

# Aplicación del Grade en las recomendaciones de meta-análisis en red en la guía Colombiana de falla cardíaca

Juan Manuel Sénior<sup>1</sup>, Juan Manuel Toro Escobar<sup>2</sup>, Clara Inés Saldarriaga Giraldo<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** los metaanálisis en red (MAR) permiten incorporar y analizar comparaciones indirectas entre intervenciones y son una ayuda para la elaboración de recomendaciones en las guías de práctica clínica. El objetivo de este artículo es resumir la revisión bibliográfica que realizó el grupo sobre MAR, las recomendaciones del grupo GRADE para evaluarlos y la forma como se elaboró la recomendación para esta pregunta de la guía.

**Metodología:** para la pregunta sobre el uso de betabloqueadores (BB) en pacientes con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA se hizo una búsqueda sistemática. Se encontró un MAR, que resumía los hallazgos para responderla, con el cual se describe la aplicación de GRADE en este tipo de estudios.

**Resultados:** el resultado global del metaanálisis mostró una reducción significativa de la mortalidad con el uso de BB contra cualquier comparador; todas son comparaciones indirectas excepto el estudio de carvedilol contra metoprolol tartrato. Todos los BB mostraron reducción de la mortalidad, pero no hubo significancia estadística cuando se compararon entre ellos. Este MAR no publicó la probabilidad en el orden de tratamiento y el análisis de las características generales de los estudios incluidos en él no mostró intransitividad; además, la comparación entre metoprolol y carvedilol demostró coherencia de la comparación directa y la indirecta.

**Conclusión:** Los MAR son una forma de resumir la evidencia disponible incluyendo comparaciones indirectas, tienen una metodología particular y los criterios del grupo GRADE son prácticos y aplicables como mostramos se hizo en el desarrollo de esta guía de práctica clínica.

## PALABRAS CLAVE

*Guía; Insuficiencia Cardíaca; Metaanálisis*

<sup>1</sup> Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Coordinador del Grupo Cirugía Bariátrica, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Cardióloga, Servicio de Urgencias, Cardiovid. Profesora del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Jefa del Programa de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

## SUMMARY

### Application of Grade to meta-analysis recommendations in the Colombian guideline for heart failure

**Introduction:** The network meta-analysis (NMA) can incorporate and analyze indirect comparisons between interventions as an aid to the development of recommendations in clinical practice guidelines. The aim of this article is to summarize the literature review conducted by the group on NMA, GRADE recommendations and to evaluate how the recommendation for this question of the guideline was developed.

**Methodology:** To the question about the use of beta-blockers (BB) in patients with heart failure stage C ACC/AHA, a systematic search was conducted. An NMA was found that summarized the findings of other studies; it was suitable to describe the application of GRADE criteria as an example in this type of studies.

**Results:** The overall result of the meta-analysis showed a significant reduction in mortality with the use of BB against any comparator. All comparisons were indirect except the study of carvedilol with metoprolol tartrate. All BB showed reduced mortality, but no statistical significance when compared with each other. This NMA did not publish probability in the order of treatment. Analysis of the general characteristics of the studies included in the NMA did not show intransitivity. For comparison between metoprolol and carvedilol it was seen that the effect of direct and indirect comparison was consistent.

**Conclusion:** NMA are a way of summarizing the available evidence including indirect comparisons, they have a particular methodology and the criteria of the GRADE group are practical and applicable as was shown in the development of this clinical practice guideline.

## KEY WORDS

*Guideline; Heart Failure; Meta-analysis*

## INTRODUCCIÓN

Durante la elaboración de la guía de práctica clínica basada en evidencia para el manejo de la falla cardíaca en adultos, el grupo elaborador se encontró por

primera vez con el reto de calificar e interpretar los resultados de un meta-análisis en red (MAR). Para la pregunta clínica estructurada: “¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?”, se realizó una búsqueda sistemática según la metodología establecida para la guía. Se encontró un MAR que resumía los hallazgos de los otros estudios encontrados como adecuados para responder la pregunta y se decidió basarnos en él para hacer la recomendación. El objetivo de este artículo es resumir la revisión bibliográfica que realizó el grupo sobre MAR, las recomendaciones del grupo GRADE para evaluarlos y la forma como se elaboró la recomendación para esta pregunta de la guía.

## 1. Medicina basada en evidencia y resumen de la evidencia

La medicina basada en la evidencia permite la integración de la experiencia del clínico y la ponderación de la evidencia científica proveniente de la literatura, después del análisis juicioso de las características, diseños y desarrollo de los estudios primarios (1). No es relevante la discusión si la *medicina basada en la evidencia* es mejor que la *medicina basada en la experiencia*, puesto que el éxito dependerá de la adecuada utilización de las herramientas que esta última posee, incorporando las preferencias del paciente (2). Siempre será el clínico quien genere la pregunta para resolver, y el uso de la evidencia, analizada con escepticismo, permitirá determinar la calidad de la información, para tomar mejores decisiones (3); el eje central y primordial de todo este proceso siempre será la relación médico-paciente, considerando su complejidad, de acuerdo con el tipo específico de consulta o síntoma y el escenario en que se produce (4).

Existen muchos tipos de evidencia para resolver una pregunta, que pueden clasificarse como experimentales, en los cuales el investigador controla la asignación de los participantes a un grupo específico, y los observacionales, en los que solo se observa el tópico

de estudio o la intervención, sin controlar factores que pueden confundir (variables confusoras) la relación o el desenlace (5). A su vez, estos estudios pueden jerarquizarse de acuerdo con la incertidumbre que generan sus resultados, por lo que en forma esquemática se ha representado como una pirámide que en su base tiene los estudios de series de casos,

siguiendo con los de casos y controles, luego los de cohorte y finalmente los ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) (figura 1); aunque controvertidos por algunos, los estudios de metaanálisis han sido incluidos en la punta de la pirámide y aún no tenemos claro en dónde se deben dejar los metaanálisis en red (6).



**Figura 1. Jerarquía de la evidencia para estudios de intervención**

Entre los estudios de intervención, los ECA han sido considerados por décadas como la evaluación estándar de las intervenciones en medios ideales, dados los criterios de inclusión y exclusión definidos en cada uno de ellos, con lo que aseguran la validez interna; sin embargo, cuando son demasiado estrictos pueden afectar la validez externa; además, este tipo de diseños permite comparar dos grupos en condiciones similares, controlando de esta forma variables confusoras, ya sean conocidas o desconocidas (7). A pesar de sus bondades y la baja incertidumbre que generan, los ECA tienen limitaciones, puesto que son costosos, consumen gran cantidad de tiempo y se diseñan para responder una pregunta única; además, hay diversas situaciones que no pueden ser abordadas con este tipo de investigación. Los metaanálisis son la traducción

matemática de una revisión sistemática, en la que se combinan datos provenientes de estudios primarios, usualmente ECA (8), y que, a pesar de la controversia de su utilización, aportan información importante al mejorar la precisión de los estimativos y la potencia (9,10); se correlacionan en un porcentaje importante con grandes ECA realizados con posterioridad (11-13), siempre y cuando se siga una metodología precisa y estricta, que permita obtener datos confiables (14,15).

### **Revisiones sistemáticas y metaanálisis en las guías de práctica clínica**

Con la gran cantidad de información que aparece diariamente proveniente de estudios clínicos de

tratamiento, los intentos para resumir o sintetizar esa evidencia se convierten en herramientas indispensables para quienes hacen evaluaciones de tecnologías en salud, quienes construyen guías de práctica clínica o para el médico que ejerce su práctica bajo la Medicina basada en la evidencia.

Las revisiones sistemáticas y el metaanálisis tradicional tienen una metodología establecida y ya madura para los autores y quienes los publican (16,17). La lectura crítica de este tipo de estudios se enseña en todos los pregrados de medicina y la mayor parte del personal participante en el cuidado de la salud es capaz de interpretar los datos que de allí se extraen; sin embargo, es frecuente que se le dé preponderancia

a los resultados que resumen la evidencia, incluida en un diagrama de bosque (*Forest Plot*), sin detallar las características de los estudios primarios (18), sus limitaciones y potenciales sesgos, los métodos estadísticos utilizados (efectos fijos versus aleatorios), la heterogeneidad entre los estudios, tanto clínica como estadística ( $\text{Chi}^2$ ,  $Q$  de Cochrane e  $I^2$ ), y la búsqueda de sus causas (análisis de sensibilidad) (figura 2). Finalmente, es muy frecuente que se sucumba a la tentación matemática de resumir los datos cuando no está indicado, momento en que sería apropiado terminar con solo una revisión sistemática (19-21), para evitar incurrir en errores que se han perpetuado en el tiempo y son motivo de crítica para este tipo de estudios secundarios (22,23).

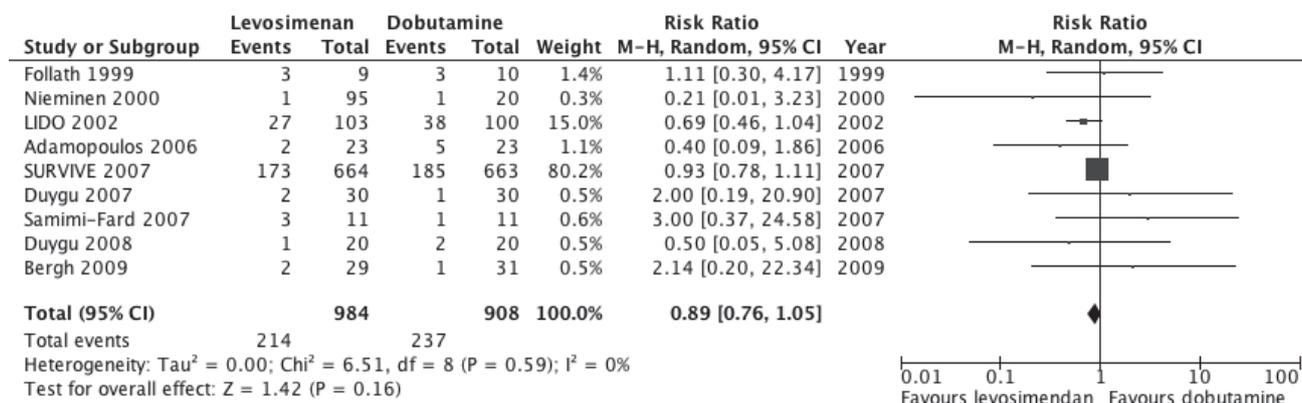


Figura 2. Diagrama de bosque en metaanálisis. Levosimendan versus dobutamina en falla cardíaca. Guía de práctica clínica en falla cardíaca.

Los metaanálisis se diseñan para hacer comparaciones entre solo dos intervenciones o tecnologías de salud, teniendo en cuenta que en muchos casos uno de ellos es el placebo; cada vez es más frecuente que para una pregunta clínica existan varias opciones de tratamiento médico o quirúrgico, diferentes grupos farmacológicos que pudieran ser útiles, diferentes moléculas de un mismo grupo terapéutico o incluso diferentes dosis o formas de administración de una misma molécula (24). Otro aspecto importante es que el metaanálisis tradicional no puede establecer los efectos relativos de las intervenciones, cuando no existen comparaciones directas (cabeza-cabeza) entre estas (25). En los últimos años se han desarrollado técnicas de análisis que permiten estimar el efecto

relativo de diferentes alternativas terapéuticas mediante comparaciones indirectas, utilizando un comparador común, generalmente el placebo o en menor proporción tratamientos activos (26); esta estrategia permite hacer comparaciones directas, indirectas o mixtas, en caso de existir estudios que incluyan dos tratamientos activos, creando una *red* de todos los tratamientos disponibles hasta el momento, para un análisis más completo (27). De esta forma, se creó la metodología del metaanálisis en red (MAR), con el objetivo de sintetizar la información en esta situación, con grandes avances y utilización en los últimos años (28), por lo cual se desarrolló una guía para la evaluación de la calidad de este tipo de estudios realizada en 2014 por el *GRADE Working Group*, una lista de

chequeo para autores y revisores de revistas en 2015, extensión del documento PRISMA elaborado para metaanálisis (29,30) y una revisión al respecto para análisis de fármaco-economía (31-33). La publicación de este tipo de artículos ha venido aumentando de manera exponencial (34,35); en una búsqueda abierta en PubMed para los cuatro primeros meses de 2016 identificamos 74 MAR referenciados, distribuidos principalmente en las áreas de psiquiatría, ginecoobstetricia, diabetología, cáncer y problemas músculo-esqueléticos.

## 2. Metodología del Meta-análisis en red

### Esquema general

El esquema general de un MAR puede resumirse así:

- Inicia con la construcción de una pregunta clínica estructurada para tratamiento con el formato PICOT (**P**: pacientes, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: inicial en inglés para desenlaces (*outcomes*) y **T**: tipo de estudio y tiempo).
- Se especifican los criterios de inclusión para los diferentes estudios que se encuentren basados en la pregunta PICOT y criterios como el idioma y/o el año de publicación.
- Luego se hace una búsqueda sistemática y estructurada en diferentes fuentes de información.
- Los autores seleccionan, basados en los resúmenes, los posibles estudios para incluir, que luego son revisados en texto completo para verificar si son elegibles y evaluar los criterios de calidad metodológica y el riesgo de sesgos de cada uno. Si no estaba preespecificado es en este momento cuando los autores pueden ver la necesidad de recurrir a un MAR. Cada estudio debe estar descrito en sus características de diseño y resumir los efectos benéficos y adversos encontrados.
- Identificar las múltiples comparaciones, cuáles son directas o indirectas como se explicará más adelante, y construir un gráfico para la red de estas comparaciones.
- De los estudios incluidos para el MAR se extraen las variables seleccionadas como desenlaces y las

medidas de resumen establecidas para cada una de ellas (OR, RR, diferencias de medias).

- Se obtiene la estimación combinada del efecto entre las diferentes comparaciones y se expresan en un valor puntual con su intervalo de confianza. Se prefiere un modelo de efectos aleatorios puesto que se presumen diferencias entre los estudios incluidos; cuando los autores recurran a un modelo de efectos fijos deben sustentar su utilización.
- Finalmente, se construyen las mediciones propias del MAR, que describiremos posteriormente, a saber: geometría de la red, consistencia de los hallazgos, análisis de la transitividad, ordenamiento en el tratamiento, modelo para seguir (bayesiano o frecuentista) y ajuste al modelo, metaregresión y análisis de sensibilidad.

### Comparaciones directas e indirectas

Las comparaciones se hacen en forma directa entre un tratamiento (B) y el placebo (A), y se obtienen medidas del efecto; en forma independiente podemos obtener los resultados de otro tratamiento activo (C) contra el placebo (A) en un estudio diferente, obteniendo las medidas de su efecto y, asumiendo que el placebo en ambos estudios es similar, podemos decir que este será el comparador común (figura 3). Posteriormente, mediante este comparador común se hace la comparación indirecta (36). En las directas existe al menos un ensayo clínico (EC) que las compara cabeza a cabeza, en las indirectas este EC no existe, pero se asume de la comparación que se hace en diferentes EC de cada una de ellas con una tercera intervención o con el placebo. En caso de existir comparaciones directas entre dos tratamientos activos, pueden tomarse las comparaciones hechas en forma indirecta a través de un tercero, como el placebo, y analizarlas en conjunto con las directas; de esta forma se amplía la base de la evidencia y se le agrega precisión al resultado, lo que se conoce como comparaciones mixtas. Esta estrategia permite en parte evaluar la consistencia al observar los estimativos de las dos comparaciones, que no deben ser significativamente diferentes (37).

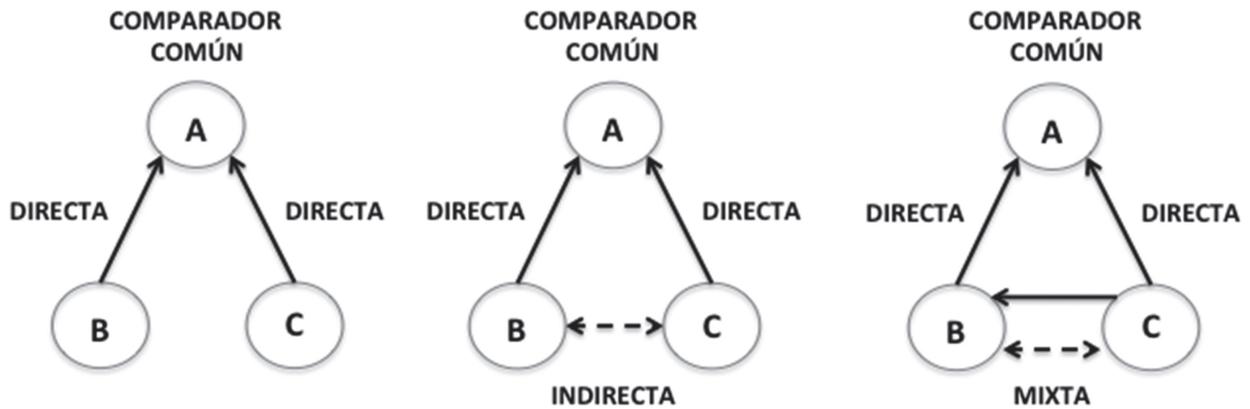


Figura 3. Representación gráfica de comparaciones directas, indirectas y mixtas

### Geometría de la red

La representación gráfica de la red de comparaciones se hace con una metodología establecida. Cada intervención se denomina *nodo* y se representa con un círculo cuyo tamaño es proporcional al número de pacientes asignados. Las líneas que unen los nodos indican que hay comparación entre ambos y el grosor de la línea es proporcional al número de estudios existentes para esa comparación; son continuas para las directas y discontinuas para las indirectas (figura 4). Una red bien conectada indica que existen buenas comparaciones directas, una mal conectada

dependerá de comparaciones indirectas y su resultado será menos confiable. Todas las comparaciones indirectas deben hacer parte de la red para poder ser incluidas en el metaanálisis (38). En el ejemplo expuesto extraído de la guía tenemos un número importante de comparaciones directas entre levosimendán y dobutamina, luego entre levosimendán y placebo, y dobutamina versus placebo, con solo una entre milrinone versus placebo y milrinone versus dobutamina; en este caso obtendríamos las indirectas estableciendo en conjunto comparaciones mixtas y una sola indirecta entre milrinone versus levosimendán.

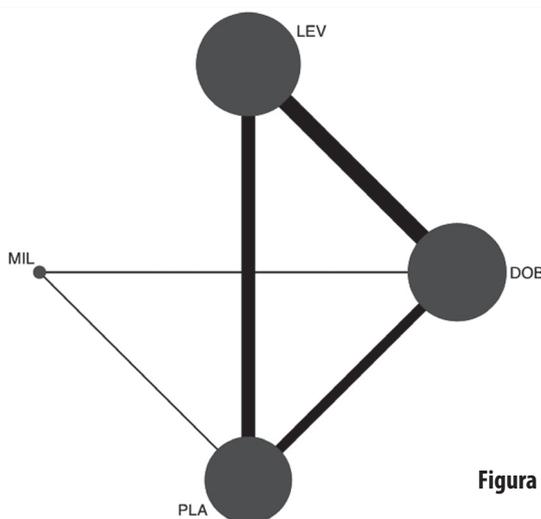
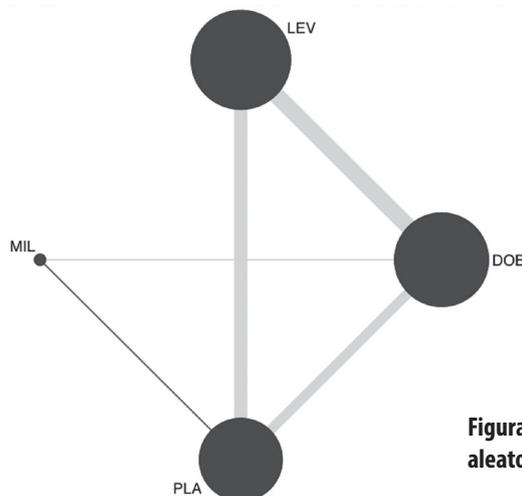


Figura 4. Representación gráfica de la red. Inotrópicos en falla cardíaca

LEV: levosimendán. DOB: dobutamina. PLA: placebo. MIL: milrinone

En la geometría de la red es importante determinar si hay *asas cerradas*, es decir, si tres o más nodos se encuentran unidos entre ellos en forma de polígono; se denominan asas de primer orden cuando hay tres intervenciones, de segundo orden cuando son cuatro y de alto orden cuando son más. Las asas de primer orden son las más relevantes por ser las que más información aportan en las comparaciones indirectas. En los gráficos las asas de comparaciones indirectas se dibujan con líneas punteadas con un color para cada asa identificada. Detectar asas

cerradas implica que existen comparaciones directas e indirectas para al menos una de ellas y obliga a los autores a evaluar la coherencia de estos dos resultados como se explicará más adelante. También es posible graficar el riesgo de sesgos, de acuerdo con los estudios primarios, dándole un color a cada línea de acuerdo con la evaluación (figura 5). Existen métodos para evaluar cuantitativamente la estructura de la red con indicadores como la diversidad, la coocurrencia y la homofilia que están por fuera del alcance de esta revisión (39).



**Figura 5. Gráfica del MAR de acuerdo con el riesgo de sesgo por asignación aleatoria y ocultamiento de la secuencia. Inotrópicos en falla cardíaca**

LEV: levosimendán. DOB: dobutamina. PLA: placebo. MIL: milrinone

## Modelo y ajuste al modelo

Puede utilizarse un modelo frecuentista o uno bayesiano. La mayoría de los MAR utilizan un análisis bayesiano que estima la probabilidad posterior a la aplicación de los parámetros del modelo (probabilidad de que una intervención sea superior a otra), posiblemente por el desarrollo de paquetes estadísticos como WinBUGS y R, entre otros, y posteriormente aparecen los desarrollos para el modelo frecuentista, especialmente con el programa STATA (40,41). El modelo bayesiano es más flexible que el frecuentista, pero más complejo y susceptible de subjetividad en su interpretación (42-44). Ambos se aplican en la medición de la inconsistencia (45).

El resultado de un modelo frecuentista es un valor puntual del efecto relativo del tratamiento con su

intervalo de confianza, pero no se puede interpretar en términos probabilísticos lo que hace difícil su aplicación en la práctica de los clínicos y quienes hacen evaluaciones de tecnologías en salud, aunque los últimos paquetes estadísticos están incorporando los intervalos de predicción que aportan información valiosa al respecto. En el modelo bayesiano se obtiene una distribución de probabilidades para el efecto del tratamiento de cada intervención y construir un ordenamiento probabilístico de las diferentes terapias.

## Consistencia de los hallazgos

El uso de comparaciones mixtas, es decir la combinación de evidencia directa e indirecta solo se debe hacer cuando los hallazgos de ambas son similares

en dirección, magnitud e interpretación. Esta posible comparación entre las evidencias directa e indirecta se denomina *comparabilidad*. La *incoherencia* o *inconsistencia* es la diferencia entre los resultados directos e indirectos para la misma comparación, se expresa como un valor de  $p$  que si es menor a 0,05 indica que los resultados son tan diferentes que no deben combinarse en el metaanálisis. Es posible medir estadísticamente si hay concordancia entre las evidencias directa e indirecta, esta medición puede ser un *estimado global* (para toda la red) o *local* (para cada una de las asas cerradas que se identifiquen). La estimación de la inconsistencia suele ser un valor de  $p$ , un  $I^2$  o la magnitud de la varianza. La estimación global tiene bajo poder, es decir, que puede existir sin que se identifique por el método estadístico y si hay varias asas cerradas el azar puede ocasionar que alguna dé positiva sin serlo (46,47). Para cada comparación dentro del MAR sigue siendo válido estimar la *heterogeneidad* como en el metaanálisis tradicional, siendo esta la diferencia en los efectos estimados por los diferentes estudios para la misma comparación.

## Transitividad

Las características de los pacientes tales como sexo, edad, estadio de la enfermedad, incluidos en los diferentes estudios, así como las características y los diseños metodológicos de estos se deben tener en cuenta cuando se van a comparar varias intervenciones y se denominan los *factores modificadores del efecto*, porque pueden afectar los resultados de las comparaciones directas y por tanto de las indirectas. Para que los resultados del MAR sean válidos se requiere que la distribución de los factores modificadores sea igual entre los estudios, a esto se denomina la *transitividad*. Esta evaluación se hace empíricamente analizando las características de los estudios incluidos. La *intransitividad* se refiere a la existencia de sesgos en las comparaciones indirectas (48). Siempre existirá algún riesgo de sesgo residual por factores modificadores aunque estos parezcan balanceados para las comparaciones directas. Para minimizar el sesgo proveniente de factores modificadores, si existe un suficiente número de estudios, los autores pueden hacer un ajuste de estos en una metarregresión.

## Ordenamiento

Este es uno de los resultados más importantes de un MAR, se denomina *probabilidad en el orden de tratamiento* y consiste en ordenar de mayor a menor cómo se deberían utilizar las intervenciones que fueron comparadas. Debe existir una lista de ordenamiento para cada desenlace. Además de la lista ordenada de mejor a peor, a cada intervención se le debe especificar la probabilidad de que ocupe cada puesto, el rango medio con su intervalo de confianza y las curvas de probabilidad acumulativa para cada una, con su área bajo la curva que es el dato más relevante, llamado SUCRA en la literatura (*surface under the curve ranking*), y de más fácil interpretación para el médico (49). Sin embargo, se debe tener cuidado con los resultados de este ordenamiento probabilístico; un reanálisis de 58 MAR demostró la gran imprecisión de estos resultados y cómo prácticamente para los primeros cuatro tratamientos no hay evidencia que sustente que sean diferentes y por tanto su ordenamiento (50).

## Análisis adicionales

- Para demostrar la robustez de los hallazgos del MAR los autores suelen hacer análisis adicionales; los más frecuentes son los siguientes:
- Análisis por subgrupos: pueden ser por sexo, edad, dosis de medicamentos, tiempo de exposición, estadio de la enfermedad, entre otros.
- Cambios en la geometría de la red: se pueden agrupar algunas intervenciones en un solo nodo o al contrario descomponer un nodo en varias opciones.
- Metarregresión: ajusta las estimaciones combinadas del efecto en las comparaciones por diferentes covariables o factores moderadores del efecto. Para este mismo objetivo se puede utilizar también un modelo denominado factores de inconsistencia.

## 3. Evaluación de la calidad de la evidencia de MAR para el GRADE Working Group

El grupo GRADE ha elaborado un método transparente y sensible para calificar la evidencia y en 2015

publicó una primera aproximación de cómo evaluar el efecto de los tratamientos en un MAR (29,51).

Sugiere seguir un método de cuatro pasos para extraer y calificar la evidencia proveniente del MAR:

1. Extraer los estimados combinados del efecto para comparaciones directas, indirectas y combinado para cada comparación.
2. Calificar separadamente la calidad de los efectos estimados en forma directa e indirecta (principalmente las asas de primer orden). Se aplican los criterios de GRADE en los que se considera el tipo de estudio (ensayo clínico u observacional).
  - Riesgo de sesgos en la metodología del estudio
  - Inconsistencia o heterogeneidad
  - La evidencia indirecta por ser desenlaces sustitutos, poblaciones o intervenciones diferentes a la planteada en la pregunta PICOT, y la intransitividad
  - Imprecisión por intervalos de confianza muy amplios o cercanos al punto de no efecto
  - Sesgo de publicación

La calidad de la evidencia se califica finalmente en alta, moderada, baja o muy baja como resultado de la aplicación de los criterios en el *software* de GRADE.

3. Presentar y calificar los efectos estimados en el MAR. No hay mayor dificultad cuando la evidencia proviene solo de comparaciones directas o solo de indirectas, el problema es cuando se combinan. Si se obtienen y analizan dos comparaciones indirectas se aplica la menor calificación de las dos. Cuando para una misma comparación hay evidencia directa e indirecta se sugiere utilizar la mayor de las dos calificaciones. Si hay incoherencia entre los resultados directo e indirecto se sugiere utilizar el dato de mayor confianza por encima del de mayor efecto, pero también se puede utilizar la estimación combinada del efecto del MAR bajándole la calificación por incoherencia.
4. Calificación del ordenamiento del tratamiento. Las inferencias sobre el tratamiento de elección no son tan importantes, es más valioso el riesgo de sesgos en el MAR en las diferentes comparaciones.

Se debe contrastar la *probabilidad en el orden de tratamiento* del MAR con un ordenamiento según la calidad de la evidencia.

#### 4. Aplicación de los criterios GRADE para MAR en la Guía de falla cardíaca

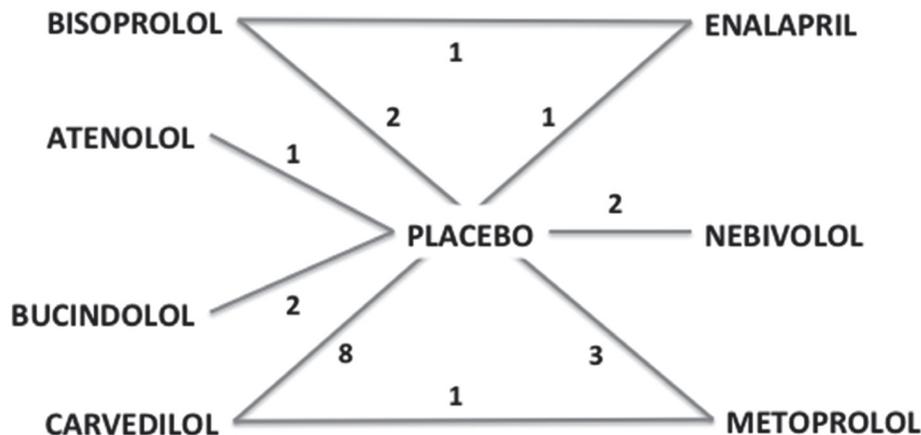
Para la pregunta en formato PICOT “En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, ¿la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparada con placebo o entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a los 12-24 meses de tratamiento?”. Se hizo una búsqueda sistemática según la metodología establecida para la guía. Se encontró un MAR (52) que resumía los hallazgos de los otros estudios encontrados como adecuados para responder la pregunta y se decidió basarnos en él para hacer la recomendación. Brevemente, el MAR estaba muy reciente con relación a la realización de la guía, pero antes de que fuera publicada la extensión del PRISMA para MAR. De la búsqueda hecha se escogieron solo ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección deprimida, que compararan betabloqueadores (BB) entre ellos o con otra intervención incluyendo el placebo y que incluyeran como desenlace la mortalidad; se excluyeron aquellos con menos de 100 pacientes o con seguimiento menor de tres meses. Finalmente se incluyeron 21 estudios con un total de 23 122 pacientes tratados con atenolol, bisoprolol, bucindolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol o placebo. En ellos el grupo control recibió el tratamiento estándar y un placebo excepto en dos estudios en los que el control fue un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, y otro, que recibió otro BB, este último comparó carvedilol con metoprolol tartrato. No se encontró posible sesgo de publicación por la prueba de Eggers. Se hizo un MAR por modelo de efectos aleatorios.

El resultado global del metaanálisis mostró una reducción significativa de la mortalidad con el uso de BB contra cualquier comparador (OR: 0,71; IC95 %: 0,64-0,80), el cual se mantuvo luego de un análisis de sensibilidad por subgrupos de estudios de más o menos 12 meses de seguimiento. Para efectos de la

pregunta de la guía solo se utilizaron los datos de las comparaciones entre los diferentes BB (figura 6). Todas son comparaciones indirectas excepto el estudio de carvedilol contra metoprolol tartrato. Todos los BB mostraron reducción de la mortalidad, pero no hubo significancia estadística cuando se compararon entre ellos. Estos últimos datos fueron los que se extrajeron para llenar el formato GRADE. Este MAR no publicó la probabilidad en el orden de tratamiento.

El análisis de las características generales de los estudios incluidos en el MAR no mostró intransitividad. Para la comparación entre metoprolol y carvedilol se

pudo ver que los efectos de las comparaciones directa e indirecta eran coherentes. En la calificación de GRADE no se bajó la calidad por el riesgo de sesgos, tampoco por la imprecisión ni por la incoherencia ni por el sesgo de publicación, sí se castigó por evidencia indirecta. La recomendación final quedó así: “Se recomienda el uso de alguno de los siguientes betabloqueadores: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol o nebivolol en pacientes con falla cardíaca y FE menor o igual al 40 %, en las dosis e intervalos recomendados”. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.



**Figura 6. Estructura del MAR para betabloqueadores en falla cardíaca**

(Tomada de la referencia 52)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov;268(17):2420-5.
2. Karagianis J. Understanding and teaching key concepts and tools of evidence-based medicine: perspectives of a clinician-researcher pharmaceutical physician. *Clin Ther*. 2011 Dec;33(12):B3-10. DOI 10.1016/j.clinthera.2011.11.003.
3. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan;312(7023):71-2.
4. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta Inform Med*. 2008;16(4):219-25. DOI 10.5455/aim.2008.16.219-225.
5. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002 Jan;359(9300):57-61.
6. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation*. 2008 Oct;118(16):1675-84. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721357.
7. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomized controlled trials important? *BMJ*. 1998 Jan;316(7126):201.

8. Bigby M, Williams H. Appraising systematic reviews and meta-analyses. *Arch Dermatol.* 2003 Jun;139(6):795-8.
9. Villar J, Carroli G, Belizán JM. Predictive ability of meta-analyses of randomised controlled trials. *Lancet.* 1995 Mar;345(8952):772-6.
10. Garg AX, Hackam D, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):253-60. DOI 10.2215/CJN.01430307.
11. Cappelleri JC, Ioannidis JP, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA.* 1996 Oct;276(16):1332-8.
12. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 1997 Aug;337(8):536-42.
13. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 1998 Jan;351(9095):47-52.
14. Ferreira González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Revisión sistemática y meta-análisis: bases conceptuales e interpretaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Ago;64(8):688-96. DOI 10.1016/j.recesp.2011.03.029.
15. Bhandari M, Guyatt GH, Montori V, Devereaux PJ, Swiontkowski MF. User's guide to the orthopaedic literature: how to use a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Sep;84-A(9):1672-82.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009 Aug;151(4):W65-94.
17. Cornell JE. The PRISMA extension for network meta-analysis: bringing clarity and guidance to the reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses. *Ann Intern Med.* 2015 Jun;162(11):797-8. DOI 10.7326/M15-0930.
18. Clark GT, Mulligan R. Fifteen common mistakes encountered in clinical research. *J Prosthodont Res.* 2011 Jan;55(1):1-6. DOI 10.1016/j.jpor.2010.09.002.
19. Greco T, Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart Lung Vessel.* 2013;5(4):219-25.
20. McInnes MD, Bossuyt PM. Pitfalls of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Imaging Research. *Radiology.* 2015 Oct;277(1):13-21. DOI 10.1148/radiol.2015142779.
21. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, Jaeschke R, Devereaux PJ, Prasad K, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *JAMA.* 2014 Jul;312(2):171-9. DOI 10.1001/jama.2014.5559.
22. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Criticisms of Meta-Analysis. In: *Introduction to Meta-Analysis.* West Sussex UK: WILEY; 2009. p. 377-87.
23. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Rothstein HR. Reasons or excuses for avoiding meta-analysis in forest plots. *BMJ.* 2008 Jun;336(7658):1413-5. DOI 10.1136/bmj.a117.
24. Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atención Primaria* 2014 Dic;46(10):573-81. DOI 10.1016/j.aprim.2014.01.006.
25. Catalá-López F, Tobías A. Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Med Clin (Barc).* 2014;142(6):270-4. DOI 10.1016/j.medcli.2013.06.013.
26. Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schünemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA.* 2012 Sep;308(12):1246-53.
27. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008 Jun;17(3):279-301.
28. Melendez-Torres GJ, Bonell C, Thomas J. Emergent approaches to the meta-analysis of multiple heterogeneous complex interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2015 Jun;15:47. DOI 10.1186/s12874-015-0040-z.
29. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* 2014 Sep;349:g5630. DOI 10.1136/bmj.g5630. Erratum in: *BMJ.* 2015;350:h3326.
30. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015 Jun;162(11):777-84. DOI 10.7326/M14-2385.

31. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/ network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. DOI 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health*. 2016 Jan;19(1):121.
32. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):417-28. DOI 10.1016/j.jval.2011.04.002.
33. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):429-37. DOI 10.1016/j.jval.2011.01.011.
34. Nikolakopoulou A, Chaimani A, Veroniki AA, Vasiliadis HS, Schmid CH, Salanti G. Characteristics of networks of interventions: a description of a database of 186 published networks. *PLoS One*. 2014 Jan;9(1):e86754. DOI 10.1371/journal.pone.0086754.
35. Hutton B, Salanti G, Chaimani A, Caldwell DM, Schmid C, Thorlund K, et al. The quality of reporting methods and results in network meta-analyses: an overview of reviews and suggestions for improvement. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e92508. DOI 10.1371/journal.pone.0092508.
36. 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 Jun;50(6):683-91.
37. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002 Aug;21(16):2313-24.
38. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One*. 2013 Oct;8(10):e76654. DOI 10.1371/journal.pone.0076654.
39. Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JP. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med*. 2008 Apr;148(7):544-53.
40. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, Kibret T, Beyene J. Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS One*. 2014 Dec;9(12):e115065. DOI 10.1371/journal.pone.0115065. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(4):e0123364.
41. White IR, Barrett JK, Jackson D, Higgins JP. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. *Res Synth Methods*. 2012 Jun;3(2):111-25. DOI 10.1002/jrsm.1045.
42. Greco T, Landoni G, Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Zangrillo A. A Bayesian network meta-analysis for binary outcome: how to do it. *Stat Methods Med Res*. 2013;0(0):1-17 DOI: 10.1177/0962280213500185.
43. Yet B, Perkins ZB, Rasmussen TE, Tai NR, Marsh DW. Combining data and meta-analysis to build Bayesian networks for clinical decision support. *J Biomed Inform*. 2014 Dec;52:373-85. DOI 10.1016/j.jbi.2014.07.018.
44. Zhang J, Chu H, Hong H, Virnig BA, Carlin BP. Bayesian hierarchical models for network meta-analysis incorporating nonignorable missingness. *Stat Methods Med Res*. 2015 Jul 28. PII 0962280215596185.
45. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Jul;159(2):130-7. DOI 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008.
46. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013 Jul;33(5):641-56. DOI 10.1177/0272989X12455847.
47. Higgins JP, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods*. 2012 Jun;3(2):98-110. DOI 10.1002/jrsm.1044.
48. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med*. 2013 Jul;11:159. DOI 10.1186/1741-7015-11-159.
49. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011 Feb;64(2):163-71. DOI 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.

50. Trinquart L, Attiche N, Bafeta A, Porcher R, Ravaud P. Uncertainty in Treatment Rankings: Reanalysis of Network Meta-analyses of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2016 May;164(10):666-73. DOI 10.7326/M15-2521.
51. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jul;9(7):e99682. DOI 10.1371/journal.pone.0099682.
52. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013 Jan;346:f55. DOI 10.1136/bmj.f55. Erratum in: *BMJ.* 2013;346:f596.

