



SERIE EN MEDICINA INTENSIVA: ACTUALIZACIÓN EN METODOLOGÍA EN MEDICINA INTENSIVA

Actualización en metodología en Medicina Intensiva



J.L. García Garmendia

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España

Recibido el 13 de diciembre de 2017; aceptado el 15 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Paciente crítico;
Metodología;
Análisis estadísticos;
Interpretación estadística;
Revisión por pares;
Errores metodológicos

KEYWORDS

Critically ill patient;
Methodology;
Statistical analysis;
Statistical interpretation;
Peer review;
Methodological errors

Resumen La investigación en el enfermo crítico es compleja por la heterogeneidad de los pacientes, por las dificultades para alcanzar tamaños de muestra representativos y por la cantidad de variables que intervienen de manera simultánea. Sin embargo, se beneficia de la cantidad y calidad de registros, así como de la relevancia de las variables utilizadas, como la supervivencia. Las herramientas metodológicas han evolucionado ofreciendo nuevas perspectivas y modelos de análisis que permiten extraer información relevante de la riqueza de datos que acompaña al enfermo crítico. La necesidad de formación en metodología y en interpretación de resultados constituye un importante reto para los intensivistas que deseen estar al día en las líneas de investigación y en los nuevos avances de la Medicina Intensiva.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Methodological update in Medicina Intensiva

Abstract Research in the critically ill is complex by the heterogeneity of patients, the difficulties to achieve representative sample sizes and the number of variables simultaneously involved. However, the quantity and quality of records is high as well as the relevance of the variables used, such as survival. The methodological tools have evolved to offering new perspectives and analysis models that allow extracting relevant information from the data that accompanies the critically ill patient. The need for training in methodology and interpretation of results is an important challenge for the intensivists who wish to be updated on the research developments and clinical advances in Intensive Medicine.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Correo electrónico: joseluis.garciagarmendia@sjd.es

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.12.007>

0210-5691/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

La serie de metodología que iniciamos en Medicina Intensiva tiene como objetivo acercar al clínico a diversas cuestiones metodológicas que hemos considerado relevantes en el ámbito de la investigación en el paciente crítico.

La enfermedad crítica tiene unos condicionantes especiales a la hora de poder generar conocimiento científico¹. Por una parte, la riqueza de monitorización y disponibilidad de pruebas en estos pacientes proporciona gran cantidad de información analizable. Además, el alto impacto de aspectos fisiopatológicos da pie a profundizar en investigación básica aplicada. Por la rápida evolución de los pacientes y las tasas de supervivencia, se usa frecuentemente la variable mortalidad, lo que genera un alto interés y relevancia clínica a las investigaciones. Por el contrario, la rapidez en los

cambios, la complejidad e interrelación de variables y tratamientos simultáneos, los horarios de trabajo y la dificultad para encontrar enfermos suficientemente homogéneos en un solo centro hacen que los niveles de exigencia en el diseño de los trabajos y los recursos necesarios para acometerlos sean muy elevados².

Ante todos estos retos, se plantean 2 cuestiones fundamentales. Por una parte, la necesidad de encontrar instrumentos de análisis estadístico que se ajusten a los datos y diseños posibles con los enfermos críticos, por lo que se precisan nuevos y diversos enfoques. Y por otro lado, es importante mejorar la formación metodológica tanto para la investigación como para la interpretación de resultados. En esta serie no se pretende hacer un tratado de

Tabla 1 Análisis comparativo de la metodología estadística aplicada a originales publicados en 3 revistas del ámbito de los cuidados intensivos

	Medicina Intensiva n = 65	Intensive Care Medicine n = 67	Critical Care Medicine n = 80	p
<i>Periodo analizado</i>	2016-2017	2016	Enero-mayo 2016	
<i>Números analizados (n)</i>	18	12	5	
<i>Originales por número, media (DE)</i>	3,6 (0,8) ^{a,b}	5,6 (1,6) ^{b,c}	16 (2,8) ^c	p < 0,001
<i>Factor de impacto 2016</i>	1,231	12,015	7,050	No aplica
<i>Originales con autores españoles, n (%)</i>	56 (86,2) ^{a,b}	5 (7,5) ^c	6 (7,5) ^c	p < 0,001
<i>Tipo estudio, n (%)</i>	46 (70,8) ^a	34 (50,7) ^{b,c}		p < 0,001
Observacional			57 (71,3)	
Cuasiexperimental	8 (12,3)	4(6,0)	2 (2,5)	
Ensayo clínico	3 (4,6) ^a	21 (31,3) ^{b,c}	13 (16,3)	
Prueba diagnóstica	8 (12,3)	8 (11,9)	5 (6,3)	
Simulación	0 (0)	0 (0)	3 (3,8)	
<i>Multicéntrico, n (%)</i>	22 (33,8) ^{a,b}	38 (56,7) ^c	46 (57,5) ^c	p = 0,007
<i>Análisis de mortalidad, n (%)</i>	27(41,5)	41 (61,2)	47 (58,8)	p = 0,045
<i>Cálculo del tamaño de muestra, n (%)</i>	5 (7,7) ^{a,b}	28 (41,8) ^c	20 (25,0) ^c	p < 0,001
<i>Análisis estadísticos</i>				
Comparación de proporciones, n (%)	52 (80)	56 (83,6)	57 (71,3)	p = 0,176
Comparación de cuantitativas, n (%)	55(84,6)	55 (82,1)	60 (75)	p = 0,315
Comparación de medidas repetidas, n (%)	7 (10,8)	8 (11,9)	9 (11,3)	p = 0,977
Kaplan-Meier, n (%)	11 (16,9)	15 (22,4)	13 (16,3)	p = 0,591
Regresión simple, n (%)	1 (1,5)	4 (6,0)	7 (8,8)	p = 0,173
Regresión lineal múltiple, n (%)	1 (1,5) ^b	7 (10,4)	13 (16,3) ^c	p = 0,013
Regresión logística, n (%)	26 (40,0)	27 (40,3)	38 (47,5)	p = 0,577
Regresión de Cox, n (%)	7 (10,8)	15 (22,4)	12 (15,0)	p = 0,182
Propensity score, n (%)	1 (1,5)	4 (6,0)	7 (8,8)	p = 0,173
Curvas ROC, n (%)	12 (18,5)	9 (13,4)	14 (17,5)	p = 0,706
Análisis de correlación, n (%)	5 (7,7)	5 (7,5)	11 (13,8)	p = 0,345
Análisis de concordancia, n (%)	5 (7,7)	3 (4,5)	5 (6,3)	p = 0,743
Otros test ^d , n (%)	1 (1,5) ^{a,b}	23 (34,3) ^c	21 (26,3) ^c	p < 0,001
Número de test por original, media (DE)	2,9 (1,2) ^{a,b}	3,5 (1,4) ^c	3,5 (1,4) ^c	P = 0,007

DE: desviación estándar. ROC: receiver operating characteristics.

^a p < 0,05 (corrección de Bonferroni) frente a *Intensive Care Medicine*.

^b p < 0,05 (corrección de Bonferroni) frente a *Critical Care Medicine*.

^c p < 0,05 (corrección de Bonferroni) frente a Medicina Intensiva.

^d Métodos utilizados: análisis bayesiano (1), análisis cualitativo (1), análisis de clusters (2), análisis de componentes principales (2), análisis de correspondencias múltiples (1), análisis de mediación (1), análisis factorial (1), análisis fractal (1), *decision tree* (1), ecuaciones estimativas generalizadas (2), estadístico phi (1), *gradient boosted machine* (1), G-Study (1), *Inverse probability treatment weighting* (IPWT) (2), *jointpoint regression* (1), *K-nearest neighbours* (1), *Locally weighted scatterplot smoothing* (LOWESS) (2), *Modified early warning systems* (MEWS) (1), modelo binomial negativo (1), modelo lineal generalizado (12), modelo lineal mixto generalizado (2), modelo marginal estructural (4), modelos de simulación (2), Montecarlo (2), *network maps* (1), *neural network* (1), prueba de tendencias de Cochran-Armitage (2), *random forest* (1), regresión binomial (1), regresión de Poisson (5), riesgos competitivos (2), series temporales (4), *support vector machine* (1) y test de Cuzick (1).

estadística, sino plantear un recorrido de interés que incluya tanto aspectos generales de interpretación como temas avanzados entre los que encontraremos las nuevas estrategias de análisis o el *big data*.

En un análisis comparativo de las técnicas estadísticas utilizadas en 3 revistas dedicadas al paciente crítico (*Medicina Intensiva*, *Intensive Care Medicine* y *Critical Care Medicine*), hemos analizado los procedimientos metodológicos utilizados en una muestra reciente de los originales publicados durante los años 2016 y 2017 (tabla 1). Aparte de las diferencias en número de originales publicados por ejemplo y en la presencia de autores españoles en las 3 revistas, detectamos diferencias reseñables en el tipo de estudios y en la complejidad metodológica que presentan. Aunque los estudios observacionales son mayoría en las 3 revistas, la proporción es significativamente menor en *Intensive Care Medicine* respecto a las otras 2, con una mayor proporción de ensayos clínicos, siendo estos últimos poco frecuentes en *Medicina Intensiva* (4,6%). En *Medicina Intensiva* la proporción de estudios multicéntricos es inferior a las otras 2 revistas y la presencia de un cálculo del tamaño de muestra muy inferior, probablemente por la menor publicación de ensayos clínicos.

En cuanto a los análisis estadísticos, el número de test utilizados es inferior en *Medicina Intensiva* respecto a las otras 2 revistas, aunque en los métodos más comunes no se aprecian diferencias significativas, salvo en la regresión lineal múltiple. Donde sí existe una clara diferencia es en el uso de métodos estadísticos más avanzados, casi inexistentes en los originales de *Medicina Intensiva*, pero detectados en un tercio de los de *Intensive Care Medicine* y *Critical Care Medicine*. La mayor utilización de test avanzados es una práctica cada vez más frecuente y que supone una clara evolución respecto a valoraciones similares realizadas en revistas de alto factor de impacto hace 20 años³.

En resumen, detectamos una diferencia considerable en el nivel de complejidad de diseño y análisis estadístico en los trabajos remitidos a *Medicina Intensiva* respecto a las otras 2 revistas.

Por otra parte, en una revisión realizada sobre una muestra de 62 originales remitidos para su publicación en *Medicina Intensiva* durante los años 2016 y 2017, detectamos una serie de problemas metodológicos que se resumen en la tabla 2. Los más destacables por su frecuencia son la inadecuada definición de variables, los errores en la descripción de resultados, las conclusiones no ajustadas a resultados, la falta de análisis estadísticos (sobre todo modelos multivariantes), la existencia de un diseño poco claro, la inadecuada presentación del objetivo, los sesgos de selección y la utilización de test estadísticos inadecuados para el análisis. Estos problemas se han detectado por igual en otras publicaciones⁴ y, en este sentido, la incorporación de revisores con formación en estadística durante el proceso de revisión se ha mostrado como una herramienta de mejora de la calidad de los artículos publicados⁵ e implica un compromiso ético⁶.

Es, por tanto, evidente que existe un área de mejora en el diseño metodológico, así como en el análisis y la interpretación de los resultados en los trabajos de investigación que llegan a nuestra revista. El Comité Editorial de la revista *Medicina Intensiva*, dirigido por el Dr. Garnacho Montero, entiende que la revista debe atraer y promover trabajos de

Tabla 2 Principales problemas metodológicos detectados en la primera revisión de originales enviados a *Medicina Intensiva*, años 2016-2017

Problemas metodológicos	Frecuencia
Objetivo	
Objetivo mal expresado	21,0%
Variables	
Variables mal definidas	48,4%
Ausencia de variables de interés	9,7%
Diseño	
Diseño poco claro	22,6%
Diseño inadecuado	6,5%
Definición inadecuada del tipo de estudio	6,5%
Población diana	
Población mal definida	17,7%
Estudio antiguo	3,2%
Falta el periodo de estudio	1,6%
Muestra	
Sesgo de selección	21,0%
Tamaño de muestra insuficiente	17,7%
Sesgo del observador	8,1%
Tamaño de muestra no calculado	8,1%
Error en muestreo	1,6%
Falta de flujograma	1,6%
Resultados	
Descriptiva con errores	41,9%
Falta de análisis estadísticos	25,8%
Test estadístico inadecuado	21,0%
Rango intercuartílico ^a mal utilizado	19,4%
Datos contradictorios	11,3%
Faltan comparaciones de interés	11,3%
Falta estandarización de la mortalidad	8,1%
Faltan intervalos de confianza	4,8%
Análisis de subgrupos inadecuado	3,2%
Comparaciones innecesarias	3,2%
Interpretación	
Resultados no significativos interpretados ^b	16,1%
Error de interpretación del análisis	9,7%
Conclusiones	
Conclusiones no ajustadas a resultados	27,4%
Ausencia de conclusiones	3,2%

Número de originales analizados = 62.

^a El rango intercuartílico es la diferencia entre el percentil 75 y el 25.

^b Interpretación errónea de diferencias no significativas: «Se encuentran diferencias, pero no son significativas».

alta calidad metodológica, lo que redundará a la larga en una mejora en el factor de impacto y, por tanto, atraerá de nuevo estudios de calidad⁷. En el ámbito de este círculo virtuoso entendemos la puesta en marcha de esta serie que intenta promover una mejora en la calidad de nuestras investigaciones.

Comienza la serie con una reflexión general sobre las particularidades que afectan a la investigación del enfermo crítico, donde se analizan las dificultades, los diferentes abordajes y las nuevas estrategias definidas para poder

avanzar en el conocimiento científico. Después se presenta un análisis de la interpretación de los resultados estadísticos, tanto en los aspectos más básicos como en otros más avanzados, intentando facilitar la adecuada comprensión de la terminología utilizada en la literatura científica más frecuente. El siguiente artículo presenta una revisión de errores metodológicos frecuentes en la investigación clínica, que pueden ser más o menos inocentes, y que sin duda ayudarán al lector a mantener un espíritu crítico con la información que le llegue. Posteriormente, se revisa un aspecto fundamental como es la bioética de la investigación, a la que este equipo editorial concede una gran relevancia⁷, y en la que se hace un recorrido histórico y un análisis de los diferentes requerimientos éticos de la investigación en el enfermo crítico.

Intentando abrir el arsenal de herramientas estadísticas a nuestra disposición, se plantean 3 revisiones: una sobre técnicas para la determinación de la causalidad en estudios observacionales, con énfasis en los *propensity score analysis*; otra revisión sobre nuevas técnicas de análisis alternativas como los estudios híbridos, estudios de caso-control anidados, particiones recursivas o eventos competitivos, y un artículo que plantea el desarrollo de la revisión sistemática y el metaanálisis como fuentes de conocimiento. Por último, y de máxima actualidad, hemos incorporado una actualización sobre *big data*, que es la herramienta que probablemente revolucionará nuestra manera de aprender de la información clínica disponible y condicionará de forma definitiva nuestra toma de decisiones.

Esperamos que esta serie de metodología interese y satisfaga a los lectores de Medicina Intensiva y que encuentren

fuente de inspiración para seguir avanzando en el apasionante mundo de la investigación del paciente crítico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el objeto de este artículo.

Bibliografía

1. García Garmendia JL. Conceptos de bioestadística en el paciente crítico. En: Montejo JC, editor. Manual de Medicina Intensiva. 5.ª ed. Madrid: Elsevier; 2016.
2. Pattison N, Arulkumaran N, Humphreys S, Walsh T. Exploring obstacles to critical care trials in the UK: A qualitative investigation. *J Intensive Care Soc.* 2017;18:36–46.
3. Silva Ayçaguer LC, Pérez Nieves C, Cuellar Wong I. The use of statistical methods in 2 medical journals with high impact factor. *Gac Sanit.* 1995;9:189–95.
4. Fernandes-Taylor S, Hyun JK, Reeder RN, Harris AH. Common statistical and research design problems in manuscripts submitted to high-impact medical journals. *BMC Res Notes.* 2011;4:304.
5. Cobo E, Selva-O'Callaghan A, Ribera JM, Cardellach F, Dominguez R, Vilardell M. Statistical reviewers improve reporting in biomedical articles: A randomized trial. *PLoS One.* 2007;2:e332.
6. Poole D, Nattino G, Bertolini G. Overoptimism in the interpretation of statistics: The ethical role of statistical reviewers in medical journals. *Intensive Care Med.* 2014;40:1927–9.
7. Leal-Noval SR, Amaya-Villar R, García-Garmendia JL, Gordo-Vidal F, Garnacho-Montero J. Editorial policy of Intensive Medicine. *Med Intensiva.* 2017;41:63–6.