón no estaba disponible en el medio y fue introducida merced a su gestión.

Poco tiempo después asistí al padre de una colega con IAM hiperagudo, quien a la postre sería el primer paciente en recibir este tratamiento. En corto tiempo a este siguió otra serie de pacientes en los que la estreptoquinasa demostró ser clínicamente efectiva. Los buenos resultados iniciales y diversos trabajos que mostraban su beneficio, llevaron a que nuestro grupo adoptase calurosamente ese tratamiento.

Fue entonces cuando llegaron a nuestras manos algunos trabajos que no mostraban beneficio de la fibrinólisis.

Nos veíamos así frente a un fuerte dilema ético: ¿debíamos seguir utilizando este fármaco o por el contrario debíamos dejar de hacerlo? Hasta ese entonces asistíamos pasivamente a la consolidación del IAM ante nuestros ojos; ahora disponíamos de un tratamiento que en muchos casos era "milagroso" (el paciente que se encontraba con dolor muy intenso, bruscamente aliviaba el mismo, su ECG renivelaba el ST y el componente neurovegetativo retrocedía), pero no estábamos seguros si realmente era de beneficio.

NUESTRO PRIMER METAANÁLISIS

En 1985 llegó a nuestras manos un artículo pu-

blicado en *European Heart Journal* titulado "Metaanálisis de 33 ensayos clínicos randomizados de fibrinolíticos en el IAM". En el mismo sus autores establecían que el análisis conjunto de los estudios existentes indicaba que los fibrinolíticos determinaban una reducción de la mortalidad de 22%, la que era estadísticamente significativa ⁽¹⁾. Cuando leímos este trabajo en el ateneo sabatino, nos quedaron planteadas más dudas que certezas ¿qué significaba metaanálisis?, ¿cómo saber si el trabajo era válido?, ¿debían tenerse en cuenta sus resultados?

Estas preguntas quedaron sin respuesta, pero el resultado nos estimuló a seguir realizando este tratamiento, que nos brindaba la satisfacción de estar "haciendo algo" por el paciente.

En 1986 vendría la primera confirmación de la validez de los resultados del metaanálisis cuando se publicó el resultado del estudio GISSI. Este comparó de forma randomizada a la estreptoquinasa con el cuidado habitual en 11.712 pacientes con IAM de 176 unidades coronarias de Italia, mostrando una reducción de riesgo relativo de mortalidad de 19% con el fibrinolítico ⁽²⁾. Dos años después se publicaría el estudio ISIS-2, el que en 17.187 pacientes con IAM mostró una reducción de mortalidad de 25% con igual fármaco ⁽³⁾.

En la tabla 1 se presentan los resultados del metaanálisis y de los dos megaestudios referidos ⁽¹⁻³⁾. Como puede apreciarse en ella, los límites del intervalo de confianza de 95% (IC 95%) del metaanálisis se situaron en un riesgo relativo (RR) entre 0,73 y 0,92, lo que significa que el verdadero efecto del tratamiento determina una reducción del riesgo relativo (RRR) entre 27% y 8%.

El estudio GISSI mostró un resultado comprendido entre los límites de confianza del metaanálisis: RR 0,83 con un IC 95% ligeramente más estrecho: 0,75 a 0,91, al igual que ISIS-2:

Servicio de Cardiología, Asociación Española.

Correspondencia: esandoya@yahoo.com

Recibido noviembre 5; aceptado noviembre, 17, 2008

TABLA 1. METAANÁLISIS Y MEGAESTUDIOS DE TROMBOLÍTICOS EN EL INFARTO

Estudio	N	Trombolíticos			Control			RR (IC 95%)
		Muertes	N	%	Muertes	N	%	
Metaanálisis	5.857	463	2.961	15,6	553	2.896	19,1	0,82 (0,73 a 0,92)
GISSI	11.712	628	5.860	10,7	758	5.852	13,0	0,83 (0,75 a 0,91)
ISIS-2	17.187	791	8.592	9,2	1.029	8.595	12,0	0,77 (0,70 a 0,84)

N: número de pacientes; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

TABLA 2. METAANÁLISIS Y MEGAESTUDIO DE MAGNESIO EN EL INFARTO

Estudio	N	Magnesio			Control			RR (IC 95%)
		Muertes	N	%	Muertes	N	%	
Metaanálisis	1.301	25	657	3,8	53	644	8,2	0,46 (0,29 a 0,73)
ISIS-4	58.050	2.129	29.032	7,3	2.190	29.018	7,5	0,97 (0,92 a 1,03)

N: número de pacientes; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%

RR 0,77; IC 95% 0,70 a 0,84. Los IC 95% más estrechos obedecen a la mayor cantidad de eventos observados en estos estudios.

Estos dos ensayos clínicos despejaron las dudas acerca del papel de los trombolíticos en IAM, y además demostraron que el metaanálisis era una herramienta válida para evaluar nuevas terapéuticas. Un metaanálisis realizado varios años después, el que incluyó a todos los ensayos clínicos randomizados (ECR) que incluyeron más de 1.000 pacientes mostró similar resultado (RR 0,81) con límites de confianza aún más estrechos: IC 95% 0,77 a 0,85, debido al mayor número de eventos * existente (4).

SURGE UNA NOTA DE DUDA

Una historia con igual comienzo a la de los trombolíticos fue la del magnesio en el IAM, donde existía evidencia divergente acerca del tema, pero su resultado final fue diferente. En 1992 se publicó un metaanálisis que mostró beneficio de esta terapia, con una reducción del RR de muerte de 55% (IC 95% 61% a 27%). Tres años después se publicó el megaestudio ISIS-4 –del que toma-

ron parte cinco centros de nuestro país– el que no mostró beneficio de dicho tratamiento, pues hubo una mortalidad de 7,3% con magnesio versus 7,5% en el grupo control (RR 0,97; IC 95% 0,92 a 1,03), como puede verse en la tabla 2. En este caso el resultado observado y los límites de confianza no estuvieron incluidos dentro del IC 95% del metaanálisis.

Esto llevó a plantearnos si lo sucedido con el metaanálisis de trombolíticos no sería un resultado casual y este tipo de metodología sería inapropiada. Debió transcurrir algún tiempo para poder despejar esta incertidumbre.

¿QUÉ ES EL METAANÁLISIS?

El metaanálisis es un tipo de estudio que combina los resultados de los ECR que exploraron una determinada terapéutica en la misma entidad clínica, generándose una estimación cuantitativa del efecto terapéutico **.

Cuando en diferentes ECR se ha buscado respuesta a la misma interrogante, es previsible encontrar, por puro azar, diferencias entre sus resultados, especialmente si se trata

* Lo que aumenta la confianza de la estimación es la cantidad de eventos existentes, cuando la incidencia de eventos es baja como la muerte en la etapa aguda del IAM, requiere que se incluya gran cantidad de pacientes para tener resultados que sean inequívocos.

** Si bien posteriormente también se ha introducido la metodología del metaanálisis para analizar estudios observacionales, estudios diagnósticos, evaluaciones económicas, etcétera, en este artículo nos referimos a los referidos a tratamiento.

de estudios de pequeño tamaño. Los metaanálisis, al combinar los resultados de los ECR originales, aumentan el tamaño de la muestra y por lo tanto aumentan su potencia estadística, lo que tiene particular importancia cuando las diferencias observadas son pequeñas.

La idea de agregar los datos de diferentes ensayos para examinar este tipo de problemas es muy atractiva, y había sido sugerida por Archie Cochrane, un destacado epidemiólogo escocés, el que decía “una fuerte crítica a nuestra profesión es por no haber organizado un sumario crítico, por especialidad o subespecialidad, adaptada periódicamente, de todos los ensayos clínicos randomizados relevantes”⁽⁵⁾. Su prédica llevó a la formación de la Colaboración Cochrane, una organización internacional sin fines de lucro cuya misión es preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria, en lo que trabajan 50 grupos de colaboradores de todo el mundo⁽⁶⁾.

El metaanálisis vino a reemplazar a la revisión descriptiva como método para analizar la evidencia. En ese tipo de revisión se buscaba los estudios referidos a un tema, se establecía cuantos avalaban un tratamiento y cuantos no lo hacían y se formulaba una recomendación basada en la opinión del autor. Al no existir reglas formales para su realización, la revisión clásica es subjetiva, y por lo tanto es proclive al sesgo y al error. El desacuerdo entre revisores puede ir desde en algo tan básico como el tipo de estudios a incluir o el tamaño de la muestra a aspectos más finos como qué valor darle a cada tipo de estudio, cómo considerar la dirección del efecto del tratamiento, etcétera.

El metaanálisis dotó de rigor al proceso de búsqueda, selección, análisis e integración estructurada de la evidencia, brindando así una visión más objetiva de la misma.

Entre los aportes del metaanálisis se destaca el desarrollo de técnicas para la realización de búsquedas sistemáticas de la bibliografía, la selección de los estudios originales, la extracción de las medidas de efecto de los estudios y su síntesis en estimadores combinados.

Según algunos autores el término revisión sistemática es más apropiado para denominar este tipo de estudio, dado que el mismo tiene un componente cualitativo (el que describe todos los ECR existentes de un tema) y

un componente cuantitativo (el metaanálisis propiamente dicho, en que mediante un proceso estadístico se brinda un valor que combina el resultado de los ECR)⁽⁷⁾.

Otros, en cambio, postulan que es mejor el término metaanálisis porque meta implica algo que ocurre después y con frecuencia se emplea para denominar una nueva disciplina que maneja críticamente a la original⁽⁸⁾.

¿CÓMO SE REALIZA UN METAANÁLISIS?

La esencia de un metaanálisis es el abordaje sistemático para identificar y resumir la información crítica de los ECR, por lo que para realizarlo correctamente se requiere de experiencia tanto en los métodos como en la sustancia, lo que necesita de la colaboración entre clínicos y estadísticos avezados.

Su desarrollo comprende una serie de etapas, las que incluyen: planteo de la pregunta que se trata de responder, búsqueda de los ECR existentes, evaluación cualitativa de los ECR, análisis de heterogeneidad de los mismos, combinación de resultados, análisis de sesgos y presentación de resultados.

Existen recomendaciones sobre la publicación de resultados de metaanálisis formuladas por el grupo QUOROM (Quality of Reporting of Meta-Analyses), las que sirven de guía para ver cómo debe realizarse un metaanálisis. Allí se describe en 21 puntos aspectos referidos a la búsqueda, identificación y selección de los ensayos incluidos, la evaluación de su validez interna, las características de los ensayos incluidos, la síntesis cuantitativa de los resultados, y un diagrama de flujo⁽⁹⁾.

FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA

El punto de partida del metaanálisis, al igual que sucede con cualquier investigación, es plantear claramente la pregunta que se desea responder. Idealmente la misma debe comprender cuatro aspectos: problema, intervención, comparación y resultado a evaluar. Por ejemplo la pregunta podría ser: ¿en el IAM (problema), el *t*-PA (intervención), comparado con la estreptoquinasa (comparación) reduce la mortalidad (resultado a evaluar)? o ¿en la insuficiencia cardíaca sistólica crónica los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) comparados a placebo reducen la mortalidad?

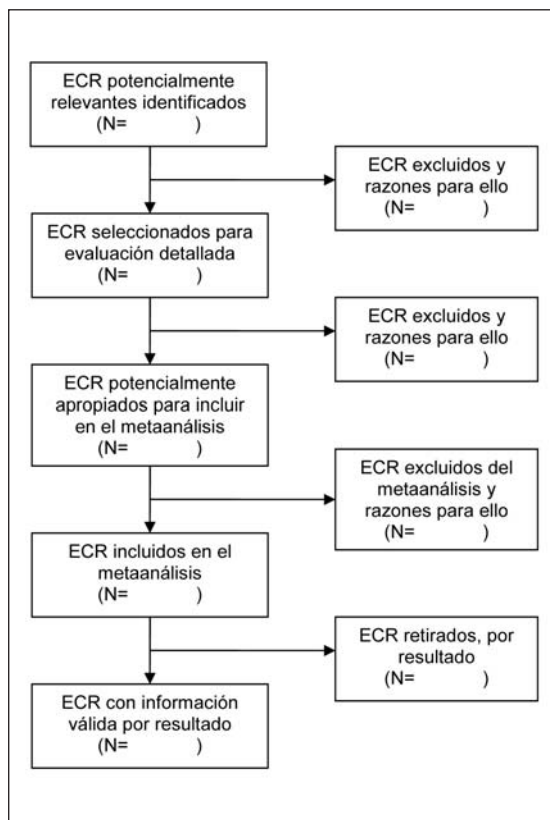


FIGURA 1. Diagrama de flujo QUOROM.

BÚSQUEDA DE LOS ECR

Para tratar de aproximarse al verdadero efecto del tratamiento es necesario disponer de todos los ECR que han investigado al mismo en la situación clínica planteada, hayan sido publicados o no. Al considerar toda la evidencia existente se minimiza la posibilidad de omitir ECR importantes, al mismo tiempo que se elimina el sesgo derivado de una selección subjetiva de la bibliografía.

Para ello es necesario realizar búsquedas bibliográficas en las bases de datos de consulta habitual, lo que debe ser complementado con la búsqueda de todos los estudios surgidos de las referencias de los trabajos encontrados, la búsqueda de publicaciones en forma de abstract en congresos y la consulta con expertos en el tema. El rigor con el que se realiza la búsqueda tendrá fuerte impacto en la calidad y la validez del metaanálisis.

Una vez identificados y localizados los ECR, se debe determinar qué artículos se incluyen en el metaanálisis. Para evitar sesgos de selección, es importante especificar en el protocolo criterios de inclusión/exclusión con-

cretos y aplicarlos rigurosamente a cada estudio. Dado que las conclusiones del metaanálisis pueden depender de los artículos que se incluyan, es importante evaluar cómo cambian los resultados si se aplican diferentes criterios de selección.

Las guías QUOROM establecen que debe proveerse un diagrama de flujo del proceso de selección. El diagrama de flujo lista el número de estudios excluidos e incluidos en cada etapa del proceso de selección y las razones para su exclusión (figura 1).

EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LOS ECR

Una vez conseguidos todos los estudios se realiza su evaluación metodológica, lo que constituye un paso crítico, pues sus conclusiones dependerán en gran medida de la calidad de los ECR originales. De forma tal que si se combinan investigaciones sesgadas o metodológicamente inadecuadas, el estimador global del efecto obtenido será de poco valor. Por esta razón debe realizarse el análisis de cada uno de los ECR de acuerdo a los criterios establecidos para ellos ⁽¹⁰⁾.

ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD / HETEROGENEIDAD

Homogeneidad clínica

La homogeneidad clínica es un criterio básico para incluir ECR en el metaanálisis, dado que se debe incorporar aquellos que sean comparables. Para poder agrupar los resultados de los ECR estos deben tener tres aspectos similares:

- los tratamientos que se emplean;
- los pacientes que se incluyeron;
- las variables de resultado utilizadas.

En el primer aspecto importa tener en cuenta el tipo de fármacos o tratamientos utilizados, la forma de administración de los mismos, el plazo durante el cual se emplearon, eventuales terapias coadyuvantes. En segundo lugar debe tenerse en cuenta si las patologías eran las mismas, los criterios de inclusión compatibles, los criterios de exclusión fueron similares. En el tercer aspecto es muy importante ver si las variables se definieron de igual forma, lo que no arroja mayor problema si se trataba de mortalidad o de IAM, pero puede ser relevante cuando se utilizan variables que dependen del observador. También es importante en este punto distin-

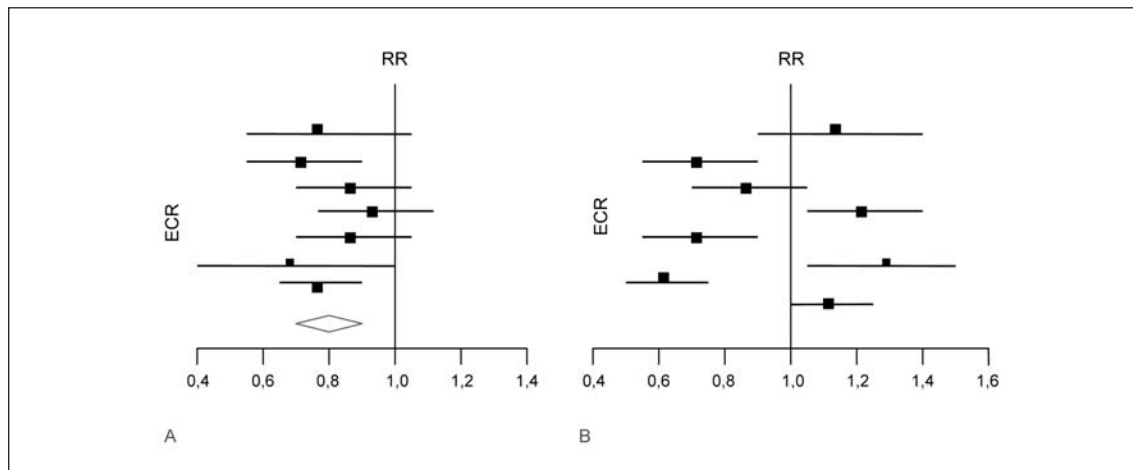


FIGURA 2. Presentación gráfica de ensayos clínicos randomizados (ECR) homogéneos (a izquierda) y heterogéneos (a derecha). RR = riesgo relativo.

guir el plazo en que se está reportando el resultado, si es en agudo o a largo plazo.

Si existe marcada heterogeneidad clínica en estos tres aspectos, difícilmente se podrán agrupar los ECR en un metaanálisis pues las diferencias en el diseño, las características de la población y los tratamientos empleados, pueden llevar a resultados muy diferentes y comprometer los resultados del metaanálisis.

Heterogeneidad estadística

La primera aproximación al análisis de la heterogeneidad estadística se realiza con métodos gráficos que permiten apreciar visualmente la homogeneidad o falta de homogeneidad entre los ECR. En la figura 2 puede apreciarse a la izquierda (A) un conjunto de ECR homogéneos y a la derecha (B) un conjunto de ECR con resultados heterogéneos que invalidarían la realización del metaanálisis.

En segundo lugar debe explorarse la heterogeneidad mediante pruebas estadísticas, porque aunque los ECR sean similares desde el punto de vista clínico, el análisis estadístico puede mostrar heterogeneidad entre ellos.

Si existe heterogeneidad estadística, se deben identificar los estudios que se comportan de forma diferente, un ejemplo de lo cual es el de los IECA en la prevención del IAM. Cuando se realiza un metaanálisis conjunto de todos los ECR que investigaron estos fármacos no hay reducción significativa del IAM. Al separar los estudios con tratamiento a largo plazo y los que estudiaron esta terapéutica en la etapa aguda, se observa una reducción de IAM en el seguimiento alejado y no en los estudios en cardiopatía isquémica

aguda. Asimismo los ECR de largo plazo y los ECR de corto plazo no tienen heterogeneidad entre sí ⁽¹²⁾.

COMBINACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

Una vez completada la etapa anterior se realiza la combinación estadística de los resultados de forma objetiva y reproducible, obteniéndose un estimador del resultado del tratamiento más preciso que el provisto por los ECR individuales.

El método más simple de hacerlo es mediante la media aritmética de los resultados de cada ECR, pero éste procedimiento tiende a llevar a conclusiones erróneas, porque el azar hace que los estudios con menos pacientes sean más propensos a dar resultados más alejados del verdadero.

Existen diferentes métodos para realizar la combinación de resultados, los cuales calculan el resultado ponderando la media de los resultados de cada estudio, de forma tal que los estudios con mayor tamaño tengan mayor peso que los más pequeños. Estos métodos parten de la base de dos modelos: el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios. El modelo de efectos fijos considera que la variabilidad entre ECR obedece al azar derivado de la selección de pacientes, es decir que si los ECR tuvieran un tamaño infinito todos tendrían el mismo resultado. El modelo de efectos aleatorios considera que una parte de la variabilidad es debida a diferencias subyacentes en el efecto entre los diferentes ECR.

La decisión sobre qué método usar se suele hacer mediante un contraste de hipótesis de

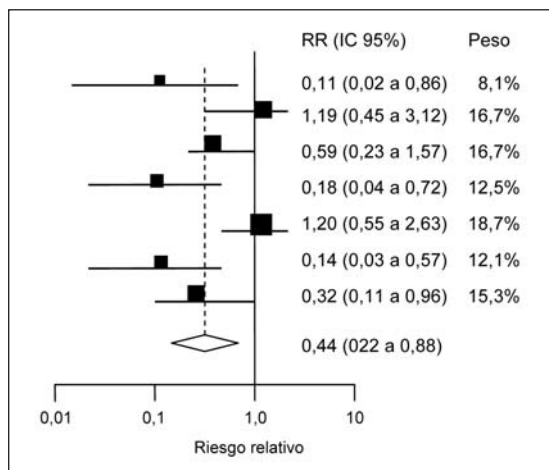


FIGURA 3. Metaanálisis de acetilcisteína en la prevención de la neuropatía por contraste. Modificado de referencia 11. RR: riesgo relativo, IC 95%: intervalo de confianza de 95%; Peso: peso relativo de cada ensayo clínico en el metaanálisis

homogeneidad de los resultados, si son homogéneos se asume que el modelo de efectos fijos es el adecuado, pero por supuesto que la decisión sobre el método a emplear recae en el estadístico que forma parte del equipo que está elaborando el metaanálisis.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Al llegar a este punto se debe estudiar la influencia de cada uno de los ECR en el resultado obtenido, para lo cual se emplea el análisis de sensibilidad. El mismo permite estudiar la influencia de cada estudio en el resultado del metaanálisis y, por lo tanto, determinar si los resultados pueden verse sesgados por ECR con escasa calidad metodológica, trabajos no publicados, trabajo que no cumplan cabalmente los criterios de selección, el empleo de una diferencia de administración del tratamiento, etcétera.

El análisis de sensibilidad se efectúa reiterando el metaanálisis excluyendo uno de los ECR incluidos. Si los resultados del metaanálisis son similares en dirección y magnitud del efecto así como en significación estadística indica que el análisis es robusto. Este proceso se repite excluyendo de a uno a todos los ECR. También puede repetirse eliminando a un mismo tiempo varios estudios (por ejemplo los de menor calidad metodológica, los no publicados, etcétera) para determinar su eventual influencia en los resultados. A modo de ejemplo, si hay nueve estudios de buena calidad y dos de metodología dudosa, se obtiene primero un resultado de los once y luego se

evalúa en que medida se modifica el resultado si se excluyen los dudosos y se informa si la conclusión final se modifica (es sensible) utilizando uno u otro criterio. Si el resultado resulta sólo significativo al incluir estudios de dudosa calidad, el valor del metaanálisis es cuestionable.

PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Una vez realizados los cálculos anteriores, los resultados del metaanálisis se presentan en una gráfica *forest plot*, la que incluye el resultado en cada ECR con su IC 95% y el valor obtenido en la combinación con su IC 95% (figura 3) (11).

Cada ECR se representa mediante un cuadrado negro, de tamaño proporcional al número de pacientes incluido y su IC 95% se representa por una línea horizontal. En abscisas se representan los valores de odds ratio (OR) * o RR. En una línea vertical se representa el valor correspondiente a la ausencia de diferencia entre ambos tratamientos (RR=1). El valor 1 refleja entonces que el tratamiento investigado tiene similar efecto al que tiene el tratamiento con el que se lo está comparando. Los valores de los resultados agregados se muestran con un rombo blanco, tanto más ancho cuanto mayor es su intervalo de confianza. El valor (estimador) que resulta de la combinación de todos los resultados se presenta mediante una línea vertical discontinua.

¿CUÁNDO ES NECESARIO UN METAANÁLISIS?

Es muy importante un metaanálisis cuando los ECR individuales tienen pocos casos, cuando los mismos no son concluyentes o cuando tienen resultados discordantes. En estos casos

* El odds representa el número de pacientes en que se observa un determinado resultado dividido el número de pacientes en los que no se observa ese resultado. Por ejemplo la probabilidad de tos en 20 pacientes tratados con enalapril por su hipertensión puede ser 3/17 (odds 0,18), y la probabilidad de tos en 20 hipertensos tratados con valsartan 1/19 (odds 0,05). El cociente de ambos odds es el odds ratio (OR), el que sería 0,18/0,05 = 3,35; es decir que el riesgo de tos es 3,35 veces mayor con el primer fármaco. El resultados de los metaanálisis a veces se expresa de esta forma y otras veces mediante el riesgo relativo (RR), el que se calcula como el riesgo en el grupo investigado (3/20 = 0,15) dividido el riesgo en el grupo control (1/20 = 0,05), siendo el RR en el ejemplo: 0,15/0,05 = 3.

el metaanálisis permite comprobar la consistencia de los ECR que han evaluado la intervención y generar un estimador del efecto con mayor poder estadístico que el de cada ensayo por separado, tal como vimos que ocurrió en el metaanálisis de trombolíticos ⁽¹⁾.

Los ECR y los metaanálisis tienen roles complementarios, los que se presentan en la figura 4 ⁽¹²⁾. Los ECR pequeños permiten estudiar los mecanismos y su metaanálisis permite generar hipótesis que deben ser validadas por ECR más confiables (en esencia con mayor número de pacientes). El resultado del metaanálisis de pequeños ECR por tanto no debe tomarse como conclusión definitiva sino como una estimación, generalmente optimista, de la magnitud del beneficio que podría esperarse en un ECR de grandes dimensiones ⁽¹³⁾. La hipótesis generada por estos ECR puede ser convalidada por los estudios de grandes dimensiones, como vimos en el caso de los trombolíticos, o no serlo como ocurrió en caso del magnesio en el IAM. Los ECR de grandes dimensiones permiten obtener respuestas confiables, mientras que los metaanálisis de los mismos permiten obtener una estimación no sesgada del efecto del tratamiento así como analizar subgrupos de pacientes para ver si responden de manera similar o diferente a lo que lo hace el promedio de los individuos. Cuando existe evidencia definitiva derivada de ECR de grandes dimensiones acerca de un tratamiento, el metaanálisis es la información más valiosa acerca del mismo.

Por ejemplo el metaanálisis de 14 ECR de estatinas (totalizando 90.056 pacientes) mostró que esta terapéutica es igualmente efectiva en pacientes con enfermedad coronaria y sin ella, mayores o menores de 65 años, de sexo femenino o masculino, con diabetes y sin diabetes, con hipertensión tratada o no, con LDL elevado o no, triglicéridos elevados o no, PA sistólica elevada o no, PA diastólica elevada o no ⁽¹⁴⁾.

De esa forma sabemos que tratando con estatinas a todos los pacientes con riesgo cardiovascular alto, más allá de su edad, sexo, PA, condición de diabéticos o no y sus valores de lípidos plasmáticos, al reducir su LDL 1 mmol/L (38,7 mg/dl) de forma sostenida se disminuye su riesgo de eventos vasculares mayores en casi un tercio (tabla 3), lo que adquiere gran relevancia al tratarse de una patología de amplia prevalencia.

En donde son particularmente relevantes

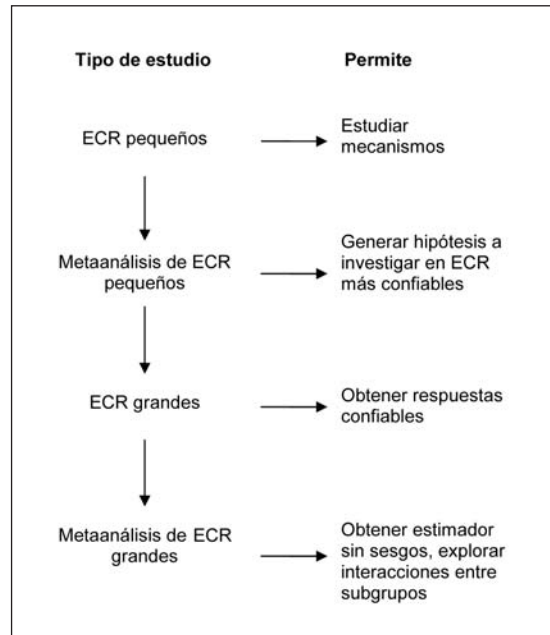


FIGURA 4. Roles complementarios de los ECR y los metaanálisis.

los metaanálisis es en lo referido a revascularización miocárdica, pues los ECR en ese campo tienen un bajo número de pacientes, lo que no permite conocer el impacto de las intervenciones sobre la mortalidad. Los primeros ECR exploraron la cirugía de bypass versus el tratamiento médico, incluyendo en todos los casos un bajo número de pacientes, con lo que arrojaron resultados equívocos. Un metaanálisis realizado casi 20 años después de publicados los tres trabajos más importantes incluyó a otros cuatro ECR más pequeños, acumulando así 2.649 pacientes seguidos durante 10 años, lo que nos permitió saber que la cirugía de bypass reduce la mortalidad en pacientes con lesión de tres vasos o con alto riesgo (añosos, angina clase III-IV, FE <50%, lesión de DA proximal, diabetes, hipertensión).

Lo mismo sucede con los ECR que exploraron la angioplastia coronaria, y los que evaluaron los stents coronarios, los cuales incluyeron insuficiente número de pacientes para conocer el impacto de estas terapéuticas sobre la mortalidad, por lo que recién a partir de los metaanálisis se estableció que los mismos no tienen efecto sobre la misma ⁽¹⁶⁾.

Un ejemplo reciente de ECR no concluyentes viene del campo de los stents liberadores de drogas (SLD). Estos dispositivos fueron autorizados por FDA para su venta en EEUU a partir de los resultados de dos ECR con bajo

TABLA 3. REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES CON EL DESCENSO DE 1 MMOL/L DE COLESTEROL (38,7 mg/dl). MODIFICADA DE REFERENCIA 13.

<i>Categorías</i>	<i>Eventos (%)</i>		<i>Hazard ratio (IC 95%)</i>
	<i>Estatina (45.002)</i>	<i>Control (45.054)</i>	
IAM previo	11,7	15,4	0,78 (0,74 a 0,84)
C. isquémica sin IAM	8,7	11,4	0,77 (0,68 a 0,87)
Sin enfermedad	4,5	6,1	0,72 (0,66 a 0,80)
Edad ≤65 años	6,1	8,5	0,74 (0,69 a 0,79)
Edad >65 años	9,5	11,9	0,81 (0,76 a 0,88)
Hombres	7,8	10,6	0,76 (0,72 a 0,80)
Mujeres	6,1	7,3	0,82 (0,73 a 0,93)
PA diastólica ≤90 mmHg	7,8	10,3	0,77 (0,73 a 0,81)
PA diastólica >90 mmHg	6,1	8,2	0,76 (0,68 a 0,85)
Colesterol ≤200 mg/dl	6,9	8,6	0,76 (0,66 a 0,88)
Colesterol 200-250 mg/dl	7,0	9,4	0,76 (0,81 a 0,82)
Colesterol >250 mg/dl	8,8	12,2	0,78 (0,72 a 0,84)
LDL ≤135 mg/dl	6,8	8,7	0,76 (0,68 a 0,84)
LDL 135-175 mg/dl	7,3	9,6	0,77 (0,71 a 0,83)
LDL >175 mg/dl	9,3	12,9	0,78 (0,82 a 0,85)
Todos	7,4	9,8	0,77 (0,74 a 0,80)

número de pacientes ⁽¹⁷⁾ y por tanto inadecuados para definir el impacto de los mismos sobre la mortalidad ^(18,19). Tres años después de aprobados había más de 6.000.000 millones de estos dispositivos implantados en pacientes de todo el mundo, cuando se planteó por algunos investigadores que su empleo podía aumentar la mortalidad. Cuesta entender cuáles fueron las razones para que se autorizara su comercialización en base a ECR inapropiados para evaluar el impacto sobre la mortalidad, dado que desde hace mucho tiempo se sabe que los ECR pueden mostrar beneficio en objetivos intermedios pero determinar aumento de la mortalidad, tal como sucedió con los antiarrítmicos en el postinfarto ⁽²⁰⁾, los inhibidores de la fosfodiesterasa en la insuficiencia cardíaca ⁽²¹⁾ y más recientemente con el torcetrapib, el que eleva el HDL colesterol pero aumenta la mortalidad ⁽²²⁾. Disponer de una investigación apropiada evitó que el fármaco fuera introducido al mercado con el consiguiente costo en vidas humanas que ello hubiera acarreado.

Los metaanálisis también sirven para cuantificar la incidencia de efectos indeseados cuando los mismos tienen baja incidencia, tal como la trombosis intrastent, la que se ha

visto que es mayor con los SLD que con los stents metálicos ⁽²³⁾.

TIPOS DE METAANÁLISIS

METAANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES Y METAANÁLISIS DE DATOS AGREGADOS

Tradicionalmente los metaanálisis se realizaron a partir de los datos agregados de los ECR obtenidos de las publicaciones o de los autores. Una alternativa a esta metodología es el metaanálisis de los datos individuales, donde se obtienen los datos de cada estudio y se sintetizan directamente. La fiabilidad de los resultados de metaanálisis mejora cuando los resultados se elaboran a partir de los datos individuales de todos los pacientes que han participado en los ECR incluidos, pues ello permite emplear metodología estadística más sofisticada, siendo considerado actualmente el estándar de oro para este tipo de estudio ⁽²⁴⁾.

Disponer de los datos individuales también hace posible realizar análisis de subgrupos que pueden no haber sido reportados como tales en los estudios originales.

Cada vez más metaanálisis se realizan mediante esta metodología, aunque muchas

veces los datos individuales no están disponibles ya sea porque los autores no son contactables, pueden haber perdido sus datos individuales o no están dispuestos a colaborar.

METAANÁLISIS ACUMULATIVO

El metaanálisis acumulativo consiste en repetir el metaanálisis cuando existe un nuevo ECR acerca del tema ⁽²⁵⁾. Este tipo de metaanálisis puede identificar de forma retrospectiva el momento en el cual un tratamiento alcanzó significación estadística. El ejemplo clásico al respecto es de la trombolisis en el IAM (figura 5). Mediante esta metodología se demostró que con los ocho ECR disponibles en 1973, los que totalizaban 2.432 pacientes, ya se había alcanzado una reducción de mortalidad significativa con este fármaco (figura 6). Los resultados de los 25 estudios que se realizaron posteriormente, que incluyeron 34.542 pacientes, tuvieron muy poco efecto en el *OR* de eficacia, el que se mantuvo alrededor de 20%, y solo sirvieron para reducir la amplitud del IC 95%.

NETWORK METAANÁLISIS

Este es un nuevo tipo de metaanálisis, el que se realiza para evaluar la efectividad relativa de dos terapéuticas cuando las mismas no han sido comparadas directamente en un ECR, pero han sido comparados con otros tratamientos ⁽²⁶⁾.

De esta forma se analiza de forma conjunta el resultado de la comparación de los tratamientos A versus B realizada en un ECR, junto al resultado de los tratamientos B y C comparados en otro ECR, y a ello se agrega la comparación del tratamiento A versus el tratamiento C, los que nunca fueron comparados entre sí.

Supongamos que el tratamiento A demostró ser mejor que B en el primer estudio mientras que B y C fueron similares en el segundo, en este tipo de metaanálisis se asume que A es mejor que C y así se lo pondera en el metaanálisis.

Es decir que a diferencia del metaanálisis tradicional en que se combinan los resultados de los ECR que evaluaron un mismo tratamiento, en este caso se comparan diferentes tratamientos entre sí a partir de una inferencia estadística.

En un metaanálisis reciente comparando los SLD con los stents metálicos, el *network* metaanálisis muestra que los stents liberadores de sirolimus reducen el IAM (HR 0,81; IC 95% 0,66 a 0,97, pero ello no sucede cuando se

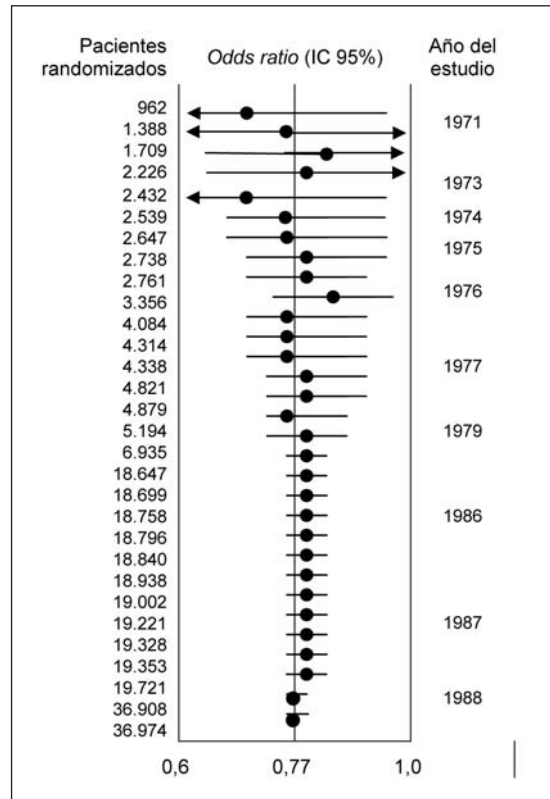


FIGURA 5. Metaanálisis acumulativo de mortalidad de los ECR de estreptoquinasa IV en el IAM.

analizan los mismos ECR mediante un metaanálisis convencional (HR 0,86; IC 95% 0,67 a 1,09) ⁽²⁷⁾.

La Guía para Autores de la Colaboración Cochrane establece que las comparaciones indirectas de este tipo no son randomizadas sino que son estudios observacionales de ECR, y que por lo tanto pueden tener los sesgos de este tipo de estudios ⁽²⁸⁾. Atendiendo a ello y a que este tipo de comparaciones indirectas sobreestima los efectos de los tratamientos ⁽²⁶⁾, parecería adecuado tomar con cautela los resultados de esta variedad de metaanálisis hasta que exista una evaluación metodológica más rigurosa de los mismos.

METAANÁLISIS EN COLABORACIÓN

Este tipo de metaanálisis se realiza a partir de los ECR planificados o que se están desarrollando a partir de un determinado problema. Normalmente se invita a los investigadores principales de cada estudio a proveer los resultados de los pacientes individuales una vez completado el mismo. Ejemplo de este tipo de metaanálisis son el de antihipertensivos, el que incluyó 36 ECR con al menos 1.000

pacientes año de seguimiento, lo que permitió comparar diferente tipo de antihipertensivos, rangos de HTA, etcétera⁽²⁹⁾. A veces estos metaanálisis colaborativos se realizan a partir de ECR ya publicados, ejemplo de los cuales son el de fibrinolíticos en el IAM⁽³⁰⁾, el de IECA en la etapa aguda del IAM⁽³¹⁾, el de antiplaquetarios en alto riesgo vascular⁽³²⁾, el de IECA en la insuficiencia cardíaca⁽³³⁾, entre otros.

LIMITACIONES DEL METAANÁLISIS

El metaanálisis es una técnica relativamente reciente, por lo que algunos aspectos metodológicos de los mismos aún son objeto de controversia.

Los tres principales problemas metodológicos que plantean los estudios de este tipo son:

- La heterogeneidad entre los ECR incluidos.
- El sesgo de publicación.
- El sesgo de selección.

HETEROGENEIDAD

La heterogeneidad entre los ECR incluidos comprende aspectos referidos a las características clínicas y sociodemográficas de las poblaciones en cada uno, a la evaluación clínica realizada, a la forma farmacéutica o pauta de dosificación del fármaco evaluado, entre otros. La heterogeneidad entre los estudios que se combinan puede afectar de manera muy importante los resultados del metaanálisis. Por lo tanto debe analizarse las posibles fuentes de heterogeneidad y su influencia en los resultados, por ejemplo si se trata de diferencia en el diseño, formas de administrar los fármacos, etcétera. Uno de los ejemplos clásicos en tal sentido es el de la investigación del *t*-PA versus estreptoquinasa en el IAM. Los estudios GISSI-2⁽³⁴⁾ (que incluyó 20.768 pacientes) e ISIS-3⁽³⁵⁾ (>27.000 pacientes), no mostraron beneficio en relación a la mortalidad del trombolítico fibrinoespecífico, mientras que sí lo hizo el estudio GUSTO⁽³⁶⁾ en unos 36.000 pacientes. El metaanálisis de los tres megaestudios muestra una mortalidad de 8,8% con *t*-PA y 8,7% con estreptoquinasa, no siendo esa diferencia estadísticamente significativa (OR 0,96; IC 95% 0,91 a 1,01).

Los autores de GUSTO dicen que la diferencia de resultados obedeció al uso de heparina sódica intravenosa (en los otros ECR se

usó heparina cálcica subcutánea) y a la forma de administrar el *t*-PA (infusión en 90 minutos versus en 180 minutos en GISSI-2 y en 240 minutos en ISIS-3), y que por lo tanto no es adecuado realizar un metaanálisis. Por el contrario los investigadores de los otros dos ECR dicen que el metaanálisis es válido porque estos siempre incluyen ECR con diseño variable y porque el análisis estadístico no muestra heterogeneidad en los resultados de los tres, lo que habla de que la diferencia obedece al azar. En realidad no existe una forma de responder este interrogante con fundamento científico irrefutable, de tal manera que la utilización de *t*-PA o estreptoquinasa ha quedado librada a la preferencia de alguna de las interpretaciones, ¡luego de haberse incluido casi 80.000 pacientes en estos tres ECR!⁽¹³⁾

SESGO DE PUBLICACIÓN

Los metaanálisis han permitido hacer tangible el sesgo de publicación en la interpretación de la evidencia. El sesgo de publicación alude a que los artículos científicos publicados no reflejan fielmente la totalidad de los ECR realizados, ya que los estudios con resultado positivo tienen mayor probabilidad de ser enviados a publicación, de ser aceptados para su publicación y de ser publicados en revistas con mayor impacto. Por el contrario, muchas veces los ECR que dan resultado no significativo o en sentido contrario a la hipótesis planteada no llegan a hacerse públicos. Como es lógico ello condiciona fuertemente los resultados de la búsqueda bibliográfica y puede dar lugar a resultados sesgados en un metaanálisis.

Un ejemplo de ello es lo sucedido con el metaanálisis de magnesio en el IAM que antes viéramos, el que mostró resultado beneficioso en la mortalidad, lo que luego no sería validado por el megaestudio ISIS-4.

Un método para evaluar este tipo de sesgo es el método del *funnel plot* (gráfico de embudo). En este se representa a cada ECR en base a dos características: cantidad de pacientes incluidos y resultado observado. Lo normal es que todos los ECR mostraran un efecto de magnitud similar en torno a una línea, con mayor dispersión cuando menor sea el número de pacientes incluido. Si existe sesgo de publicación, de los estudios más pequeños solo se encontraría los que mostraran beneficio del tratamiento explorado, lo que hace asimétrica la distribución de los

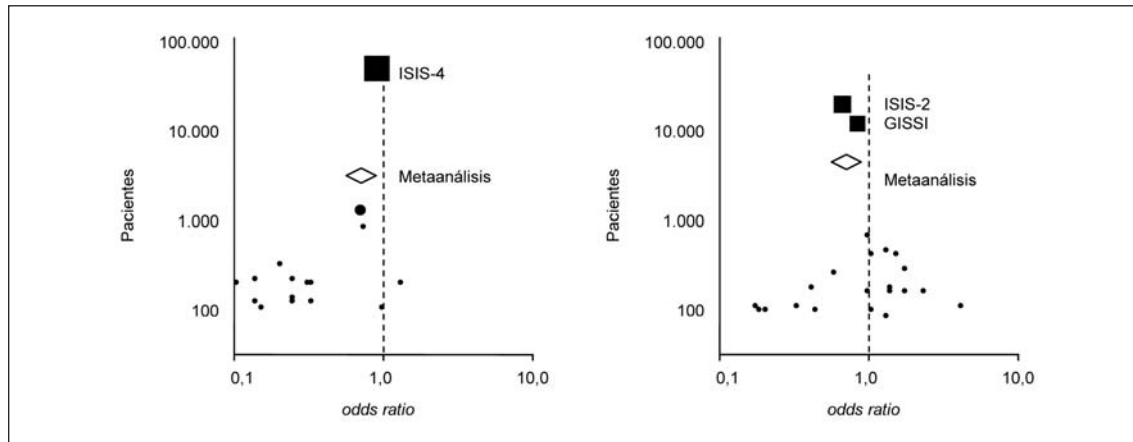


FIGURA 6. Funnel plot de los ECR de magnesio (izquierda) y trombolíticos (derecha) en el IAM.

puntos (figura 6). En la figura puede apreciarse cómo en el metaanálisis de magnesio en el IAM no hubo ECR de efecto neutro o negativo, mientras que por el contrario, en el de trombolíticos en el IAM se aprecia una distribución simétrica de los estudios pequeños ⁽³⁷⁾.

También contribuye a este tipo de sesgo la publicación duplicada de un mismo ECR, así como ignorar los trabajos publicados en un idioma distinto al inglés.

El sesgo de publicación afecta a la interpretación de toda la literatura biomédica y, aunque las técnicas disponibles para detectarlo y corregirlo aún son insuficientes, los metaanálisis sin duda han sido un impulso en el desarrollo de iniciativas para minimizar sus efectos.

Con la finalidad de minimizar este problema se han implementado registros de ECR, donde debe declararse los estudios que se realizan, existiendo uno de OMS y otros en algunos países ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

SESGO DE SELECCIÓN

El sesgo de selección constituye otra de las limitaciones del metaanálisis, siendo muy importante definir con claridad los criterios de inclusión y exclusión de los ECR en la búsqueda y revisión, y que estos sean lo más objetivos posible. El propio autor del metaanálisis puede sesgar los resultados, ya que su criterio para incluir o excluir un estudio del análisis puede venir influenciado por los resultados del mismo. Dado que en cada ECR se aplican criterios diferentes, su rigor metodológico también será diferente.

Un ejemplo en tal sentido proviene de dos metaanálisis que han evaluado la estrategia

invasiva precoz versus conservadora precoz en los síndromes coronarios agudos. El primero de ellos, publicado en 2006 incluyó siete ECR “contemporáneos”, los que totalizaron 8.375 pacientes, mostrando que la estrategia invasiva precoz reduce la mortalidad a dos años de 6,5% a 4,9% (RR 0,75; IC 95% 0,72 a 0,96) ⁽⁴¹⁾. El segundo metaanálisis, publicado en 2008, incluyó diez ECR que compararon estas estrategias terapéuticas, totalizando 10.648 pacientes y no encontrando diferencia significativa de mortalidad entre ellas (RR 0,95; IC 95% 0,85 a 1,14) ⁽⁴²⁾.

¿Cuál de estos dos metaanálisis refleja mejor la realidad? En el primero se definieron como criterios de inclusión que los pacientes de los ECR hubieran tenido disponibles inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, tienopiridinas y stents coronarios. El segundo metaanálisis excluyó a los ECR en que todos los pacientes tenían cineangiocoronariografía para limitar el sesgo introducido por el conocimiento de la anatomía coronaria.

En el primer estudio se argumenta que no se incluyeron los estudios viejos porque no reflejan el manejo contemporáneo de estos pacientes. Si uno lleva ese razonamiento al extremo, el único ECR con las medidas de manejo actual de estos pacientes, incluyendo estatinas en altas dosis comenzadas en la etapa aguda, no mostró diferencia en mortalidad entre una estrategia invasiva precoz y una invasiva selectiva (7,9% versus 7,7%, HR 1,11; IC 95% 0,73 a 1,70) ⁽⁴³⁾.

En resumen, la agregación de datos de diversos ECR aumenta la precisión y exactitud de los resultados, pues se asume que la diferencia entre estudios obedece al azar. Pero las

diferencias en dirección o magnitud del efecto del tratamiento pueden ser debidas a otros factores, incluyendo ligeras diferencias en tratamiento, poblaciones, variable de resultado, diseño del estudio y calidad del mismo. Por lo tanto los metaanálisis pueden generar resultados equívocos al ignorar una eventual heterogeneidad significativa entre estudios, al incorporar los sesgos de los ECR individuales, así como introduciendo otros sesgos en el proceso de buscar los estudios.

CONCLUSIÓN

Si bien los metaanálisis tienen sus limitaciones, cuando son planeados y realizados de forma adecuada permiten un análisis más objetivo de la evidencia, aportando información valiosa acerca de una determinada terapéutica, constituyendo una importante herramienta para la toma de decisiones clínicas.

El sesgo de publicación es un grave problema que afecta a la interpretación de la literatura biomédica y aunque las técnicas para detectarlo y corregirlo aún son insuficientes, los metaanálisis han significado un fuerte impulso para minimizar sus efectos.

El metaanálisis reduce la probabilidad de observar resultados falsos negativos, evitando de esa forma el retardo en la introducción en la práctica clínica de un tratamiento que ya ha demostrado ser efectivo. Asimismo permite detectar áreas donde existen estudios de baja calidad y/o escaso poder estadístico, áreas que necesitan ser exploradas por nuevos ECR con número adecuado de pacientes.

Los metaanálisis de ECR de grandes dimensiones constituyen la mejor evidencia disponible acerca de un tratamiento pues brindan una estimación sin sesgos de su efecto a la vez que permiten analizar subgrupos de pacientes para ver si responden de manera similar o diferente a lo que lo hace el promedio de los individuos.

Por último debe tenerse en cuenta que si bien el metaanálisis es una herramienta valiosa para tratar de aproximarnos a la "verdad" acerca de una determinada terapéutica, no es un proceso de alquimia que brinda un número mágico a partir de algunos datos confusos o de ECR mal diseñados y/o mal ejecutados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer J, Goldhaber Z, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-85.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1998; 2: 349-60.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
5. Archie Cochrane: the name behind the cochrane collaboration [artículo en línea]. Obtenido de: <http://www.cochrane.org/docs/archieco.htm#Back>. (accedido 13/11/08)
6. Centro cochrane iberoamericano [sitio web]. Obtenido de: <http://www.cochrane.es/> (consultado 13/11/08)
7. Brotons C, Permanyer G. Metaanálisis, metaensayos y práctica clínica en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 840-50.
8. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: potentials and promise. *BMJ* 1997; 315: 1371-4.
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-90.
10. Sandoya E. Cómo analizar un ensayo clínico: El estudio ASCOT-BPLA. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 35-47.
11. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
12. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 351: 47-52.
13. Doval HC, Tajer CD. Interpretación de ensayos clínicos, metaanálisis, diagnóstico y pronóstico y ensayos de no inferioridad. Herramientas conceptuales y técnicas. En: Doval HC, Tajer CD. Evidencias en cardiología: de los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 5ªed. Buenos Aires: GEDIC, 2008: 1-24.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78
15. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery

- bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
16. **Sandoya E.** Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología. *Rev Urug Cardiol* 2007; 22: 53-71.
 17. **Sandoya E.** ¿Por qué se necesitan grandes estudios randomizados? *Rev Urug Cardiol* 1998; 4(Supl.1): 38A-41A.
 18. **Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al.** Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
 19. **Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al.** A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
 20. **The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.** Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
 21. **Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al.** Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
 22. **Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M.** Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
 23. **Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al.** Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
 24. **Riley R, Lambert P, Staessen J, Wang J, Gueyffier F, Thijs L, et al.** Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient and aggregate data. *Statist Med* 2008; 27: 1870-93.
 25. **Lau J, Animán E, Jiménez-Silva, K, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers T.** Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
 26. **Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD.** The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.
 27. **Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al.** Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
 28. **Higgins JPT, Green S, eds.** Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4. In: Cochrane library. Issue 2. Chichester: John Wiley, 2005.
 29. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration** Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
 30. **Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaboration.** Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322
 31. **ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group.** Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
 32. **Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.** *BMJ* 2002; 324: 71-86.
 33. **Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials.** Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
 34. **The International Study Group.** In hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized to alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
 35. **ISIS 3.** A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
 36. **An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.** The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
 37. **Egger M, Smith G.** Misleading meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 752-4.
 38. **World Health Federation.** International Clinical Trials Registry Platform [sitio web]. Obtenido de: <http://www.who.int/ictrp/en> (accedido el 05/11/08)
 39. **ClinicalTrials.gov.** A service of the U.S National Institutes of Health [sitio web]. Obtenido de: <http://clinicaltrials.gov> (accedido el 05/11/08)
 40. **Australian New Zealand Clinical Trials Registry** [sitio web]. Obtenido de: <http://www.anzctr.org.au> (accedido el 05/11/08)
 41. **Bavry A, Kumbhani D, Rassi A, Bhatt D, Askari A.** Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. A Meta-Analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-25.
 42. **Qayyum R, Khalid M, Adomaityte J, Papadakos S, Messineo F.** Systematic Review: Comparing Routine and Selective Invasive Strategies for the Acute Coronary Syndrome. *Ann Intern Med* 2008; 148: 186-96.
 43. **Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, et al.** Long-term outcome after an early invasive versus selective treatment strategy in patients with n-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 827-35.