

LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y SU REPERCUSIÓN CIENTÍFICA

CARLOS CASTAÑEDA GUILLOT, M.D.¹, RONELSYS MARTÍNEZ MARTÍNEZ, M.D.²

RESUMEN

Se exponen los criterios acerca de la Medicina Basada en la Evidencia como un nuevo paradigma para el análisis científico de las investigaciones ante la heterogeneidad de las publicaciones médicas. Se describen las categorías que forman la pirámide de la evidencia según los métodos habitualmente abordados y se hace especial referencia a los estudios clínicos controlados y aleatorizados (randomised en inglés) y del uso del meta-análisis en su aplicación y validación. Se muestra los resultados de la metodología usando los probióticos como modelo. Se relacionan los niveles de clasificación de la evidencia y sus recomendaciones. Se enfatiza la aplicación en la práctica médica de las nuevas habilidades que aporta la medicina basada en la evidencia para la investigación y su evaluación en la literatura científica.

Palabras claves: Medicina basada en la evidencia, estudio controlado aleatorizado, meta-análisis, probióticos y medicina basada en la evidencia.

INTRODUCCION

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) representa una nueva concepción para el análisis científico al aportar importantes y útiles herramientas para la aplicación del método científico de investigación^{1,2}.

En el transcurso del nuevo milenio la heterogeneidad de publicaciones médicas que expresan los distintos estudios realizados en una dirección determinada obligan a un análisis minucioso para la adecuada interpretación de los resultados y recomendaciones, los cuales en muchas ocasiones no están respaldados por evidencias suficientes y coherentes que las puedan validar. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorios

¹Profesor-investigador invitado. Universidad regional autónoma de los andes -Uniandes-, Ambato, Ecuador. Profesor consultante, facultad de medicina Calixto García. Universidad de ciencias médicas de la Habana. Investigador titular. Especialista de 2do. Grado en gastroenterología. Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba

²Coordinadora de la escuela de medicina, facultad de medicina. Universidad regional autónoma de los Andes- Uniandes-, Ambato, Ecuador. Médico especialista de 1er. Grado en endocrinología. Uniandes, Ambato, Ecuador

Recibido para publicación: octubre 15, 2013

Aceptado para publicación: abril 15, 2014

ABSTRACT

The purpose of this study is to show the criteria regarding evidence based research medicine as a new paradigm for scientific analysis applied to investigations in the heterogeneous field of medical publications. The categories that confirm the pyramid of the evidence are described through various methods and special reference is made to clinical controlled and randomized studies, as well as the use of meta-analysis and its application and validation. Resulted obtained through this methodology are exposed by using probiotics as a model, as well as the different levels of evidence classification and its recommendations. Special emphasis is made in the medical practice of new abilities that are a result of research-based evidence medicine in scientific literature and its studies.

Key words: Research-based, medicine, randomized controlled study, meta-analysis, probiotics and evidence-based medicine

bien diseñados en distintos centros de prestigio, con el uso de meta-análisis cuando resulta conveniente, representan el principal punto de referencia para esta nueva concepción científica de la MBE³⁻⁷.

Cuando se hace referencia al concepto de “Medicina Basada en la Evidencia” se expone una nueva concepción filosófica, que aporta novedosas y útiles herramientas en el ámbito de la aplicación del método científico a la práctica médica, lo cual es decisivo para la incorporación de los nuevos conocimientos y criterios alcanzados en el desarrollo del ejercicio de la medicina. Su aplicación en la Gastroenterología y especialidades afines ha resultado de gran significación. Este sistema se basa en la validación de ensayos clínicos aleatorios (muestras al azar) y controlados, con un adecuado diseño realizados en distintos centros apoyados con el uso del meta-análisis⁸⁻¹⁰.

La Medicina Basada en la Evidencia se sustenta en dos principios básicos: 1) la categorización jerárquica de la evidencia, considerada desde las opiniones y experiencias personales y grupales hasta los grandes estudios clínicos y los meta-análisis, cuando las condiciones lo requieren y 2) en los valores y

preferencias de los pacientes, los médicos, la familia y la sociedad. Dichos resultados alcanzados con las distintas evidencias permiten una evaluación escalonada y sistemática en la demostración de los hechos y su verdadera realidad, para cumplir las expectativas de su aplicación en la práctica profesional y social¹⁰.

Pirámide de la Medicina Basada en la Evidencia

En la interpretación de los basamentos de la Medicina Basada en la Evidencia es fundamental conocer la pirámide de los distintos tipos de criterios científicos abordados según el método o modelo de investigación seguido¹¹ (Figura 1).

Para la Comunidad Médica Científica el Ensayo Clínico Controlado representa en la actualidad la razón de referencia para determinar los beneficios de un tratamiento al permitir demostrar los criterios de causalidad. El criterio de causalidad demuestra si la causa está asociada al efecto o lo precede, o bien si la modificación de la causa altera el efecto.

A continuación exponemos una breve revisión acerca de los referidos componentes de la pirámide.

Serie de Casos y Estudio de Casos

No es aconsejable arribar a conclusiones por los clínicos por las relaciones causa-efecto de las series de casos, pues no utilizan grupo de comparación ni satisfacen requerimientos definitivos. Los estudios descriptivos han demostrado en ocasiones hallazgos dramáticos desfavorables, que al ser reevaluados demandan inmediato cambio en la conducta médica. Por lo que no es aconsejable obtener conclusiones de causa-efecto en serie de casos.

Estudio de Caso Control

Es un estudio observacional y generalmente retrospectivo, en el cual grupos de individuos son seleccionados en función de casos o de controles, según si tienen la enfermedad o hecho que se quiere estudiar.



Figura 1. Pirámide de la Evidencia, donde se señalan las distintas categorías

Es rasgo principal del estudio las características de identificación de los sujetos para su evaluación, no de seguimiento. Se parte del efecto y se investiga sus antecedentes, pues se estudia la enfermedad, no la exposición.

Snow en 1854 fue quien primero aplicó este tipo de estudio, después de obtener los resultados del estudio observacional descriptivo. Se usa para ensayar una hipótesis de causalidad o para formular hipótesis de prevención y explorar la totalidad de las características de casos y controles. Son de beneficio para aclarar las causas de una enfermedad.

En el estudio de caso control se estudia la exposición a partir del efecto. Se producen mayor cantidad de sesgos que en los casos de cohorte (sesgos de selección y de medición) debido a su carácter retrospectivo.

Se describen una serie de ventajas, entre las cuales se incluyen:

- a) Fácil diseño y ejecución
- b) Costo relativamente bajo
- c) Ejecución por un solo investigador
- d) Relativa rápida ejecución
- e) Requiere un tamaño menor de muestra
- f) Dispone de buenos registros
- g) Permite posibilidad de aplicar encuestas
- h) Admite generar nuevas hipótesis
- i) Aplicable en estudios de multicausalidad y enfermedades raras
- j) Fácilmente repetible

Sin embargo, se han expuesto una serie de desventajas:

- a) La Información obtenida puede ser incompleta
- b) Dificultad para identificar los grupos de casos de los controles
- c) Suministra solo una estimación del riesgo relativo
- d) La posibilidad de sesgo es mayor
- e) Puede surgir conflicto en la validación de la información (sesgo de memoria de participantes)

Estudio de Cohorte

Los estudios de cohorte representan una alternativa distinta de investigación donde se identifican los grupos

de pacientes expuestos y no expuestos, y son seguidos a través del tiempo monitorizando la ocurrencia del evento de interés. La necesidad práctica de este tipo de estudio se aplica cuando los sujetos no pueden asignarse al grupo expuesto, como ocurre cuando uno quiere evaluar los efectos de una exposición ocupacional; o cuando no es posible por razones logísticas o éticas.

Es un estudio de observación, en el cual todos los participantes son observados por un período de tiempo cuya duración es dependiente del interés de la enfermedad. No hay intervención por parte del investigador en relación al factor de riesgo o sus características. Es también conocido como prospectivo, longitudinal, de incidencia o de seguimiento.

El estudio de cohorte se corresponde a grupo de personas que comparten alguna característica biológica o social, edad, sexo, u otras características genéticas; paridad, escolaridad o estado civil. La asignación aleatoria de los pacientes se realiza según la exposición o no posible exposición a un agente causal (Figura 2).

Se clasifican en generales y especiales. En los generales se incluye toda la población o muestra estadísticamente representativa. En los especiales la identificación se puede basar en una característica genética, un factor específico o un grupo humano particular, como los pacientes con enfermedad celíaca, hepatitis por virus B o virus C; homosexuales, promiscuos, mineros, conductores de autobuses, marinos, artistas, etc.

Entre las ventajas de los estudios de cohorte se enumeran los siguientes:

- a) Brindan una mejor asociación entre el factor de riesgo investigado y el efecto
- b) Permite establecer con mayor certeza la relación en cuanto a la secuencia de aparición en el tiempo, entre el factor de riesgo y el efecto
- c) Elimina sesgos respecto al factor de riesgo y variables de confusión
- d) Aporta información sobre incidencia y riesgo relativo (RR) con mayor exactitud
- e) Permite descubrir otras asociaciones
- f) Admite conocer con exactitud la población en riesgo y la no expuesta
- g) Su factibilidad es mayor cuando el efecto, enfermedad o daño tiene una alta prevalencia

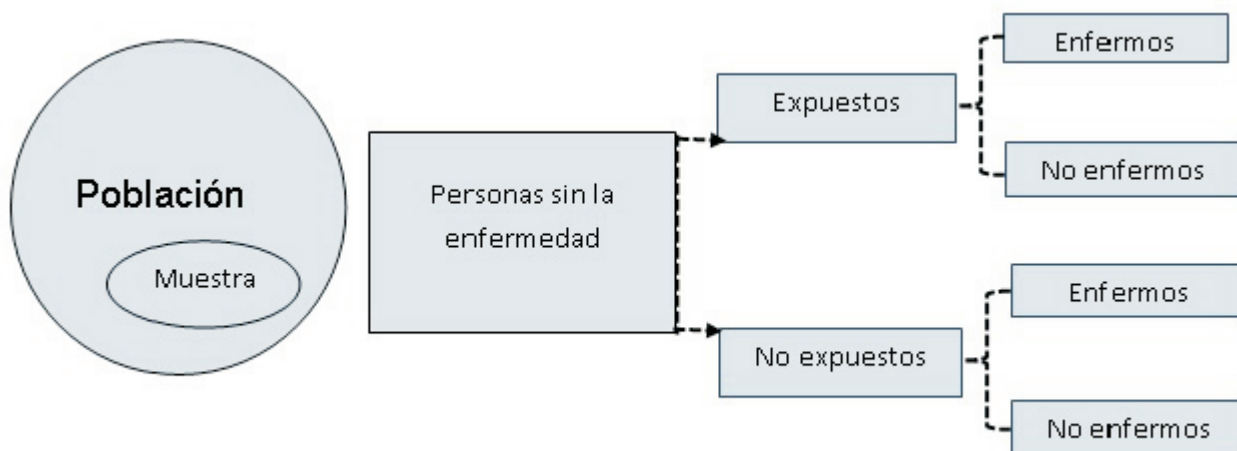


Figura 2. Estudio de Cohortes

Al considerar las desventajas se pueden consignar los factores siguientes:

- Más costosos
- Requiere muchos recursos humanos y materiales
- El tiempo de ejecución resulta mayor
- Puede afectarse el análisis estadístico por las pérdidas que se presentan en los diferentes grupos (sesgo de seguimiento)
- La posibilidad de sesgo al diagnosticar el efecto (sesgo de selección)
- Demanda grandes tamaños de muestra (sesgo de información)
- Pueden presentarse cambios de criterios diagnósticos o cansancio al equipo investigador (sesgo de confusión)
- Los resultados se obtienen a largo plazo

Ensayo Clínico Controlado

Es un cambio paradigmático en la práctica y la investigación médica. Hoy día ningún fármaco puede incorporarse a la práctica médica sin demostrar su efectividad. El método actualizado es la ejecución de investigación clínica controlada y aleatoria. Es el criterio de referencia para juzgar los beneficios de un tratamiento o conducta. Determina si un tratamiento funciona con una dosis y vía seleccionada para un paciente concreto. Este método avanzado se aplica además en terapia quirúrgica y en pruebas diagnósticas.

La elección es aleatoria (al azar) y en ciego (el sujeto estudiado desconoce el grupo a que pertenece). Puede ser doble ciego (cuando el investigador también desconoce cual es el grupo de estudio y el grupo control)¹²⁻¹⁶.

¿Qué es meta-análisis?

Es el uso de métodos estadísticos para resumir los resultados de estudios independientes, puede suministrar un estimado más preciso de los efectos obtenidos en la protección de la salud que aquellos derivados de estudios individuales incluidos en una publicación. Además apoya decisiones que están basadas en la totalidad de las evidencias útiles disponibles. El objetivo del meta-análisis radica en estimar con mayor fuerza el valor real del efecto., en contraste a uno menos preciso, derivado de un solo estudio, bajo un sencillo conjunto estimado de supuestos y condiciones^{17,18}.

La metodología de meta-análisis aporta evidencias de alta calidad. Su realización se basa en la revisión sistemática y amplia de la literatura científica relacionada con investigaciones clínicas bien diseñadas, en especial los ensayos clínicos controlados y aleatorios (muestras al azar) sobre un determinado tema, que resultan de un extraordinario valor para en el conocimiento de la práctica médica, en especial para aquellos que les puede resultar de difícil acceso abarcar por sí mismo los aspectos más novedosos relacionados con el trabajo médico asistencia^{19,20} ..

PASOS A SEGUIR EN UN META-ANÁLISIS	
•	Formulación del problema
•	Búsqueda de literatura
•	Selección de estudios
•	Criterios de incorporación

En meta-análisis es necesario delimitar previamente los criterios de inclusión y exclusión y la norma seguida en los procedimientos utilizados en las investigaciones que serán incluidas para la extracción de los datos. En este aspecto es de utilidad la información acerca del diseño del estudio, métodos, resultados a esperar, efectos adversos y tratamiento utilizado, el número de pacientes completados en cada estudio, y en cuanto al tratamiento la dosis y duración. La determinación de la calidad de la metodología seguida en cada investigación a incluir en el meta-análisis es también evaluada. La calidad de la evidencia varía en un rango de 1 a 3 (pobre, mediano, bueno). Los estudios de calidad difieren mucho de aquellos que no ha seguido una metodología adecuada, permitiendo definir la heterogeneidad al momento de la evaluación.

La importancia de valorar la homogeneidad de los ensayos clínicos para el meta-análisis permite definir cuando los mismos son apropiados y se puede proceder a una combinación cuantitativa de los resultados obtenidos en los diversos estudios de manera global

contra los resultados de los estudios individuales, lo que admite profundizar en los aspectos más recientes relacionados con la salud y la enfermedad, además su expresión en gráficos aporta una valoración general acerca del tamaño del beneficio, de mayor ventaja, que cuando se trata de estudios individuales¹⁷⁻²⁰. (Figura 3).

Es primordial destacar el papel fundamental que juega la investigación básica en la aplicación de la MBE, pues su eficacia y seguridad es evaluada en los ensayos clínicos controlados correctamente diseñados con la posterior comparación global de meta-análisis.

Por otra parte, hay que tener en consideración que la aplicación de esta metodología está dirigida a dar a conocer por parte de los especialistas de mayor nivel científico los más adecuados procedimientos relacionados con las conductas diagnósticas y terapéuticas en aras de la solución de los problemas de salud más apremiantes para los enfermos, unido al apoyo del desarrollo de las capacidades de los médicos al aportar los argumentos más precisos de los aspectos de la patogenia de las enfermedades para arribar a un adecuado juicio basado en la experiencia.

Siguiendo los criterios de la MBE han resultado de gran interés la realización de consensos y lineamientos estableciendo prácticas por países y regiones,

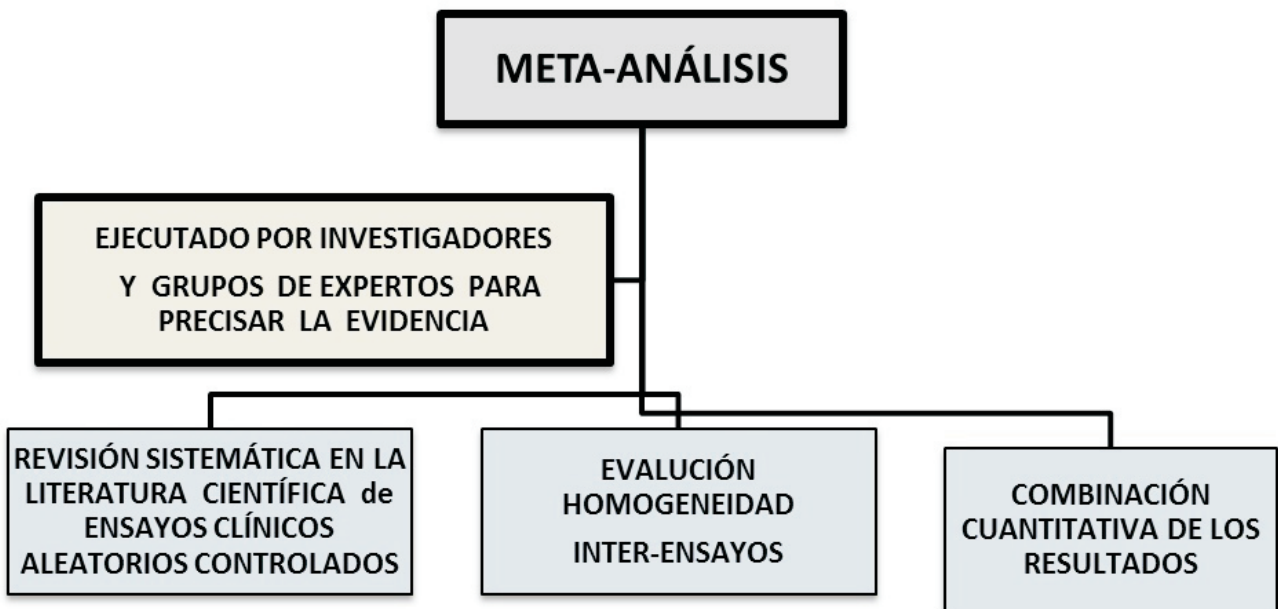


Figura 3.

ejecutados por investigadores de experiencia y grupos de expertos; pues aportan los conocimientos y estudios más recientes realizados con todo el rigor y exigencia científica fiable para establecer su análisis. Estos informes son cada día de mayor trascendencia, pues evalúan de manera crítica los resultados de los ensayos clínicos y las investigaciones terapéuticas^{21,22}.

Guías de Prácticas Médicas (GPM) y Protocolos de Actuación (PA)

Las GPM y PA son resultado de la investigación brindando decisivos aportes para un ejercicio de la medicina con calidad. En teoría deben condensar las mejores evidencias y experiencias disponibles en un determinado tema. Su aplicación por parte de un profesional de la medicina o funcionarios sanitarios permitirían aspirar al ejercicio de una práctica clínica al mismo nivel que los expertos más especializados en ese ámbito¹¹.

Aplicación de meta-análisis:

Es nuestro objetivo ilustrar este procedimiento eligiendo como modelo algunas de las más sobresalientes investigaciones que se han reportado en el último decenio con probióticos en distintas afecciones causantes de diarreas, y en particular la Diarrea Asociada a Antibióticos (D.A.A.) y la Diarrea por *Clostridium difficile* (D.C.D.). Seleccionamos los probióticos por su trascendencia en gastroenterología, hepatología, inmunología y más recientemente en cardiología por su papel en la aterosclerosis²³⁻³⁰.

Los ensayos clínicos ejecutados han sido variados en cuanto a objetivos, tipo de probiótico, diferentes dosis y duración del tratamiento, y los resultados han sido contradictorios. Los hallazgos de la evidencia definitiva y utilidad del probiótico es limitada a la estrategia del tipo de tratamiento. Tomamos como demostración la aplicación de meta-análisis para determinar la utilidad de los probióticos en la D.A.A. y la D.C.D. que han mostrado resultados beneficiosos en la prevención y tratamiento de las mismas^{24,31,32}.

Evaluación de meta-análisis:

A continuación describimos los estudios realizados por destacados expertos de distintas latitudes en el curso del

último decenio a los efectos de la interpretación de meta-análisis.

D'Souza et al. en el 2002³³ reúne nueve investigaciones, ensayos aleatorios, doble ciego y comparados con placebo, de los cuales dos eran en niños; y halló resultados significativos en la reducción del factor de riesgo relativo (odds ratio) con el uso de los probióticos en la DAA, pero este meta-análisis no aportó datos en relación a la heterogeneidad o el sesgo de los estudios incluidos.

Cremoni et al. en el 2002³⁴ analizó siete investigaciones y encontró un riesgo relativo de 0,40 (con un intervalo de confianza del 95% equivalente a 0,27, 0,57, siendo menor que 1, lo que aporta significación estadística), no se halló heterogeneidad significativa ($p=0,42$) y el sesgo de las publicaciones no fue evaluado.

Szajewska y Murowicz en Polonia durante el 2008³⁵, valoró cinco investigaciones y reportó un riesgo relativo de 0,43 (intervalo de confianza al 95% equivalente a 0,23, 0,78, con nivel de significación estadística). Este meta-análisis estuvo dirigido solo al *Saccharomyces boulardii* como probiótico, pues no investigó otros tipos de probióticos.

A pesar de las limitaciones descritas en estos tres meta-análisis por el tamaño pequeño de la muestra, es importante destacar que en los mismos se incluyó un gran número de estudios controlados, aunque todos no aportaron una información completa, en particular en la heterogeneidad, que puede ser un factor limitante para el meta-análisis, al igual que el posible sesgo de las publicaciones; sin embargo en los tres meta-análisis se demostró significativa eficacia de los probióticos en la prevención de la DAA validando los criterios de publicaciones individuales previas.

Mc Farland en Estados Unidos³⁶ publicó detallado y amplio meta-análisis de gran trascendencia en el año 2006 con objetivos similares relacionados con la DAA y DCD donde se pone en evidencia que los probióticos pueden reducir de forma significativa la incidencia de la DAA y son efectivos para el tratamiento de la DCD. Este estudio abarcó 31 investigaciones controladas y aleatorias para determinar la eficacia de los probióticos para estas enfermedades. El número de pacientes para los estudios de DAA incluido en el meta-análisis fue de 2,810 tratados, correspondiendo el número en cada

estudio generalmente a una cantidad moderada con una media de 79 y un rango entre 18-388.

Para la enfermedad por *Clostridium difficile* el número de pacientes para el meta-análisis fue de 354 tratados, era menor en cada estudio, con una media de 25 y un rango entre 15 a 138. Los resultados aportan que el *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG y la mezcla de algunos probióticos ayudan a prevenir la DAA, pero solo el *Saccharomyces boulardii* resultó útil para la Diarrea por *Clostridium difficile* (Figura 4).

Diagrama de flujo de progresión demostrativo del estudio para evaluar la prevención de la Diarrea Asociada Antibióticos y el tratamiento de la Enfermedad por *Clostridium difficile*, publicado por Mc Farland, 2006¹⁰ (Incluye referencias identificadas, estudios incluidos y excluidos y los ensayos clínicos controlados y aleatorios).

Más recientemente en el año 2012, se informó estudio de expertos de Canadá³². Llama la atención la exhaustiva descripción de las fuentes de bases de datos

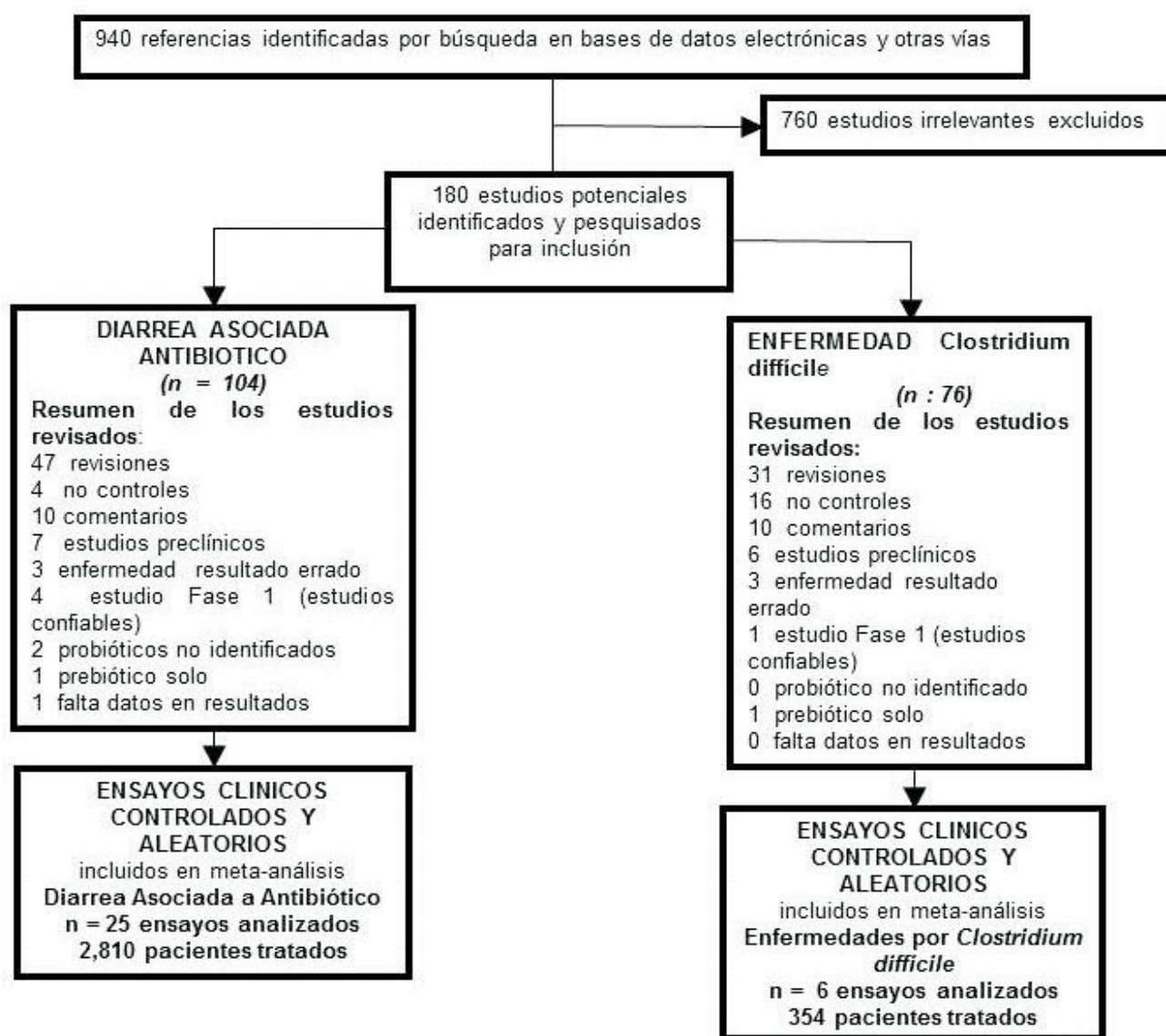


Figura 4. Resumen de meta – análisis

electrónicas para la localización de 1659 artículos de referencia publicados de mayor trascendencia para ejecutar meta-análisis y la elección final de solo 20, para con una adecuada homogeneidad establecer criterios de MBE (Figura 5).

Otros probióticos incluidos en el meta-análisis de prevención de la DAA no aportaron niveles de significación: *Bacillus clausii*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium butyricum* MIYAIRI, *Enterococcus faecium* SF68, *Streptococcus thermophyllus*, *Lactobacillus acidophilus* solo y

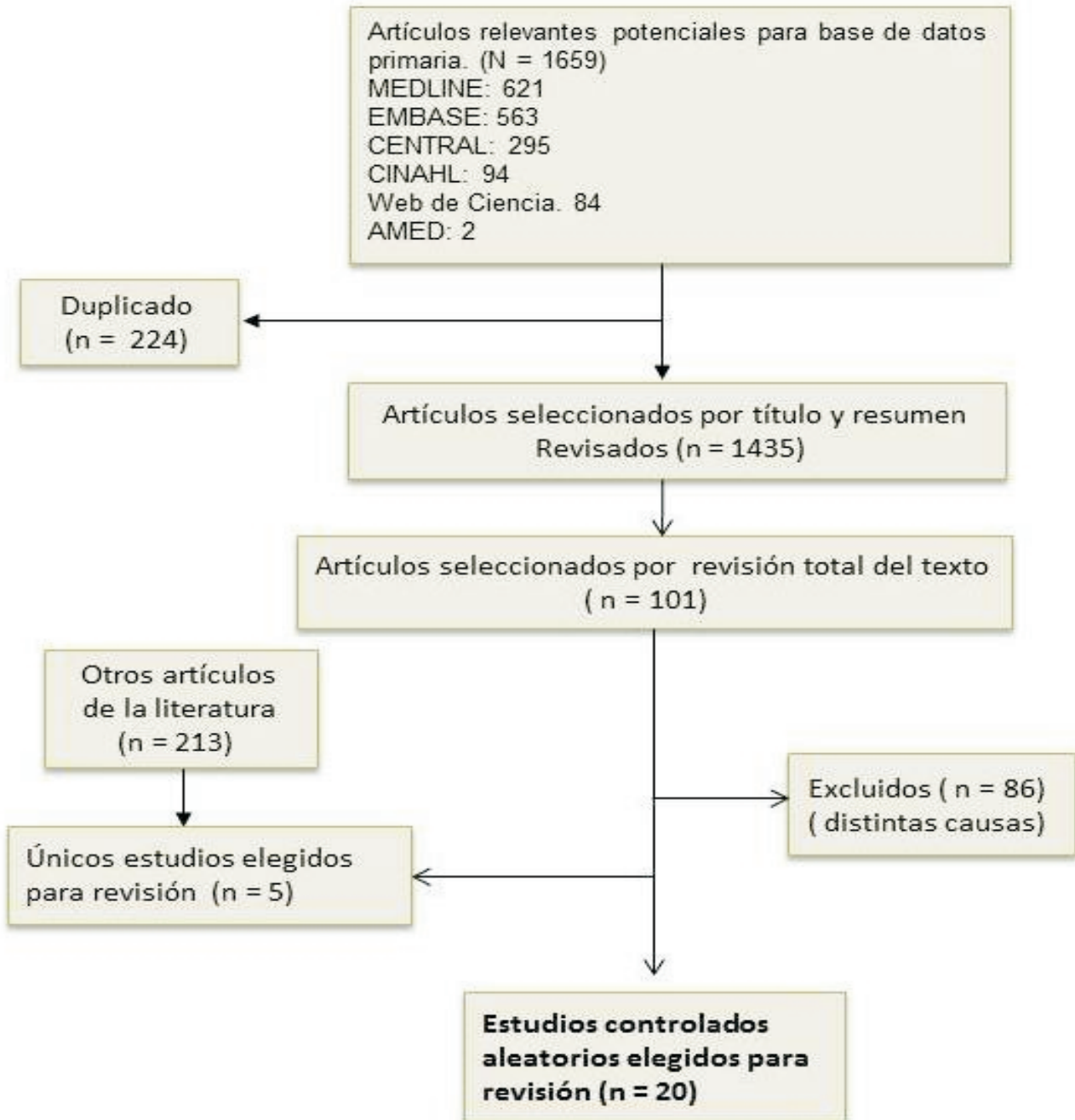


Figura 5. Resumen de evidencia y selección

asociado a cada uno de los cuatro siguientes probióticos: *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium infantis*; y el *Lactobacillus sporogenes* asociado al prebiótico fructo-oligosacárido. También sucedió de manera similar con los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum* 299v y el *Lactobacillus acidophilus* asociado a *Bifidobacterium bifidum* en el meta-análisis acerca el tratamiento de la Diarrea por *Clostridium difficile*, pues con ellos no se obtuvieron resultados beneficiosos³⁷⁻⁴⁸.

Consideraciones finales

El valor de la MBE con el uso del meta-análisis se enfrenta de manera firme a la desleal competencia comercial del mundo actual, donde el rigor científico aportado por las evidencias de investigaciones bien argumentadas y coherentes para el diagnóstico y tratamiento de las distintas afecciones es un argumento decisivo a sustentar para utilidad del médico práctico y beneficio del enfermo y sus familiares. Este aspecto es bien preciso y fundamental que debemos tener en consideración y defender al momento de prescribir una indicación médica. Los niveles de evidencia y recomendaciones para su evaluación se muestran en las Tablas 2 y 3.

Conclusiones

La práctica clínica basada en la evidencia requiere nuevas habilidades de los médicos, incluyendo la búsqueda eficiente de literatura y la aplicación de reglas

formales en la investigación para la valoración de la evidencia según la literatura científica. Esto representa un nuevo paradigma en el ámbito científico médico para el siglo XXI.

La calidad del conocimiento científico de los métodos de investigación en la enseñanza y en la práctica médica constituye un reto para las universidades y los centros de investigación. Su aplicación es decisiva en el desarrollo de la ciencia y la sociedad.

REFERENCIAS

1. Jmelnitzky AC. Medicina basada en la evidencia, práctica asistencial y educación en Gastroenterología y Hepatología. *ALGE* 2000; 3: 9-12
2. Younossi Z, Guyatt G. Evidence-based Medicine: A method for solving problems in gastroenterology. *Hepatology* 1999; 30: 829-832
3. The GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-998
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1283-1293
6. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560
7. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003; 326: 219
8. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010; 340: c117
9. Akl EA, Briel M, You JJ, Un X, Johnston BC, Busse JW, et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomized controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ* 2012; 18: e2809

Tabla 2.

Niveles de evidencia

GRADO I	Evidencia obtenida a partir de un ensayo clínico bien diseñado aleatorio y controlado.
GRADO II-1.	Evidencia obtenida de ensayos clínicos, bien diseñados, no aleatorios
GRADO II-2.	Evidencia obtenida a partir estudios de cohortes (2ª prospectivos y 2b retrospectivos) y casos y controles
GRADO II-3.	Evidencia a partir de múltiples casos en el tiempo, con o sin grupo control. Incluye resultados obtenidos por experimentos no controlados.
GRADO III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Clasificación de niveles de recomendación. Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford	

Tabla 3.

Niveles de recomendaciones

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
A - Existe adecuada evidencia científica para ser <u>aplicado en la práctica médica</u>	GRADO I “ II -- 1
B - Existe cierta evidencia para <u>recomendar</u> la práctica médica	GRADO II -- 1 “ -- 2
C - Existe insuficiente evidencia para <u>recomendar</u> o no recomendar la práctica	GRADO III
D - Existe cierta evidencia para <u>no recomendar</u> la práctica	GRADO II -- 1 “ -- 2
E - Existe adecuada evidencia para <u>no adoptar la práctica</u>	GRADO I “ II -- 1
Clasificación de niveles de recomendación. Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford	

- Pagliaro L, GD'Amico, Puleo A. Meta-analysis as source of evidence in Gastroenterology: A clinical approach. Italian J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 723-742
- 11 Artiles L, Otero J, Barrios I. Metodología de la investigación para las Ciencias de la Salud. Editorial Ciencias Médicas –ECIMED- La Habana, 2009
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. J Clin Epidemiol 2011; 64: 1294-1302
- Heritier SR, GebSKI VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. Med Aust 2003; 179: 438-440
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994; 50: 1088-1101
- MacMahon AD. Study control, violators, inclusion criteria and defining explanatory and pragmatic trials. Stat Med 2002; 21: 1365-1376
- Lundh A, Gotsche PC. Recommendations by Cochrane Review Group for assessment of the risk of bias in studies. BMC Med Res Methodol 2008; 8: 22
- Egger M, Smith GD, Phillips An. Meta-analysis: Principles and procedures. BMJ 1997; 315: 1533-1537
- Williamson PR, Gamble C. Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. Stat Med 2005; 30: 1547-1561
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: The QUOROM statement. QUOROM Group. Br J Surg 2000; 87: 1148-1154
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. JAMA 2000; 283: 2008-2012
- Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttorp MJ, et al. Safety of Probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. evidence Report/Technology Assessment No.200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under contract 290-2007-10062-I.) AHRQ Publication no. 11-E007. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2011.
- Castañeda C. La medicina basada en la evidencia y los probióticos. Capítulo 16. Pag. 247-53. En ; Ecosistema Intestinal. Editorial inScience Communications , México DF 2010
- Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias of meta-analysis. BMJ 2000; 320: 1574-1577
- Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis; Probiotics in antibiotic-associated diarrhea. Alimentary Pharmacol Ther 2012; 35: 1355-1369
- Johnston BC, MA SSY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvok PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-Associated diarrhea. Ann Intern Med 2012; 157: 878-888
- Backned F, Ding H, Wang T. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 18-23
- Ley RE, Tumbaugh PJ, Klein S. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444: 1022-1023
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Medicine 2013; 19: 376-385
- Loscalzo J. Gut microbiota, the Genome, and diet in Atherogenesis. Editorials. N Engl J Med 2013; 368: 1647-1649
- Wang Z, Klipfell E, Bennett B, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011; 472: 57-62
- Johnston BC, Supoina AI, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. CMAJ 2006; 175: 377-383
- Johnston BC, Ma S SY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-Associated diarrhea. A Systematic review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 878-888

33. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea. Meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-1364
34. Cremoni F, Di Caro S, Nista EC. Meta-analysis: The effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-1467
35. Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic associated diarrhoea. Clostridium difficile associated diarrhoea and recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S64-S70
36. McFarland LV. Meta-analyses of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Amer J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822
37. Dendukuri N, Brophy J. Letters to the Editor. Inadequate use of meta-analysis to estimate efficacy of probiotics. *Amer J Gastroenterol* 2007; 102: 201
38. Lewis S. Response to the article: McFarland LV. Letters to the Editor. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and the treatment of Clostridium difficile Disease. *Amer J Gastroenterol* 2007; 102: 201-202
39. McFarland LV. Letters to the Editor. Response to Drs. Ramnarace and Dendukuri. *Amer J Gastroenterol* 2007; 102: 202-204
40. Floch M, Allan-Walker W, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C. et al. Recommendations for probiotics use—2008. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Supp 2): S104-S108
41. Floch M, Madsen KK, Jenkins D, Guandalini S, Katz JA, Onderdonk A, Allan-Walker W et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 275-278
42. Katz JA. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 249-255
43. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 167-170
44. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Supp 2): S53-S57
45. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttrop MJ, et al. Safety of Probiotics to reduce Risk and Prevent or Treat Disease. Evidence Report/Technology Assessment No.200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under contract 290-2007-10062-1.) AHRQ Publication no. 11-E007. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2011.
46. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention treatment of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1959-1969
47. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in patients adults. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2202-2222
48. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treatment acute diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-881