



Viernes, 10 de febrero de 2012

Taller:

Proyecto de investigación
¿Por dónde empezamos?

Moderadora:

Guadalupe del Castillo Aguas

Pediatra. CS Carhuela. Torremolinos. Málaga

Ponentes/monitores:

■ José Luis Rodríguez Martín

Responsable de Investigación. Facultades
de Biomedicina y Ciencias de la Salud.

Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa
de Odón. Madrid

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Rodríguez Martín JL, Olmo-Remesal L.
Evidencia o sesgo de confirmación en investigación
secundaria. En AEPap ed. Curso de Actualización
Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p.
301-4.



Comisión de Formación Continuada
del Sistema Nacional de Salud
de la Comunidad de Madrid

Evidencia o sesgo de confirmación en investigación secundaria

José Luis Rodríguez Martín

Responsable de Investigación. Facultades de Biomedicina
y Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid.

Villaviciosa de Odón. Madrid

joseluis.rodriguez@uem.es

Laura Olmo-Remesal

Facultad de Educación. Departamento de Psicología.

UCLM. Toledo

RESUMEN

En una revisión sistemática con meta-análisis es común pensar que las conclusiones se fundamentan en la mejor evidencia obviando la cuestión de la calidad. No nos planteamos si los investigadores tenían una serie de expectativas previas ante los posibles resultados -sesgo de confirmación- o cómo los posibles conflictos de interés afectan a las conclusiones y la discusión final de la revisión.

Hemos elegido un ejemplo de gran relevancia clínica, publicado en diversas revistas de prestigio. Se refiere al riesgo de desarrollar conductas o pensamientos suicidas en población infantil a causa del tratamiento con antidepresivos de nueva generación. A partir de los resultados de este ejemplo podríamos considerar que algunas revisiones sistemáticas publicadas en revistas científicas de prestigio y de alto factor de impacto no están lejos de las revisiones tradicionales narrativas, con el riesgo de sesgo que estas conllevan. Por lo tanto, viendo que no podemos cuantificar en qué grado ni cómo variables como el sesgo de confirmación o los posibles conflictos de intereses se relacionan con las conclusiones principales de una revisión sistemática, se recomienda que los lectores tengan en cuenta sólo los hechos, sin prestar atención a las conclusiones y discusiones que la revisión presenta pues podrían estar sesgadas por cierto grado de subjetividad de los autores. Es más, los lectores de las revisiones sistemáticas podrían beneficiarse de sacar sus propias conclusiones basándose en una lectura crítica de la metodología empleada y de los hallazgos encontrados.

INTRODUCCIÓN

Medicina basada en la evidencia, niveles de evidencia, revisiones sistemáticas, meta-análisis, tamaño del efecto global. En los últimos años, estos términos se han convertido en algo fundamental en la toma de decisiones clínicas y en el establecimiento de las políticas de vigilancia y salud pública. Existen numerosos foros especializados que presentan los beneficios o riesgos de determinadas intervenciones, y ofrecen estos datos basándose en la síntesis de la información. Cuando los resultados provienen de una revisión sistemática, con meta-análisis de estudios primarios, normalmente no se cuestionan y se considera que se fundamentan en la mejor y más rigurosa evidencia. Por otro lado las revisiones narrativas tradicionales han sido criticadas debido a su falta de rigurosidad científica y su alto grado de subjetividad y opinión personal¹.

Cuando se trata de revisiones sistemáticas no se cuestiona, por ejemplo, si los autores tenían expectativas previas sobre los resultados esperados (sesgo de confirmación)² y tampoco se cuestiona cómo los posibles conflictos de intereses podrían afectar a las conclusiones y al apartado final de discusión que se presenta en la revisión. En numerosos casos, esto se debe a la gran confianza que tenemos en las fuentes de información que normalmente se emplean³. Las revistas de prestigio con un alto impacto son consideradas en biomedicina como fuentes de información fiables y son utilizadas por todos los profesionales de la salud⁴. Por lo tanto, cuando una de estas revistas de prestigio y alto impacto publica revisiones sistemáticas, los lectores están convencidos que estos trabajos han pasado por todo un riguroso proceso de estudio de la calidad a partir de las "revisiones por pares" (*peer review*) donde la metodología recibe una evaluación especialmente rigurosa y se han minimizado los potenciales sesgos de los resultados antes de ser publicados.

Pero ¿realmente merecen las revisiones sistemáticas la etiqueta de "sistemáticas"? ¿Hay en todos los casos una relación directa entre la discusión y las conclusiones de una revisión sistemática y sus resultados? Podría estar sucediendo que la medicina basada en la evidencia no estuviera contribuyendo al incremento del conocimiento

científico con evidencia "aséptica", debido a variables no relacionadas con la investigación en sí misma, por sesgos debidos a las expectativas previas, aspectos que han sido ampliamente criticados en las revisiones narrativas⁵. Esto podría dar lugar a un problema mayor si, además, las revistas de prestigio (o revisores) fundamentan sus evaluaciones en variables más asociadas a la controversia, es decir, la búsqueda de resultados con un alto impacto comercial en detrimento de la calidad de la investigación.

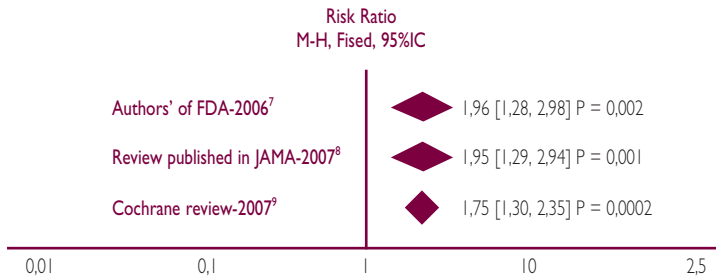
Para clarificar estos hechos hemos elegido un ejemplo de gran relevancia clínica publicado en diversas revistas de prestigio y de alto impacto; el ejemplo refleja el riesgo de desarrollar conductas o ideación suicida en población infantil tratada con antidepresivos de nueva generación⁷⁻⁹.

Ejemplo

Una revisión sistemática publicada en 2006, por el personal de la Food and Drug Administration (FDA) concluyó que los niños que se habían sometido a tratamiento con antidepresivos presentaron un moderado incremento de la conducta suicida o de ideación suicida⁷. Sin embargo, una revisión sistemática publicada con posterioridad afirmaba que los beneficios de los antidepresivos eran mucho mayores que los posibles riesgos de ideación o conducta suicida en niños sometidos a tratamiento con antidepresivos⁸. Finalmente, otra revisión sistemática publicada en la revista electrónica oficial de la Colaboración Cochrane (2007) concluyó que, aun existiendo cierta evidencia de un incremento en la conducta suicida, la importancia de este evento no estaba clara⁹.

En relación a este ejemplo es importante resaltar que las tres revisiones sistemáticas emplean los mismos estudios y obtienen los mismos resultados: entre el 30% y tres veces más de riesgo en los grupos tratados con antidepresivos, empleando riesgo relativo (figura 1) ¿Por qué llegan a conclusiones diferentes o por qué presentan diferentes interpretaciones? Tras un análisis minucioso de las tres revisiones, podemos señalar que la primera revisión se centra exclusivamente en la determinación del riesgo de conducta suicida o de ideación suicida mientras que la segunda trata de invalidar los resultados negativos,

Figura 1. Tamaño del efecto global obtenido mediante el riesgo relativo para los resultados relacionados con el suicidio (ideación, intento y comportamiento) en tres revisiones sistemáticas. Mantel-Haenszel. Modelo de efectos fijos. I² de heterogeneidad: 0% en los tres meta-análisis.



manifestando al tiempo los beneficios de este tipo de medicación.

En este caso, sólo la primera revisión responde claramente al interrogante de partida: ¿Existe riesgo de conducta suicida o ideación suicida en población infantil sometida a tratamiento con antidepresivos de nueva generación?

La segunda revisión contrarresta los resultados negativos exponiendo en las conclusiones un balance entre beneficios y daños, pero sin tener en cuenta el resto de posibles eventos adversos o sin tener en cuenta la intolerancia a estos fármacos⁸. Otras publicaciones han manifestado, por ejemplo, que la interrupción de este tipo de tratamiento, debido a eventos adversos, muestra un número necesario para dañar de 15¹⁰. La revisión Cochrane, que no presentaba ninguna restricción de palabras, no ofrece conclusiones definitivas e insta a realizar más estudios de mayor rigurosidad científica. En relación al riesgo de los pensamientos suicidas, las conclusiones de esta última revisión no son claras, aunque existe cierta evidencia de que la existencia de riesgo de ideación suicida tiene relación con los resultados, añade que, cuando el trastorno depresivo no es tratado, éste se asocia con un riesgo mayor de intentos suicidas, lo cual tiene un importante impacto sobre el rendimiento académico y la conducta social. Sin embargo, los investigadores no fundamentan con una cita apropiada esa cuestión y no se percatan de que los ensayos clínicos incluidos en la revisión comparan el uso de antidepresivos frente a placebo, es decir, anti-

depresivos frente a tratamiento no activo, en otras palabras, comparan pacientes que están recibiendo tratamiento para el trastorno depresivo frente a pacientes que no están recibiendo tratamiento.

Podríamos concluir este ejemplo relacionando los conflictos de interés de los autores con las conclusiones a las que llegan: en el primer ejemplo (la revisión publicada por autores de la FDA) no hay evidencia de que existan este tipo de conflictos de interés. En la segunda revisión (JAMA) algunos autores reciben de las consultoras médicas y de las compañías farmacéuticas gratificaciones económicas y financiación para las investigaciones. En la última revisión (Cochrane Library), uno de los autores trabaja directamente para una compañía farmacéutica. Una cuestión que se desprende de este ejemplo: ¿Qué relación hay entre las conclusiones de cada una de las revisiones y las expectativas previas de los autores que realizaron la revisión sistemática?

CONCLUSIONES

Partiendo del ejemplo, podríamos considerar que algunas revisiones sistemáticas publicadas en revistas de prestigio y de alto impacto no están muy lejos de las tradicionales revisiones narrativas. Las conclusiones que muestra una revisión sistemática podrían incorporar las creencias y expectativas previas que sobre la intervención manejan los autores en el mismo sentido que lo hacen las revisiones narrativas que tanto han sido criticadas¹¹. En otras

palabras, los revisores podrían concluir lo que ellos pensaban antes de realizar la revisión, pero buscando envolver sus conclusiones bajo la etiqueta de "sistemático" para otorgar a sus trabajos una validez científica y social.

Por lo tanto, sabiendo que no podemos cuantificar en qué grado ni cómo las variables tales como el sesgo de confirmación y los conflictos de interés están relacionados con las principales conclusiones que ofrece una revisión sistemática, sería recomendable que el lector no considerase como fuente de conocimiento y estudio los apartados de conclusión o discusión. Es más, el lector de una revisión sistemática podría beneficiarse de hacer sus propias conclusiones basándose en la lectura crítica de la metodología empleada y de los resultados encontrados. Además, partiendo únicamente de los resultados, el lector clínico podría valorar el potencial riesgo de aplicar la intervención evaluada a sus propios pacientes, los cuales en numerosos casos nada tienen que ver con los que han sido incluidos en los estudios que la revisión sistemática ha evaluado. Para que esto sea posible también es necesario que el proceso de revisión por pares (*peer review*) funcione correctamente.

En resumen, un enfoque ético y práctico para las revisiones sistemáticas podría ser la exclusión de las secciones concretas de conclusiones y de discusión. Un lector debería ser capaz de establecer sus propias conclusiones—especialmente cuando estamos hablando de generar decisiones clínicas o políticas de salud pública—basándose en la revisión explícita (sistemática) de la metodología, apoyándose en los resultados y con cierto conocimiento de lectura crítica. De lo contrario, las revisiones sistemáticas tienen el riesgo de continuar ofreciendo conclusiones sesgadas como ocurre con las tradicionales revisiones narrativas. Finalmente, sin una adecuada revisión por pares, los resultados de una revisión sistemática no deberían ser tomados en cuenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kranke P. Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:763-72.
2. Remmerswaal D, Muris P, Mayer M, Smeets G. Will a cuscus bite you, if the shows his teeth? Inducing a fear-related confirmation bias in children by providing verbal threat information to their mothers. *J Anxiety Disord*. 2010;24:540-6.
3. Parthasarathy H. Measures of impact. *PLoS Biol*. 2005; 3:e296.
4. Zwahlen M, Junker C, Egger M. The journal impact factor in the evaluation of research quality: villain, scapegoat or innocent bystander? *Soz Präventivmed*. 2004;49:19-22.
5. Schmidt LM, Gotzsche PC. Of mites and men: reference bias in narrative review articles: a systematic review. *J Fam Pract*. 2005; 54:334-8.
6. Nissen SE, Wolski K. Effects of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
7. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:332-9.
8. Brisse JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus, *et al*. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressants treatment. *JAMA*. 2007;297:1683-96.
9. Hetrick SE, Merry SN, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004851. DOI:10.1002/14651858.CD004851.pub2.
10. Waslick B. Benefits and harms of pediatric antidepressant medications. *JAMA*. 2007;298:626.
11. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358:252-60.