

Metanálisis de flunarizina en profilaxis de migraña

Alexander Pinzón, Ricardo Sánchez

El volumen de la información médica crece constantemente y de manera acelerada. Para los clínicos resulta una tarea dispendiosa por no decir imposible estar actualizado, leer críticamente y sintetizar el conocimiento en un área específica. En este escenario las revisiones sistemáticas de la literatura se posicionan como herramientas importantes tanto para los clínicos como para aquellos encargados de definir políticas en salud, que les facilita tomar decisiones basados en la mejor y más completa información disponible (1, 2).

Las revisiones narrativas tradicionales o no sistemáticas abundan en la literatura médica. Tales revisiones narrativas suelen ser poco confiables en sus conclusiones ya que no utilizan una metodología que asegure que éstas no sean sesgadas o que estén basadas en la mejor evidencia disponible (3). Las revisiones sistemáticas, por el contrario, al realizarse bajo estrictos criterios metodológicos permiten apreciar y sintetizar de manera crítica y menos sesgada la evidencia sobre una pregunta de investigación específica (4). Esta aproximación le ofrece al clínico una mayor confianza en los resultados o conclusiones derivadas de tales publicaciones.

Las revisiones sistemáticas, y en especial la metodología metanalítica, han sido utilizadas de forma principal en la evaluación de la

efectividad de intervenciones basadas en ensayos clínicos controlados. Durante los últimos años se ha observado un aumento en el número de metanálisis basados en estudios observacionales, aplicando conceptos teóricos de los metanálisis tradicionales. Esto ha permitido ampliar su uso, no solamente a la evaluación de la efectividad de las intervenciones en salud, sino también a conceptos importantes como diagnóstico, curso y pronóstico de las enfermedades (1).

En general se plantea que para conducir adecuadamente una revisión sistemática de la literatura los investigadores deben completar cinco pasos principales (5). El primer paso es el planteamiento de la pregunta de la investigación presentada en términos de hipótesis de investigación. El segundo componente corresponde a la búsqueda extensa de investigaciones publicadas y no publicadas intentando disminuir lo que se conoce como sesgo de publicación (6, 7). El tercer elemento es la decisión sobre cuáles estudios van a ser incluidos en la revisión. La cuarta fase se relaciona con la evaluación de la calidad de los estudios seleccionados y el paso final es la síntesis de la información que puede ser narrativa o cuantitativa (metanálisis).

El metanálisis al ser síntesis cuantitativa de los resultados de estudios previos, pretende resumir en

un estimativo puntual el efecto de una intervención. Para definir si es prudente presentar un estimativo puntual se debe realizar un análisis de los resultados de los estudios mediante lo que se conoce como la prueba de heterogeneidad. La heterogeneidad hace referencia a las discrepancias en los resultados de los diferentes estudios. Se deben evaluar dos tipos distintos de heterogeneidad, la clínica y la estadística. La heterogeneidad clínica se puede explicar por la presencia de sesgos, factores de confusión, diferencias de criterios de inclusión y exclusión, diferentes intervenciones (por ejemplo, dosis de medicamentos), variados períodos de seguimiento, características de los sujetos de estudio y por respuesta diferencial a las intervenciones en subgrupos de pacientes. Cuando los resultados de los estudios no se pueden comparar desde el punto de vista cuantitativo se dice que existe heterogeneidad estadística; en este caso no es recomendable obtener un estimativo puntual de resumen de los estudios, debiéndose evaluar entonces las posibles fuentes de heterogeneidad (8).

A continuación se comentarán algunos aspectos metodológicos del metanálisis publicado recientemente por Reveiz-Herault y cols (9), cuya pregunta de investigación pretendía aclarar el papel de la flunarizina en la profilaxis de la migraña.

La pregunta de investigación planteada por los autores es clara y aborda un problema clínico localizado, delimitando claramente la población de estudio, la intervención y el tipo de comparación que en este caso correspondió a un placebo. Los autores realizaron una búsqueda de estudios relevantes para la pregunta de investigación de manera exhaustiva, utilizando criterios de búsqueda reproducibles e intentaron disminuir la posibilidad de sesgo de inclusión en la revisión era que los estudios fueran ensayos clínicos doblemente ciegos, controlados y aleatorizados. El decidir limitar la inclusión a este tipo de diseño se considera una fortaleza en la medida que permite obtener una medida de resumen basada en la mejor evidencia disponible.

La decisión final sobre cuáles estudios van a ser incluidos en la revisión se debe tomar teniendo en cuenta la selección llevada a cabo por dos revisores que han realizado dicha labor de manera independiente. Las discrepancias surgidas en este proceso se dirimen usualmente por consenso. En el metanálisis de Reveiz-Herault y cols se menciona la selección de los estudios por dos evaluadores independientes pero no se describe la concordancia existente entre los mismos.

Existe en la literatura controversia con respecto a la evaluación de la calidad de los estudios y no hay un consenso con respecto a qué hacer con dicha evaluación (10). Algunos grupos consideran que la evaluación de la calidad es una herramienta que permite definir la inclusión en la revisión final de sólo aquellos estudios de la mayor calidad metodológica. Para otros grupos, dicha evaluación se debe tener en cuenta para definir qué tan robusto es el estimativo de resumen en un análisis de sensibilidad: esto

quiere decir que se evalúa en qué medida se modifica el estimativo puntual al incluir o excluir los estudios de menor calidad. La evaluación de la calidad de los estudios también debe ser llevada a cabo por dos evaluadores de forma independiente y se debe medir la concordancia existente. En el metanálisis de flunarizina, aunque se evaluó la calidad de los estudios mediante la escala de Jadad y cols., los autores no informaron de qué manera la calidad de los estudios influyó en los resultados obtenidos, considerándose este aspecto como una debilidad en tal revisión.

Una decisión muy importante al realizar un metanálisis es la definición sobre cuál va a ser la medida de resumen a utilizar. Esta medida de resumen puede expresarse en términos de riesgo relativo (RR), riesgo relativo indirecto (odds ratio), número necesario para tratar (NNT), diferencia de medias y por el método de la varianza. Con frecuencia los investigadores se enfrentan a la dificultad que los estudios presentan sus resultados en distintas escalas, lo que hace en ocasiones imposible obtener una medida de resumen para todos los estudios incluidos en la revisión. Este fue uno de los principales problemas que tuvieron que enfrentar Reveiz-Herault y cols., y por lo tanto sólo tuvieron en cuenta cuatro estudios en el análisis metanalítico. La inclusión de sólo un grupo pequeño de estudios en el metanálisis exige entonces a los investigadores ser muy cautos en la interpretación de los resultados finales en las conclusiones derivadas.

Existen dos aproximaciones metanalíticas principales para llevar a cabo el análisis de las medidas de resumen: el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios. Dependiendo del modelo utilizado para combinar los datos las conclusiones derivadas del

metanálisis pueden variar de forma importante. El modelo de efectos fijos resume que la única fuente de variación de los resultados entre los estudios es el azar. Este modelo le da un peso diferente a cada estudio dependiendo del tamaño de la muestra y se aplica cuando la prueba de homogeneidad entre los estudios es positiva. El modelo de efectos aleatorios por el contrario asume que existen otras fuentes de variación tanto conocidas como desconocidas distintas al azar, que explican las diferencias de los resultados entre los estudios. Este modelo le da un mayor peso a los estudios con un menor tamaño de muestra y por lo tanto es más conservador en la medida de resumen obtenida. Lo anterior quiere decir que los intervalos de confianza alrededor del estimativo puntual son más amplios. Puede ocurrir entonces que al utilizar el modelo de efectos fijos se encuentren asociaciones significativas, que no se encontrarían al utilizar el modelo de efectos aleatorios (11).

Reveiz-Herault y cols., en su revisión metanalítica muestran los resultados aplicando los dos modelos señalados anteriormente, pero sus conclusiones están basadas en el modelo de efectos fijos. Este elemento puede generar confusión en los lectores que no estén familiarizados con el diseño de los metanálisis y por lo tanto hubiese sido recomendable para los investigadores que señalaran únicamente los resultados basados en el modelo en el cual basaron sus conclusiones.

Una de las ventajas de las revisiones metanalíticas radica en la posibilidad de reclutar un número de observaciones tal que se pueden detectar o excluir efectos relativamente pequeños (2). Sin embargo, con esto se corre el riesgo de encontrar diferencias que, aunque significativas desde el punto de vista estadístico, no tienen ma-

yor repercusión práctica. Es importante tener en cuenta que la significación estadística y la clínica no necesariamente coinciden, y que, a la hora de tomar decisiones ante un paciente, debe darse prioridad a esta última. Como bien lo reconocen los autores de la revisión que estamos comentando, la flunarizina ejerce un efecto clínico leve (estadísticamente significativo), pero la cuestionable significación clínica de este efecto, junto con la probabilidad de efectos adversos graves(12) no reportados en los ensayos revisados, harían que el presente estudio no sea una herramienta contundente para tomar la decisión clínica de administrar este tipo de tratamiento a un paciente con migraña.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Petticrew M.** Systematic reviews from astronomy to zoology: myths and misconceptions. *BMJ* 2001; **322**:98-111.
2. **Egger M, Smith GD, O'Rourke K.** Rationale, potentials and promise of systematic reviews. En: Egger M, Smith GD, Altman DG (Editors). *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analyses in context*. Second edition. London: *BMJ* 2001: 3-19.
3. **Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich Ch.** Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999;**28**:1-9.
4. **Dickersin K.** Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? *Int J Epidemiol* 2002;**31**:6-12.
5. **Egger M, Smith GD.** Principles and procedures for systematic reviews. En: Egger M, Smith GD, Altman DG (Editors). *Systematic reviews in health care: Meta-analyses in context*. Second edition. London: *BMJ* 2001: 23-42.
6. **Thornton A, Lee P.** Publication bias in meta-analyses: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**:207-216.
7. **Sterne JA, Egger M, Smith GD.** Investigating and dealing with publication bias and other biases in meta-analyses. *BMJ* 2001;**323**:101-105.
8. **Petitti D.** Exploring heterogeneity. En: Petitti D. *Meta-analyses, decision analysis and cost-effective analyses*. Second edition. New York: Oxford University Press, 2000: 213-228.
9. **Revez-Herault L, Cardona AF, Ospina EG, Carrillo P.** Eficacia de la flunarizina en la profilaxis de migraña: revisión metanalítica de la bibliografía. *Rev Neurol* 2003; **36**:907-912.
10. **Verhagen AP, De Vet H, De Bie R, Boers M, Van den Brant P.** The art of quality assessment of RCTs included in systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2001;**54**:651-654.
11. **Petitti D.** Statical methods in meta-analyses. En: Petitti D. *Meta-analyses, decision analyses and cost-effective analyses*. Second edition. New York: Oxford University Press, 2000: 94-118.
12. **Cardoso F, Camargos ST, Silva Junior GA.** Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; **56**: 171-5.

Errata

Una involuntaria confusión en nuestra comunicación interna, hizo aparecer a los profesores: Lyda Mejía de Eslava y Jorge Eslava Cobos, como docentes de la Universidad del Rosario. Sus actuales vinculaciones se transcriben a continuación. Presentamos a las persona e instituciones involucradas, nuestras disculpas.

Lyda Mejía de Eslava. Fonoaudióloga. Profesora Neuropsicología y problemas de Aprendizaje, Universidad de la Sabana. Directora Científica Instituto Colombiano de Neurociencias.

Jorge Eslava Cobos. Neurólogo en Niños. Profesor Asociado FUCS. Director Instituto Colombiano de Neurociencias.