

Apéndice 11a. Aspectos metodológicos del meta-análisis usando datos actualizados de pacientes individuales.

11a.1. Página frontal

METODOLOGIA PRACTICA DEL METANALISIS (REVISIONES) QUE UTILIZAN DATOS ACTUALIZADOS DE PACIENTES INDIVIDUALES

LESLEY A. STEWART
MRC Cancer Trials Office, 5 Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2BW, U.K.

AND

MICHAEL J. CLARKE
University of Oxford, Clinical Trial Service Unit and ICRF Cancer Studies, Radcliffe Infirmary,
Oxford OX2 6HE, U.K.

En representación del
COCHRANE WORKING GROUP ON META-ANALYSIS USING INDIVIDUAL
PATIENT DATA

(Publicado originalmente en Statistics in Medicine, Vol. 14, 2057-2079, 1995)

11a.2 Información adicional

Para obtener información adicional sobre el Grupo de trabajo Cochrane en meta-análisis con datos de pacientes individuales, se puede contactar con cualquiera de los autores:

Lesley A Stewart
MRC Cancer Trials Office
5 Shaftesbury Road
Cambridge CB2 2BW
UK
Phone: +44-1223-311110
Fax: +44-1865-58817
e-mail: LS @ cto.mrc.ac.uk

Michael J Clarke
UK Cochrane Centre
Summertown Pavilion
Middle Way
Oxford OX2 7LG
United Kingdom
Phone: +44-1865-516300
Fax: +44-1865-516311
e-mail: mclarke@cochrane.co.uk

11a.3 Participantes en el seminario de trabajo

Doug Altman, Colin Baigent, Marc Buyse, Iain Chalmers, Mike Clarke, Rory Collins, Carl Counsell, Jack Cuzick, Rob Edwards, Tricia Elphinstone, Vaughan Evans, Richard Gray, Liz Greaves, Francois Gueyffier, Heather Halls, Rob Henderson, Jini Hetherington, Sally Hunt, Peter Langhorne, Carol Lefebvre, David Machin, Silvia Marsoni, Veronique Mosseri, Lennarth Nyström, Mandy Ogier, Andy Oxman, Max Parmar, Richard Peto, Jean-Pierre Pignon, Sue Richards, Carmen Ruiz, Paul Seed, Michael Sextro, Lena Specht, Sally Stenning, Lesley Stewart, Annet te Velde, Jayne Tierney, Harm van Tinteren, Valter Torri, Paul Weston, Keith Wheatley, Chris Williams.

11a.4 Resumen

Los meta-análisis realizados con datos prospectivos de pacientes individuales son el medio más fiable para combinar datos de ensayos clínicos aleatorizados similares. Se describen los beneficios que supone este enfoque para las revisiones sistemáticas. Se aportan consejos basados en la experiencia de diversos grupos que han realizado proyectos de este tipo. Se incluyen consejos prácticos para iniciar y mantener colaboraciones, el tiempo y los recursos necesarios para llevar a cabo estos proyectos - generalmente internacionales- y los métodos para la comprobación y validación de los datos. Se incluyen ejemplos con formato.

11a.5 Introducción

Cada vez son más comunes las revisiones sistemáticas que usan el meta-análisis para combinar los resultados de un grupo de ensayos controlados aleatorizados, y surgen gran número de publicaciones asociadas. Aunque hay una literatura muy abundante sobre los métodos estadísticos de meta-análisis, se ha publicado muy poco sobre los métodos prácticos para llevar a cabo proyectos de esa índole. Estos pueden incluir cálculos basados solamente en la información presentada en unos pocos artículos, análisis más detallados de datos agregados proporcionados por investigadores individuales, y análisis *time-to-event* de datos de pacientes individuales, actualizados y revisados concienzudamente. Éste último método se ha descrito como el "patrón oro" respecto al cual todas las revisiones sistemáticas se deberían comparar {1}, y actualmente se dispone de evidencia empírica que muestra que los meta-análisis basados solamente en datos publicados en forma agregada pueden proporcionar estimaciones del efecto de los tratamientos y de su significación, que no se confirman cuando se analiza toda la evidencia relevante {2,3,4}. Dado que reunir, comprobar y analizar datos de pacientes individuales procedentes de todos los ensayos relevantes requiere una cantidad de tiempo considerable, así como recursos humanos y financieros, se necesitan estudios que determinen en qué situaciones es más apropiado adoptar esta estrategia y cuáles son las alternativas más apropiadas en caso de no disponer de suficientes recursos. A pesar de esto, los beneficios adicionales de meta-análisis basados en datos de pacientes individuales (DPI) cuando se comparan con meta-análisis basados en datos publicados agregadamente, incluyen la posibilidad de:

- Realizar análisis de supervivencia y otros análisis tiempo-al-evento
 - Desarrollar análisis de subgrupos para contrastar hipótesis importantes de diferencias de efecto
 - Llevar a cabo comprobaciones exhaustivas de los datos y asegurar la calidad de la aleatorización y el seguimiento
 - Garantizar la idoneidad de los análisis realizados
 - Actualizar la información del seguimiento

Asimismo, como los análisis DPI requieren la colaboración de los investigadores que realizaron los ensayos, otros beneficios (que también pueden obtenerse si se solicitan datos agregados a los investigadores) pueden ser:

- Identificación más completa de los ensayos relevantes
 - Mejor disposición a proporcionar datos no informados
 - Interpretación más equilibrada de los resultados
 - Amplio consenso y disseminación de los resultados
 - Mejor planificación de posteriores trabajos de investigación
 - Disposición de los profesionales a colaborar en futuros proyectos de investigación

Este artículo proporciona algunas guías para realizar meta-análisis DPI, que tienen por objetivo obtener datos de todo paciente aleatorizado participante en cualquier ensayo aleatorizado estudiando una cuestión determinada. Los datos de los pacientes se comprueban, se integran y analizan centralmente por un secretariado. La publicación posterior se hace en nombre del grupo colaborador de investigadores, a menudo después de una reunión del grupo en la cual se discuten los resultados y sus implicaciones. Por el momento, no hay disponible prácticamente ninguna información sobre las técnicas o los recursos que se necesitan para un proyecto de este tipo. Es por esta razón que los grupos que han emprendido estos proyectos han tenido que desarrollar sus propios medios de obtención, comprobación y análisis de datos.

Con la esperanza de que esta situación pudiera mejorar, en abril del año 1994 se organizó un *workshop* bajo los auspicios de la Colaboración Cochrane, para discutir los aspectos prácticos del meta-análisis basado en datos de pacientes individuales. Asistieron al *workshop* cerca de 40 participantes (Apéndice A), todos ellos habiendo participado previamente en la planificación o desarrollo de meta-análisis de este tipo. El objetivo era discutir todos los aspectos prácticos de estos proyectos; identificar áreas de acuerdo y desacuerdo en los métodos usados; y preparar unas normas disponibles para cualquier persona que quisiera aplicar esta técnica en una revisión sistemática. Los participantes no debatieron si los meta-análisis con datos de pacientes individuales son o no son realmente un 'patrón oro' o una metodología estadística.

11a.5 La realización de un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales

Los pasos a seguir en un meta-análisis de datos de pacientes individuales se muestran en la figura 1, así como una estimación del tiempo que conlleva cada uno de ellos. La mayor parte de las energías se invierten en planificar, iniciar y organizar el estudio y, aunque se ha escrito mucho sobre la metodología estadística del meta-análisis, este aspecto suele ser el más fácil y corto de todo el proyecto. La mayor inversión de tiempo y recursos se dedica a impulsar la colaboración de los investigadores y validar cuidadosamente los datos proporcionados, dado que el objetivo principal es obtener datos completos, actuales y válidos de todos los pacientes incluidos en todos los ensayos aleatorizados relevantes.

Figura 1. Etapas de una Revisión Sistemática basada en Pacientes Individuales

NB: Las estimaciones de tiempo son forzosamente aproximadas y dependerán del tamaño del meta-análisis y de la complejidad de los datos necesarios

(1) Desarrollo

- Identificar la necesidad de un meta-análisis DPI
- Plantear la pregunta
- Identificación de los ensayos (continúa durante todo el proyecto)
- Refinar la pregunta
- Meta-análisis de datos publicados (si es apropiado)
- Escribir el protocolo
- Establecer contactos con los investigadores

Normalmente se necesita un mínimo de 3 a 6 meses (3-4 personas-mes como mínimo)

(2) Obtención y validación de datos

- Estimar la factibilidad de la obtención de datos
- Creación de la base de datos
- Petición de datos
- Validar los datos
- Analizar individualmente los ensayos
- Cerrar la recogida de datos

Se necesita aproximadamente un año (15 personas-mes para 50 ensayos, 4-5 personas-mes para 5 ensayos)

(3) Análisis y diseminación de los resultados

- Análisis de los datos
- Presentación de los resultados a los investigadores
- Discusión de resultados e implicaciones con los investigadores
- Borrador del informe

Se necesita proximadamente de 6 a 9 meses (10 -12 personas-mes para 50 ensayos, 5-6 personas-mes para 5 ensayos)

(4) Proyectos futuros

- Actualizaciones periódicas
- Nuevos proyectos
 - ampliar los objetivos del meta-análisis
 - realizar nuevos ensayos

El tiempo total que se necesita para el meta-análisis es aproximadamente de 2 a 3 años (unas 30 personas-mes para el meta-análisis de 50 ensayos y 15 personas-mes para 5 ensayos).

11a.6 Recursos necesarios

Tal vez en general no se ha apreciado cuánto esfuerzo y tiempo se necesita al realizar un metanálisis de DPI. No es algo que se haga a la ligera, y teniendo en cuenta que se requiere una variedad de habilidades de tipo clínico, científico, estadístico, en informática y en el manejo de datos, generalmente es algo que no es desarrollado por

un solo individuo. Es necesario que los proyectos tarden unos cuantos años desde su inicio hasta su primera publicación. Aunque puede ahorrarse parte de este tiempo cuando participan más personas, la duración del proyecto estará condicionada por el tiempo necesario para garantizar una participación completa de los autores de los ensayos que colaboran. Esta colaboración es la principal manera de garantizar que los datos que se van a analizar son completos, precisos, confiables, en la medida de lo posible.

Financieros

Con base en los estimativos suministrado por aquellas personas que asistieron al *workshop*, el costo promedio de correr un metanálisis con DPI era aproximadamente de £1,000 por ensayo o £5-£10 por ciento (£ Sterling, 1994). Sin embargo, estos cálculos que no incluyen los costos asociados con una Reunión del Grupo Colaborador, eran muy aproximados y de carácter retrospectivo y variaban enormemente dependiendo del tamaño y de la complejidad del proyecto. Además, la mayoría de los estimativos no incluía los costos ocultos asociados con la administración. De manera interesante, aquellos metanálisis financiados por subvenciones directas, en los que presumiblemente se requeriría un registro más detallado de los costos, eran considerablemente más costosos. Otros proyectos anteriores han sido financiados por los centros y por subvenciones. El primer ciclo de iniciación del proyecto, de recolección de los datos y del análisis está bien ajustado a las subvenciones debido a su estructura y su cronograma, aunque, muchos metanálisis de DPI requerirán ser posteriormente actualizados lo cual puede parecer poco atractivo para algunos financiadores. La financiación debe buscarse a partir de diversas fuentes: organismos gubernamentales, organizaciones de investigación, de caridad y en la industria.

Equipo

La mayoría de los costos calculados se asocia con el equipo, lo cual representa típicamente alrededor del 80% del presupuesto total. Como se discutió anteriormente, se requiere una variedad de habilidades y la participación de personal de diversa índole variará a lo largo del tiempo. Por lo tanto, es habitual que algunos grupos que coordinan metanálisis con DPI participen simultáneamente en varios proyectos, y hagan una programación de modo que se distribuya uniformemente la carga de trabajo de los equipos clínicos, científicos, estadísticos, informáticos, de manejo de datos, administrativos y secretariales.

Tiempo

La Figura 1 incluye estimativos muy aproximados acerca del tiempo mínimo necesario para completar las diversas etapas de un metanálisis, lo cual se expresa en una escala de tiempo absoluto y en función de meses/persona. No obstante, debe mencionarse que el tiempo real que se emplea, puede variar considerablemente dependiendo de las circunstancias de cada proyecto. En la mayoría de los casos, es poco probable que un metanálisis con DPI pueda ser publicado por primera vez en menos de tres años.

11a.7 La planificación del meta-análisis

Igual que en un ensayo clínico, es necesaria una buena planificación y organización antes de embarcarse en un meta-análisis y contactar con los investigadores. Una vez planteada una buena pregunta, el primer paso es identificar todos los ensayos aleatorizados. En la mayoría de casos, esto implica desarrollar un protocolo o estrategia escrita del proyecto. En esta etapa de planificación previa a la obtención de los datos se invierten muchos recursos y puede durar varios meses. Existe por tanto el riesgo de que varios grupos decidan trabajar en un mismo proyecto u otros similares, lo que significa una duplicación innecesaria de esfuerzos y una molestia para el investigador que recibe múltiples peticiones de los mismos datos. Una manera de evitar esta situación es registrar prospectivamente los meta-análisis en la Colaboración Cochrane, del mismo modo que se registran las revisiones sistemáticas que utilizan otra metodología.

Creación de un Secretariado:

En las primeras fases de un meta-análisis es conveniente la creación de una secretaría responsable de la coordinación del proyecto. Presumiblemente estará integrada por el personal científico, estadístico y de gestión de datos que llevarán a cabo la mayor parte del proyecto, así como los asesores clínicos que se juzgan convenientes. Adicionalmente puede establecerse un Comité Directivo (*Steering Group*) más amplio para aconsejar al secretariado en aspectos estratégicos y referentes al análisis. Este grupo estará formado por los miembros de la secretaría, investigadores y expertos independientes.

Métodos de identificación de los ensayos:

Es de la mayor importancia que se identifique el máximo número posible de ensayos relevantes, independientemente de sus resultados o estatus de publicación. Los ensayos que permanezcan desconocidos deberían ser pocos o no representativos para que no se vean afectados los resultados del meta-análisis. Esto es válido para cualquier revisión sistemática, independientemente de los métodos analíticos usados, y la búsqueda de ensayos debería continuar durante todo el proyecto.

El primer paso en la búsqueda de ensayos consiste en una búsqueda bibliográfica electrónica, aunque este tipo de búsqueda puede perder una proporción importante de los ensayos publicados. Por ejemplo, se ha demostrado que la búsqueda electrónica de ensayos clínicos mediante la base de datos MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos proporciona alrededor de la mitad de los estudios relevantes que realmente se encuentran en la base de datos {5}. Además, MEDLINE indexa sólo 3,700 de las 16,000 revistas médicas que se publican en el mundo {5}. Actualmente se está revisando la codificación de artículos en MEDLINE con el objeto de localizar los futuros ECA, y la Colaboración Cochrane está trabajando con la Biblioteca Nacional de Medicina en la indexación retrospectiva de todos los ensayos aleatorizados ya publicados. Otras bases de datos, como son CancerLit, Current Contents, Excerpta Medica, The Index of Scientific and Technical Proceedings, Dissertation Abstracts y Index to UK Theses, complementan o pueden ser alternativas a MEDLINE, aunque falta determinar cuáles son las más eficientes para cada área de la medicina.

Para explotar el potencial que actualmente tienen las bases de datos electrónicas es fundamental el uso de estrategias de búsqueda eficientes. Todo investigador inexperto debería solicitar ayuda para la realización de búsquedas. Actualmente se están desarrollando estrategias óptimas de búsquedas en MEDLINE {5} y éstas deberían

incluirse en cualquier revisión sistemática. La última versión de estas búsquedas se detalla en el apéndice B. Esta estrategia no incluye búsquedas específicas por temas, de modo que cada investigador debe añadir términos adicionales como, por ejemplo, términos propios de la enfermedad o terapia de interés.

De momento, incluso las mejores estrategias de búsqueda electrónica presentan limitaciones. Entre ellas, una mala indexación que, añadida a los problemas de claridad de las publicaciones comporta que algunos artículos importantes de las bases de datos no se puedan identificar. Otra limitación es que la mayoría de las revistas médicas no se encuentran en ninguna base de datos. Hasta que todos los ensayos aleatorizados publicados no sean accesibles mediante MEDLINE, es esencial que las búsquedas electrónicas se complementen con búsquedas manuales. Éstas deberán abarcar aquellas revistas que probablemente publican estudios relevantes y que no se pueden identificar en las bases de datos existentes, así como los resúmenes de congresos que no están disponibles electrónicamente.

Este aspecto del meta-análisis puede suponer mucho tiempo y trabajo, dado que incluso una estrategia refinada de búsqueda de la literatura proporcionará más artículos de los que finalmente se considerarán relevantes para el meta-análisis. Un buen número de los artículos que posteriormente se considerarán innecesarios deberán obtenerse en papel para determinar su posible relevancia. Además, la exhaustiva búsqueda manual de revistas y resúmenes de congresos requiere mucha atención, tiempo y esfuerzo. La Colaboración Cochrane intenta coordinar estos esfuerzos y vale la pena que cualquier persona interesada en realizar una búsqueda de este tipo lo comunique primero a la Colaboración para así evitar la duplicación de esfuerzos.

Un problema adicional es que los ensayos con resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados que aquellos en los que se obtienen resultados negativos o inconclusivos {6, 7, 8, 9}, sesgando así la literatura publicada a favor de los resultados positivos. Por esta razón es muy importante que, siempre que sea posible, se localicen los ensayos no publicados y se incluyan en el meta-análisis (especialmente cuando los resultados del ensayo puedan haber influido en la decisión de publicarlo o no).

Aunque los datos de ensayos no publicados no han estado sometidos a un proceso de revisión por pares, la obtención del protocolo del ensayo y los datos de pacientes individuales permite una completa verificación tanto de los datos como del diseño del ensayo, permitiendo una revisión mucho más detallada que la se realiza antes de la publicación de un estudio. Además, incluso si un ensayo se ha publicado en una revista de prestigio, esto no es garantía de la calidad de los datos reales. Todos los ensayos, tanto los publicados como los inéditos, deberían someterse al mismo grado de verificación antes de ser incluidos en un meta-análisis con DPI.

La principal razón para no publicar un ensayo es la no elaboración del informe por parte de los autores {6, 7, 8}. Esos ensayos generalmente corresponden a estudios pequeños realizados en una única institución. Localizar esos ensayos puede ser difícil. Los registros de ensayos clínicos, que registran prospectivamente los ensayos desde su gestación, son la mejor solución a este problema {10} y el desarrollo de revisiones sistemáticas se simplificará mucho cuando el uso de estos registros sea generalizado {11}. De todas formas, aunque es de esperar que cada vez se registren más estudios, muchos ensayos ya finalizados no serán incluidos y su identificación continuará siendo una parte importante de la mayoría de meta-análisis. Dado que el grupo colaborador estará integrado por expertos internacionales con un extenso conocimiento de ensayos posiblemente relevantes y desconocidos, el contacto directo con los investigadores, que es la clave de un meta-análisis basado en datos de pacientes

individuales, será una importante fuente de información. Además, la difusión en encuentros científicos de listas de todos los ensayos identificados puede sacar a la luz ensayos e investigadores previamente desconocidos por el secretariado y el grupo colaborador. Otras posibles fuentes de información son las compañías farmacéuticas y las autoridades reguladoras.

Desarrollo de un plan escrito o protocolo:

De la misma manera que en cualquier investigación formal, el meta-análisis debe contar con algún tipo de planificación escrita o protocolo. Algunos formatos empleados en proyectos anteriores y que han dado un buen resultado constan de un resumen de dos páginas y un documento más extenso similar al protocolo de un ensayo clínico.

Tabla I. Posibles elementos de un plan escrito o protocolo para un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales.

JUSTIFICACIÓN

Plausibilidad biológica/Mecanismos biológicos
Revisión de ensayos
Meta-análisis preliminar

OBJETIVOS

Criterios de inclusión
Estrategias de búsqueda
Datos que se recopilarán
Breve descripción de los procedimientos de validación de datos
Análisis estadísticos previstos
Política de publicación
Calendario previsto para el meta-análisis
Lista provisional de los ensayos incluidos

La Tabla 1 detalla algunos de los elementos que pueden aparecer en el protocolo. Los investigadores invitados a participar en el proyecto deberían recibir como mínimo una propuesta de análisis, una declaración de la política de publicación que se seguirá, y una declaración de confidencialidad de datos. El elemento que presenta más dificultades es el apartado referente al meta-análisis previo de datos agregados, que forma parte de la etapa de planificación del meta-análisis DPI, puesto que puede provocar la impresión en los posibles colaboradores de que la revisión ya está hecha y no hace falta tomarse la molestia de proporcionar los datos individuales. Es importante, por tanto, que en el meta-análisis preliminar se expliquen las razones por las cuales no se considera apropiado y el porqué se necesitan datos de pacientes individuales. Por ejemplo, si el meta-análisis preliminar estaba basado en datos extraídos de publicaciones identificadas por una búsqueda inadecuada en MEDLINE, debe hacerse constar que este análisis puede estar sesgado por la ausencia de los datos que no fue posible obtener de las publicaciones identificadas, así como los datos procedentes de ensayos no identificados en la búsqueda o no publicados. En este caso también debe hacerse constar que el meta-análisis DPI no sólo corrige estos problemas sino que permite actualizar los datos publicados. Deben explicarse las razones que mueven al grupo a trabajar con datos individuales y no agregados. Esta información es más necesaria, si cabe, en el caso de que el meta-análisis DPI sea posterior a un completo meta-análisis con datos agregados (12).

El desarrollo de un plan escrito o protocolo imprime rigor al proceso del meta-análisis puesto que, ya desde el inicio del proyecto, permite identificar posibles problemas y clarificar puntos oscuros. La pre-especificación de los criterios de inclusión permite que la idoneidad de los ensayos sea evaluada desde el primer momento. Aunque el revisor puede sentirse tentado a pedir los datos individuales de los estudios ya en el momento de iniciar el meta-análisis, una actitud más prudente evitará que se produzcan exclusiones de ensayos después de haber contactado con los investigadores y que éstos hayan recuperado y proporcionado los datos individuales. El tiempo que se dedique a este estadio se ahorrará más adelante, aunque de momento signifique un retraso en el inicio de la colaboración.

11a.8 Iniciando la colaboración

Una vez decidida la cuestión terapéutica a tratar, identificados los ensayos relevantes y establecido el plan de trabajo, es el momento de contactar con los investigadores y persuadirlos a colaborar. En general, esto requiere/implica invitarlos a unirse al grupo colaborador y a proporcionar los datos necesarios para el análisis. Ocasionalmente también se necesitará el consejo de los investigadores sobre qué datos hay que obtener. Establecer la colaboración puede llevar algún tiempo, especialmente si un ensayo se realizó muchos años antes y las personas implicadas se han mudado desde que el ensayo se registró o publicó. En este caso vale la pena ser persistente y escribir a todos los autores.

En la correspondencia inicial el secretariado debería enfatizar la naturaleza colaboradora del proyecto, destacar que la publicación de los resultados del meta-análisis será con el nombre del grupo colaborador, y remarcar que cualquier dato proporcionado será tratado confidencialmente y guardado en lugar seguro. También es aconsejable asegurar a los investigadores que la recogida de datos será tan simple y flexible como sea posible. Incluir un plan escrito o protocolo en este contacto inicial puede ayudar a explicar el proyecto a los investigadores y demostrar la seriedad con que se lleva a cabo. Se favorece una respuesta rápida de los investigadores proporcionando un formulario de respuesta, en el que éstos deban detallar la información básica del ensayo y el listado de los datos que pueden proporcionar. En esta etapa también se debería solicitar un protocolo del ensayo y otra documentación que describiera el método de asignación del tratamiento (incluyendo detalles de los factores de estratificación y tamaño de los bloques). En el apéndice C se ofrece un ejemplo de documento invitando a la colaboración. De todas formas, pueden ser necesarias diversas cartas o contactos telefónicos e incluso, en algún caso extremo, reuniones con los investigadores para asegurar su participación en el meta-análisis.

11a.9 Recogida de datos

Una vez que se ha decidido que el meta-análisis es factible, empieza la etapa más laboriosa del proyecto, tanto para el secretariado como para los investigadores que proporcionan datos. Se necesita un promedio de una o dos personas-semana de tiempo de secretariado por ensayo para obtener los datos, convertirlos a un formato estándar, comprobarlos, solicitar información adicional y rectificar los problemas que surgen inevitablemente, aunque esta estimación puede variar en función de la complejidad de los datos. Así, dependiendo del tamaño del meta-análisis, completar esta etapa puede llevar varios meses. Si bien incluir menos ensayos significa menos trabajo en esta etapa e incrementar el número de personas participando en el proyecto puede acelerar el proceso de comprobación, la cantidad de tiempo finalmente invertida estará determinada por el tiempo que tarden los investigadores a proporcionar los

datos y responder a las cuestiones posteriores. Por ello, en la mayor parte de los casos esta etapa probablemente no se pueda completar antes de un año.

La decisión sobre qué datos solicitar:

El conjunto mínimo de datos que se deben obtener para un análisis DPI son el identificador del paciente, el tratamiento asignado y el resultado final, así como la fecha de aleatorización y la fecha de resultado final si se realizan análisis tiempo al evento. Puede ser importante solicitar variables basales adicionales, incluso cuando no se prevea realizar un análisis de subgrupos, ya que estos datos son extremadamente útiles para comprobar la integridad del proceso de aleatorización. También es recomendable obtener datos de otros resultados finales.

La decisión de qué datos recoger puede ser tomada por el secretariado, el Comité Directivo o el grupo colaborador. Obviamente, esta última posibilidad requiere más tiempo y puede llevar a desacuerdo si hay sugerencias conflictivas o si alguna es rechazada. Sea cual sea la estrategia adoptada, es esencial buscar apoyo tanto clínico como estadístico. La lista final de variables propuestas debería ser enviada a los investigadores en un primer estadio del proyecto con el objeto de comprobar que cada variable estará disponible en una proporción de ensayos lo suficientemente amplia como para justificar la petición y obtención de estos datos.

Recogida de datos:

Puede ser de ayuda para los investigadores que se especifique el formato en que se desea obtener los datos, se sugiera una codificación de éstos y se proporcionen formularios de recogida de datos. Pero también se debe permitir a los investigadores proporcionar los datos de la forma más conveniente para ellos, recayendo en el secretariado la responsabilidad de convertir los datos al formato requerido. En estos casos es imprescindible que haya una coordinación total entre el secretariado y los investigadores sobre el contenido de los datos en formato no estándar. En esta etapa es útil designar una única persona (generalmente la persona responsable de preparar los datos) a la cual dirigir todas las peticiones, dado que así el proceso se simplifica y acelera de forma considerable. En los apéndices D1, D2, D3 y D4 se muestran ejemplos de formularios y formatos de datos que se han utilizado anteriormente.

Datos no disponibles:

Hay que tener en cuenta que proporcionar los datos puede suponer un trabajo considerable para los investigadores y por eso es esencial establecer una buena comunicación con ellos, tanto para persuadirlos de la importancia del proyecto como para explicarles qué se les pide. Todo esfuerzo es poco para reducir la carga que la provisión de información supone para el investigador o centro de datos. En el contacto inicial, algunos investigadores pueden alegar que los datos de su estudio no están disponibles. Aunque en situaciones en que los datos se han perdido o destruido el ensayo puede no ser recuperable, a menudo vale la pena profundizar en las respuestas negativas a fin de hallar una fuente alternativa de datos. Por ejemplo, otras personas del mismo grupo de investigadores puedan tener más posibilidades o estar más dispuestos a proporcionar los datos. Más a menudo el problema es la falta de recursos, por lo que las ofertas de ayuda (normalmente, el envío de una persona para obtener los datos) suelen ser efectivas. Una invitación a la reunión de colaboradores ha servido muchas veces como un incentivo para colaborar.

El objetivo del meta-análisis debería ser obtener datos individuales de todos los pacientes aleatorizados de todos los ensayos relevantes. Si, a pesar de todos los

esfuerzos dedicados a fomentar la colaboración, los datos de uno o más ensayos no están disponibles, surge la duda de cómo actuar. Cuando se ha logrado reunir una gran proporción del total de evidencia aleatorizada (quizás un 90-95%), se puede considerar que los datos no disponibles no cambiarían sustancialmente los resultados del meta-análisis. A pesar de ello, la ausencia de ensayos debería quedar clara en la publicación de cualquier meta-análisis.

Si no están disponibles los datos individuales de los pacientes, se pueden usar datos agregados obtenidos de los investigadores o extraídos de publicaciones. De todas formas, aún no está claro si es aconsejable el uso de datos extraídos de informes publicados, dados los problemas potenciales que conllevan frente a los datos (agregados o individuales) proporcionados directamente por los investigadores. Además, se debería explicar por qué se aceptó esta alternativa para algunos ensayos a aquellos investigadores que dedicaron un gran esfuerzo a proporcionar datos de pacientes individuales. El uso de datos publicados podría desanimar a los investigadores de proporcionar ningún tipo de datos. Cuando un investigador no puede proporcionar datos de pacientes individuales pero puede proporcionar datos agregados, esta opción sería más aceptable que el uso de datos publicados, pero, de nuevo, estos datos no gozarán de las ventajas específicas de los datos de pacientes individuales y por ello debería hacerse constar. Por otra parte, excluir ensayos del meta-análisis sólo porque no se pudieron obtener datos de pacientes individuales puede causar problemas por la omisión que supone de evidencia aleatorizada. También debería hacerse notar cuando el meta-análisis DPI se complementa con resultados de ensayos que no se basan en datos de pacientes individuales. Una posibilidad sería realizar análisis de sensibilidad comparando el meta-análisis basado en datos de pacientes individuales con un meta-análisis que incorpore cualquier dato disponible en todos los ensayos relevantes.

Comprobación de los datos:

El objetivo de los procedimientos de comprobación de datos debería ser garantizar la validez de los datos, la integridad de la aleatorización y la exhaustividad del seguimiento. Para todo ensayo, es importante que los resultados de todas las comprobaciones de datos se consideren juntas a fin de formar una imagen global del ensayo y de cualquier problema asociado. Cuando surgen problemas, se deberían consultar con el investigador, así como los intentos de resolverlos. La consulta puede ser por carta o teléfono pero, ocasionalmente, puede requerir una visita al investigador para clarificar y en caso necesario rectificar algún punto. En la mayoría de casos se pueden resolver satisfactoriamente -a menudo con la adición de datos que no se proporcionaron inicialmente. Aunque son corrientes los errores en los datos, habiendo visto los datos de pacientes de cientos de ensayos, la experiencia de los grupos representados en el taller de trabajo es que el fraude es poco corriente.

Comprobando la validez de los datos:

Todos los datos proporcionados deberían ser sometidos a las mismas validaciones de consistencia y contenido que se aplicarían a un ensayo prospectivo. Esto no debería depender de si los datos se proporcionaron en formato electrónico o se debieron introducir manualmente en la base de datos del meta-análisis (cuando es de importancia vital comprobar la fiabilidad de la grabación de datos). Cualquier dato no disponible, errores obvios, inconsistencias entre variables o valores extremos deberían ser solicitados a los investigadores y corregidos en caso necesario. Si la descripción del ensayo se ha publicado, también se debería contrastar con los datos individuales y detectar cualquier inconsistencia. Deberían consignarse todos los cambios

introducidos en los datos originalmente proporcionados por los investigadores, y las razones de estos cambios.

Comprobación de la integridad de la aleatorización y procedimiento de seguimiento:

Es muy importante que el análisis se base en el principio de intención de tratar (*intention-to-treat*) y por ello, los datos que se recojan y los análisis que se realicen deben hacer referencia a todos los pacientes aleatorizados. Todo paciente aleatorizado que fue excluido del ensayo debería, en la medida de lo posible, ser reintroducido en el análisis.

Como parte del proceso de validación, se debería contrastar si las variables pronósticas están equilibradas en los brazos de tratamiento. Pero no hay que olvidar que el desequilibrio puede darse por azar, especialmente en variables no estratificadas y en ensayos pequeños. Otras comprobaciones que se pueden realizar incluyen el estudio del día de la semana en que se aleatorizó cada paciente. Por ejemplo, en el Reino Unido se esperaría que muy pocas aleatorizaciones no agudas se realizaran en fin de semana (aunque en estudios de otros países es importante tener en cuenta las diferencias culturales en los patrones de trabajo). De forma similar, las aleatorizaciones en ensayos de enfermedades agudas se deberían distribuir a lo largo de toda la semana. Una representación visual de la secuencia cronológica de aleatorizaciones puede ser muy informativa. Por ejemplo, en la Figura 2, que se incluye con permiso del investigador, se muestra la curva correspondiente a un ensayo de radioterapia versus quimioterapia en mieloma múltiple. En este ensayo el equipo de radioterapia no estuvo disponible durante 6 meses del estudio pero los pacientes continuaron entrando en el brazo de tratamiento con quimioterapia. Este problema sólo salió a la luz sólo cuando los datos de pacientes individuales se obtuvieron para el meta-análisis, y los investigadores estuvieron de acuerdo en que la solución más apropiada era excluir del análisis este pequeño número de pacientes de quimioterapia no aleatorizados. De forma similar, examinando los abandonos desde un punto de vista cronológico puede verse un período al inicio o fin del ensayo en el que no tenía lugar una aleatorización completa.

Seguimiento:

Cuando el principal resultado es la supervivencia (o cualquier otra variable dependiente del tiempo) es importante que el seguimiento del ensayo sea lo más actual posible ya que el incremento del seguimiento puede mostrar una reducción del efecto del tratamiento si las curvas de supervivencia convergen (2, 13) o un incremento del efecto del tratamiento si las curvas divergen (14). Cuando sea apropiado, los datos deberían estudiarse para asegurar que el seguimiento está actualizado y equilibrado en los brazos de tratamiento. El equilibrio del seguimiento se puede contrastar seleccionando todos los pacientes para los que no se conoce el resultado final y utilizando la fecha de censuramiento como el suceso para realizar un "análisis inverso de Kaplan-Meier" que genere curvas de censuramiento que deberían coincidir para todos los brazos del ensayo. Cualquier desequilibrio debería ser comentado con el investigador y se debería buscar información actualizada. Puede suceder que el investigador no disponga de los datos actualizados de todos sus pacientes, y en este caso el secretariado puede tomar la responsabilidad de obtener el seguimiento adicional. Por ejemplo, si el resultado final es la defunción, la información de mortalidad se puede obtener en registros nacionales de mortalidad, si se dispone de información suficiente para identificar el paciente. Algunas fuentes de información se listan en el apéndice E.

No todos los países funcionan de la misma manera y no es fácil rastrear hasta el fin a los pacientes, especialmente los de los ensayos más antiguos (16). Además, la

información disponible en estas fuentes sobre la causa de defunción puede no ser lo bastante fiable como para usarla en un análisis de mortalidad específica por causas (en aquellos pocos casos en que este análisis se realiza como complemento de los análisis más usuales de defunción por todas las causas).

Figura 2. Entrada de los pacientes al ensayo clínico mostrando la pérdida de pacientes en el grupo de tratamiento de quimioterapia (y radioterapia).

No disponible actualmente

Análisis de ensayos individuales:

Los ensayos se deberían analizar individualmente y los investigadores deberían recibir una copia de estos análisis, así como una impresión de sus datos, tal como finalmente se incluyeron en la base de datos del meta-análisis. Esto permite la verificación de los datos y también da a los investigadores un análisis actualizado de su propio estudio, análisis que ellos pueden considerar útil para otros objetivos, incluyendo nuevos informes de su ensayo.

Qué hacer con un ensayo que no puede ser utilizado:

¿Qué hacer si un ensayo presenta problemas durante el proceso de validación de datos y el investigador responsable es incapaz de rectificar los datos o explicar las anomalías observadas? La decisión última sobre si un ensayo muestra un sesgo grave en algún aspecto en particular es una decisión subjetiva y la mejor solución puede ser debatir el problema con los investigadores y después tomar una decisión conjunta sobre si incluir o excluir el estudio en el meta-análisis. Si se decide excluir un ensayo, se debería notificar cuando se publiquen los resultados del meta-análisis. Lo mejor es hacerlo de forma comprensiva, por ejemplo diciendo tan solo que el ensayo no se ha aleatorizado apropiadamente. No es función del grupo de meta-análisis revisar o juzgar el desarrollo de los ensayos clínicos, y por otra parte, ser muy explícito en el rechazo de un ensayo podría dañar la buena voluntad y el espíritu colaborador que serán necesarios para futuros meta-análisis.

11a.10 La reunión de colaboradores

La reunión de todos los colaboradores es un elemento fundamental del proyecto. Garantiza que los colaboradores son los primeros en conocer los resultados del meta-análisis y les brinda la oportunidad de cuestionar y discutir los resultados y sus implicaciones antes de que se difundan a una audiencia más amplia. Este debate y cualquier conclusión que se derive de él puede impulsar la realización de análisis adicionales, cuyos resultados se pueden añadir al informe para publicación del meta-análisis. Además, el debate y el respaldo al meta-análisis por un grupo de expertos con reconocimiento internacional es útil para la disseminación de los resultados, parte vital de cualquier revisión sistemática. Finalmente, el encuentro de este grupo internacional es una excelente oportunidad para discutir y definir las áreas de tratamiento que aún presentan puntos oscuros y requieren ser más estudiadas. En particular, la reunión puede proporcionar la oportunidad de discutir y proponer futuros ensayos. La buena voluntad engendrada es de valor incalculable a la hora de completar, actualizar y publicar el análisis, y la convocatoria de la reunión puede servir para incentivar la colaboración. Estos encuentros son importantes también para establecer una fecha final para el trabajo del secretariado y de los investigadores que proporcionan datos individuales.

La planificación y organización de estas reuniones requiere considerables preparativos y la fecha debe ser fijada con mucha antelación para ajustarse al calendario global del meta-análisis. La reunión puede ser programada para varias etapas del proyecto. Si se programa en una etapa inicial cuando aún falta obtener una gran cantidad de datos, sirve de incentivo para que los investigadores que todavía no han suministrado sus datos se decidan a hacerlo. Alternativamente, si se programa más adelante en el tiempo, después de que la mayoría de los datos se han obtenido y analizado, los resultados que se presentan en la reunión serán muy similares a los obtenidos finalmente, y se minimizará el tiempo entre la reunión y la publicación.

El objetivo principal de la reunión debería ser la presentación de resultados del meta-análisis y la discusión con los investigadores sobre los métodos, resultados y conclusiones, de forma que ellos puedan tomar un rol activo en este proceso. La reunión debería tener un formato estructurado y dedicar tiempo suficiente para la discusión. Un buen equilibrio sería destinar la misma cantidad de tiempo a la presentación y a la discusión. La reunión también es el lugar indicado para discutir los proyectos de futuro del Grupo Colaborador, por ejemplo si se debe actualizar el meta-análisis DPI en el futuro.

Todos los asistentes al workshop de Oxford que organizaron alguna reunión de Grupo Colaborador proporcionaron alojamiento gratuito a todos los investigadores participantes. Algunos proporcionaron bolsas de viaje para todos los participantes y otros las proporcionaron sólo para aquellos que de otra forma no hubieran podido asistir. El montante de estas ayudas dependía obviamente de las circunstancias: el número de personas implicadas y si se podía obtener suficiente sponsorización para cubrir todos los gastos. Una opción es garantizar financiación completa para la primera reunión de colaboradores, pero que cada investigador se pague su viaje en las reuniones posteriores. El gasto que supuso convocar una reunión de un día sin gastos de viaje fue aproximadamente de £100 por delegado, incrementándose a £600 por delegado si se incluían los gastos de viaje, aunque esto estaba en función del medio de transporte que utilizó cada delegado.

11a.11 Publicación

El meta-análisis DPI debería publicar sus resultados lo más pronto posible después de la Reunión del Grupo Colaborador. Las publicaciones primarias deberían aparecer preferiblemente con el nombre del grupo de colaboración responsable del meta-análisis y no con los de autores individuales, secretariado o Comité Directivo. Esto enfatizará la naturaleza colaborativa del proyecto y fomentará la continuidad de la colaboración entre investigadores. Como los meta-análisis DPI suelen ser proyectos internacionales y dado que cada investigador puede desear enfatizar aspectos diferentes en la interpretación de los resultados, es aconsejable que la publicación se concentre en la presentación de los resultados, dejando que sean expertos independientes quienes den una interpretación más profunda en comentarios externos.

11a.12 Programa de investigación

La metodología descrita en este documento es fruto de la experiencia colectiva de diversos grupos que han realizado meta-análisis con datos de pacientes individuales. Estos proyectos proporcionan el tipo de revisión sistemática más fiable e informativa, dado que agrega y analiza toda la evidencia aleatorizada relevante. Aunque algunos

aspectos de los meta-análisis DPI no se pueden realizar de ninguna otra manera, por ejemplo los análisis 'tiempo al evento', estos proyectos son especialmente caros en tiempo y recursos. Es por tanto muy importante que se busque y publique evidencia empírica adicional sobre la utilidad de las diferentes técnicas implicadas en la realización de revisiones de este tipo. Con este objetivo en mente, el Grupo de Trabajo Cochrane en Meta-análisis con Datos de Pacientes Individuales (*Cochrane Individual Patient Data Meta-analyses Group*) ha establecido un programa de investigación (Appendix F).

Además de tratar cuestiones relacionadas directamente con la realización de meta-análisis, los datos procedentes de ensayos que se obtienen como una parte integral de estos proyectos son muy útiles para desarrollar trabajos de investigación sobre ensayos clínicos aleatorizados. Algunos de estos temas ya se han investigado (2, 17, 18, 19, 20, 21) y estamos muy interesados en conocer otras investigaciones, ya sean pasadas, actuales o futuras.

11a.13 Conclusiones

Los meta-análisis basados en datos de pacientes individuales son el medio más completo y fiable para valorar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados hechos hasta el momento. Es la única manera razonable de ejecutar análisis 'tiempo al evento' y la mejor manera de llevar a cabo análisis de subgrupos, y permite que la revisión trate variables pronósticas y de resultado de uso común. La comprobación detallada de los datos que es posible hacer con esta estrategia aumenta la validez de los datos incluidos en el meta-análisis, permitiendo que la integridad de la aleatorización y el proceso de seguimiento se valoren de forma centralizada. De todas formas, se necesita una considerable cantidad de experiencia, tiempo, esfuerzos y recursos para llevar a cabo meta-análisis con datos de pacientes individuales. Éstos no se deberían plantear a la ligera e idealmente los deberían llevar a cabo un secretariado en nombre de un grupo internacional de colaboración. Los autores de este documento deseamos que los consejos dados en él sean útiles a todas las persona interesadas.

11a. 14 Apéndice A: Participantes del Workshop de la Colaboración Cochrane sobre Meta-Análisis Con Datos de Pacientes Individuales, Oxford, 1994

BELGICA

International Institute for Drug Development, Brussels
Marc Buyse

DINAMARCA

Danish National Study Group, Herlev
Lena Specht

FRANCIA

Clinical Trials and Meta-Analysis - Clinical Pharmacology Unit, Lyon
Francois Gueyffier

Institut Curie, Paris

Veronique Mosseri

Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Jean-Pierre Pignon

ALEMANIA

German Hodgkin's Disease Study Group, Köln

Michael Sextro

ITALIA

Mario Negri Institute, Milano

Silvia Marsoni, Valter Torri

HOLANDA

Antoni van Leeuwenhoek huis Institute, Amsterdam

Harm van Tinteren, Annet te Velde

SUECIA

Umeå University Hospital , Umeå

Lennart Nyström

REINO UNIDO

Academic Section of Geriatric Medicine, University of Glasgow

Peter Langhorne

Clinical Trial Service Unit, Oxford

Colin Baigent, Mike Clarke, Rory Collins, Tricia Elphinstone, Vaughan Evans, Richard Gray, Liz Greaves, Heather Halls, Mandy Ogier, Richard Peto, Sue Richards, Keith Wheatley

CRC Wessex Medical Oncology Unit, Southampton

Chris Williams

Department of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh

Carl Counsell

Imperial Cancer Research Fund, London

Doug Altman, Jack Cuzick, Rob Edwards