

ARTÍCULO ORIGINAL

# Análisis de la heterogeneidad en revisiones sistemáticas de cardiología publicadas entre 2000-2005 y 2011-2016

Analysis of heterogeneity in cardiology systematic reviews published between 2000-2005 and 2011-2016 / Análise da heterogeneidade em revisões sistemáticas de cardiologia publicadas entre 2000-2005 e 2011-2016

Fecha de recibido:

3 de mayo de 2022.

Fecha de aprobación:

13 de septiembre de 2022.

Andrés David Aranzazu Ceballos<sup>1</sup>, Juan Sebastián Marín Cárdenas<sup>1</sup>,  
Daniel Gallego González<sup>1</sup>, Jorge Hernando Donado Gómez<sup>2,3</sup>.

## RESUMEN

**Introducción:** la cardiología es una de las especialidades médicas que cuenta con más revisiones sistemáticas y metanálisis. Estudiar la metodología de las revisiones y analizar su heterogeneidad estadística es fundamental para garantizar su validez científica.

**Objetivo:** describir la comparación de medidas de asociación, modelos estadísticos y grado de heterogeneidad en metanálisis de revisiones sistemáticas de intervenciones farmacológicas en cardiología, publicadas entre 2000-2005 y 2011-2016.

**Metodología:** estudio analítico basado en la descripción y comparación de métodos estadísticos de revisiones sistemáticas de intervenciones farmacológicas en cardiología, publicadas en la biblioteca Cochrane. Para las variables cualitativas se estimaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las cuantitativas se determinaron medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos, según su distribución. Para establecer la diferencia de medias se realizó la prueba t de Student y para la diferencia de proporciones el Chi cuadrado.

**Resultados:** se incluyeron 54 revisiones sistemáticas, con un total de 1053 metanálisis, 6 revisiones con 240 metanálisis entre 2000-2005 y 48 revisiones con 813 metanálisis entre 2011-2016. La mayoría de metanálisis utilizaron el tratamiento estándar como grupo de comparación (56.6%), midieron desenlaces cualitativos nominales (86.3%), determinaron riesgos relativos (63.3%) y aplicaron modelos de efectos fijos (57.8%). En 2011-2016 se encontró una media del Índice de Higgins 17.5 menor que en 2000-2005 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusión:** se evidenció una disminución de la heterogeneidad estadística y un aumento en la implementación de modelos de efectos aleatorios, lo que da cuenta de una mayor rigurosidad a la hora de demostrar resultados verdaderamente significativos.

**Palabras clave:** revisión sistemática; metanálisis; epidemiología y bioestadística; metodología; cardiología; preparaciones farmacéuticas

## ABSTRACT

**Introduction:** cardiology is one of the medical specialties with the most systematic reviews and meta-analyses. Studying the methodology of the reviews and analyzing their statistical heterogeneity is essential to guarantee their scientific validity.

**Objective:** to describe the comparison of association measures, statistical models and degree of heterogeneity in meta-analyses of systematic reviews of pharmacological interventions in cardiology, published between 2000-2005 and 2011-2016.

**Methodology:** analytical study based on the description and comparison of statistical methods of systematic reviews of pharmacological interventions in cardiology, published in the Cochrane library. For the qualitative variables, absolute and relative frequencies

## Forma de citar este artículo:

Aranzazu AD, Marín JS, Gallego D, Donado JH. Análisis de la heterogeneidad en revisiones sistemáticas de cardiología publicadas entre 2000-2005 y 2011-2016. Med UPB. 2023;42(1):37-48. DOI:10.18566/medupb.v42n1.a06

- 1 Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación Biología de sistemas, Semillero de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
- 2 Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
- 3 Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

## Dirección de correspondencia:

Andrés David Aranzazu Ceballos. Correo electrónico: andres.aranzazu@hotmail.com

were estimated, while for the quantitative ones, means and standard deviations, or medians and interquartile ranges, were determined, depending on their distribution. The Student's t test was used to establish the difference in means and the Chi square for the difference in proportions.

**Results:** 54 systematic reviews were included, with a total of 1.053 meta-analyses, 6 reviews with 240 meta-analyses between 2000-2005, and 48 reviews with 813 meta-analyses between 2011-2016. Most meta-analyses used standard treatment as the comparison group (56.6%), measured nominal qualitative outcomes (86.3%), determined relative risks (63.3%), and applied fixed-effect models (57.8%). In the 2011-2016 period, an average of the Higgins Index was found to be 17.5 lower than in the 2000-2005 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** there was evidence of a decrease in statistical heterogeneity and an increase in the implementation of random effects models, which accounts for greater rigor when it comes to demonstrating truly significant results.

**Keywords:** systematic review; meta-analysis; epidemiology and biostatistics; methodology; cardiology; pharmaceutical preparations

## RESUMO

**Introdução:** a cardiologia é uma das especialidades médicas com mais revisões sistemáticas e metanálises. Estudar a metodologia das revisões e analisar sua heterogeneidade estatística é essencial para garantir sua validade científica.

**Objetivo:** descrever a comparação de medidas de associação, modelos estatísticos e grau de heterogeneidade em metanálises de revisões sistemáticas de intervenções farmacológicas em cardiologia, publicadas entre 2000-2005 e 2011-2016.

**Metodologia:** estudo analítico baseado na descrição e comparação de métodos estatísticos de revisões sistemáticas de intervenções farmacológicas em cardiologia, publicadas na biblioteca Cochrane. Para as variáveis qualitativas foram estimadas frequências absolutas e relativas, enquanto para as quantitativas foram determinadas médias e desvios padrão, ou medianas e intervalos interquartis, dependendo de sua distribuição. O teste t de Student foi utilizado para estabelecer a diferença de médias e o qui-quadrado para a diferença de proporções.

**Resultados:** foram incluídas 54 revisões sistemáticas, com um total de 1053 meta-análises, 6 revisões com 240 meta-análises entre 2000-2005 e 48 revisões com 813 meta-análises entre 2011-2016. A maioria das metanálises usou tratamento padrão como grupo de comparação (56.6%), mediu resultados qualitativos nominais (86.3%), determinou riscos relativos (63.3%) e aplicou modelos de efeito fixo (57.8%). Em 2011-2016, a média do Índice de Higgins foi 17.5 menor do que em 2000-2005 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusão:** evidenciou-se uma diminuição da heterogeneidade estatística e um aumento da implementação de modelos de efeitos aleatórios, o que confere maior rigor na demonstração de resultados verdadeiramente significativos.

**Palavras-chave:** revisão sistemática; metanálise; epidemiologia e bioestatística; metodologia; cardiologia; preparações farmacêuticas

## INTRODUCCIÓN

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y controlados se consideran los estudios de investigación con el más alto nivel de evidencia, que sustentan la toma de decisiones en todas las áreas clínicas<sup>1,2</sup>. Este tipo de estudios son fundamentales dentro de la práctica de la cardiología, una de las áreas de la medicina que cuenta con mayor cantidad de ensayos clínicos, a partir de los cuales se realizan múltiples metanálisis. Estos últimos

consisten en la síntesis y agregación estadística de todos las indagaciones sobre un mismo tema, siguiendo un método explícito y predeterminado<sup>3,4</sup>.

La realización de un metanálisis permite aumentar la potencia estadística, es decir, la probabilidad de detectar un efecto estadísticamente significativo en caso de que éste realmente exista; permite aumentar la precisión, responder preguntas no planteadas en los estudios primarios, resolver controversias generadas a partir de ensayos clínicos con resultados contradictorios y generar

nuevas hipótesis<sup>2,4,5</sup>. Sin embargo, no siempre es posible realizar un metanálisis tras la realización de una revisión sistemática de la literatura, como en el caso de encontrar una alta heterogeneidad, sesgos significativos entre los estudios primarios incluidos y sesgo de publicación<sup>1,5-7</sup>.

Con el término heterogeneidad se hace referencia a cualquier tipo de variabilidad entre los resultados de los estudios primarios incluidos en una revisión sistemática, que puede ser clínica, si se debe a las diferencias entre los participantes, intervenciones y desenlaces obtenidos en los estudios primarios; o metodológica, si se debe a la variabilidad de los diseños de los estudios, presencia de sesgos o diferencias entre los métodos utilizados para el análisis de la información<sup>1,5,7,8</sup>.

La presencia de heterogeneidad es medida a través de determinadas pruebas y métodos estadísticos<sup>5,8,9</sup>. Por ejemplo, esta se puede evaluar gráficamente mediante la visualización del forest plot, observando la superposición de los intervalos de confianza de los resultados, y por medio de pruebas estadísticas como Q de Cochrane, el índice de inconsistencia o de Higgins ( $I^2$ ) y el índice  $H^2$  (definido como la Q de Cochrane sobre el número total de artículos menos uno ( $Q/df$ )<sup>5-7,9</sup>).

En caso de encontrar homogeneidad entre los estudios primarios ( $I^2$  menor del 25%), para la realización del metanálisis se puede emplear el modelo estadístico de efectos fijos, el cual se basa en el supuesto de que un efecto verdadero e idéntico del tratamiento es común para todos los estudios incluidos en el metanálisis; por su parte, si se encuentra heterogeneidad moderada ( $I^2$  menor del 50%), se recomienda aplicar el modelo de efectos aleatorios, basado en el supuesto de que los verdaderos efectos de un tratamiento en los estudios individuales son diferentes entre sí y estas diferencias siguen una distribución normal, con una varianza común; finalmente, en caso de una alta heterogeneidad ( $I^2$  mayor del 75%), lo ideal es abstenerse de realizar un metanálisis, en caso de no poder explicar la causa de la heterogeneidad, pues sus resultados no serán confiables<sup>2,5,9</sup>.

Por su parte, la Colaboración Cochrane divide los grados de heterogeneidad en cuatro categorías según el valor del  $I^2$ : 0-40%, heterogeneidad sin importancia; 30%-60%, moderada; 50%-90%, sustancial; y 75%-100%, heterogeneidad considerable. Estos intervalos se superponen pues la interpretación varía según otros parámetros estadísticos<sup>7</sup>.

Adicionalmente, se pueden realizar análisis por subgrupos, como una forma de investigar los resultados heterogéneos o responder preguntas específicas acerca de dichos subgrupos de pacientes, tipos de intervención o tipos de estudios particulares; y análisis de sensibilidad, excluyendo algunos estudios, con base en ciertas características que pueden explicar la variabilidad y disparidad de los resultados<sup>5,7</sup>.

Es común encontrar en la literatura revisiones sistemáticas con alta heterogeneidad, a las cuales se les realizan metanálisis que arrojan falsas conclusiones<sup>2,7</sup>. La tendencia actual entre los grupos de trabajo de la colaboración Cochrane es la implementación del modelo de efectos aleatorios para el análisis de revisiones con moderada heterogeneidad<sup>2,5</sup>.

El objetivo del presente artículo es describir y comparar las medidas de asociación, modelos estadísticos y grado de heterogeneidad presentados en los metanálisis de revisiones sistemáticas de intervenciones farmacológicas en cardiología, publicadas entre los periodos 2000 a 2005 y 2011 a 2016, con el fin de caracterizar los cambios y las diferencias que se han producido en lo metodológico, especialmente en la identificación y control de la heterogeneidad en dos momentos de la historia diferentes.

## METODOLOGÍA

Estudio observacional, analítico, de tipo crosssectional, basado en la descripción y comparación de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, de intervenciones farmacológicas en el área de cardiología, disponibles en la base de datos del grupo de Cardiología de la biblioteca Cochrane. La búsqueda de la información se llevó a cabo durante el mes de diciembre de 2016; no se emplearon descriptores, pues fueron seleccionados todos aquellos artículos publicados en la plataforma virtual, entre los años 2000 a 2005 y 2011 a 2016. Se determinaron como criterios de inclusión la especificación del tipo de intervención farmacológica evaluada en el título del estudio, sin importar el tipo de ensayos clínicos incluidos; que hubieran sido publicados únicamente durante el periodo de tiempo descrito y que contaran con disponibilidad del texto completo en formato PDF. Fueron excluidas aquellas revisiones sistemáticas de intervenciones homeopáticas.

En cada uno de los artículos seleccionados se evaluó la información correspondiente al autor principal, año de publicación, número de pacientes incluidos en la revisión, número de ensayos clínicos incluidos, grupos de comparación, tipo de variables empleadas para el desenlace primario, medida de asociación utilizada, significancia estadística de los resultados, valor de la Q de Cochrane, índice  $H^2$ , índice de Higgins ( $I^2$ ), modelo y método estadístico utilizados y, finalmente, realización o no de análisis por subgrupos.

Esta información fue almacenada en una base de datos diseñada por los investigadores en Microsoft Excel, para luego ser analizada a través del programa estadístico EPIDAT versión 4.2. Para las variables cualitativas se estimaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las cuantitativas se determinaron medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos, según

su distribución. Por último, para establecer la diferencia de medias se realizó la prueba t de Student y para la diferencia de proporciones el Chi cuadrado.

## RESULTADOS

De los 184 artículos publicados en la base de datos del grupo de Cardiología de Cochrane hasta diciembre del año 2016, fueron seleccionadas 54 revisiones sistemáticas de intervenciones farmacológicas, en las cuales no se identificaron metanálisis en red. Entre 2000 y 2005 fueron publicadas seis revisiones de este tipo, con un total de 240 metanálisis, y entre los años 2011 y 2016 fueron publicadas 48 revisiones, con 813 metanálisis en total (véase Tabla 1). En el Anexo aparecen las referencias de los artículos usados en este estudio.

El total de pacientes incluidos en las revisiones sistemáticas fue de 5 548 231, de los cuales el 21.2% corresponde al periodo comprendido entre 2000 y 2005 y el 78.8% entre 2011 y 2016. En promedio, por cada revisión sistemática se incluyeron  $40 \pm 35.3$  metanálisis en el primer periodo evaluado y  $17 \pm 17$  en el segundo, con una diferencia de 23 (IC 95% 20.6-25.4, valor  $p < 0.01$ ).

Por cada metanálisis realizado entre los años 2000 a 2005 se incluyeron  $5377 \pm 9280$  pacientes y en los años 2011 a 2016,  $4\ 904 \pm 10\ 959$ , con una diferencia de 473 (IC 95% 461485, valor  $p < 0.01$ ). En la Tabla 2 se presenta por periodo de tiempo evaluado el total de revisiones sistemáticas, metanálisis analizados, número de pacien-

tes incluidos, tipo de grupo control, tipos de variables, medidas de asociación y la significancia estadística de los estimados puntuales. A su vez, se muestra la comparación entre ambos periodos de tiempo, con su intervalo de confianza y respectivo valor p (véase Tabla 2).

En ambos periodos se empleó con mayor frecuencia el modelo de efectos fijos, estando presente en 63.3% de los metanálisis del primer periodo, y 56.2% del segundo. La prueba estadística más aplicada fue la de Mantel Hanzel, utilizada en 85.8% y 66.2% de los metanálisis del primer y segundo periodo, respectivamente. En el primer periodo se reportó la evaluación de sesgos en los estudios incluidos en el 82.5% y en el segundo, en 84.1%.

En la Tabla 3 se presentan los modelos y pruebas estadísticas utilizadas para el análisis de la información, la realización o no de análisis por subgrupos, y los valores Q de Cochrane e índice de Higgins, que describen la heterogeneidad de los estudios incluidos en cada metanálisis.

En la Tabla 4 se discriminan algunas variables como número de estudios primarios incluidos, tipo de variables del desenlace primario, modelo estadístico utilizado, entre otras, según el grado de heterogeneidad reportado en cada metanálisis y periodo de estudio. Para efectos prácticos se clasificó el grado heterogeneidad según el índice de Higgins como baja:  $I^2$  0-24.9%, moderada:  $I^2$  25%-49.9%, alta:  $I^2$  50-74.9% y muy alta:  $I^2$  75%-100%. En ambos periodos de tiempo se encontró que los metanálisis con baja heterogeneidad más frecuentes fueron los que analizaron estudios de desenlaces cualitativos

**Tabla 1.** Número de metanálisis por año de publicación según los periodos de estudio, 2000-2005 y 2011-2016.

Año de publicación	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>2000-2005</b>		
2000	26	2.5
2003	43	4.1
2004	43	4.1
2005	128	12.1
Subtotal	240	22.8
<b>2011-2016</b>		
2011	52	4.9
2012	33	3.1
2013	185	17.6
2014	183	17.4
2015	228	21.7
2016	132	12.5
Subtotal	813	77.2
<b>Total</b>	<b>1053</b>	<b>100</b>

**Tabla 2.** Descripción de las revisiones sistemáticas por periodos de tiempo, 2011-2016 y 2000-2005.

Variable	Periodo		Total	Diferencia (IC 95%)	Valor p
	2011-2016	2000-2005			
Total de revisiones sistemáticas, n (%)	48 (88.9)	6 (11.1)	54 (100)	0,78 (0.66 0.90)	<0.01
Total de metanálisis, n (%)	813 (77.2)	240 (22.8)	1053 (100)	0,54 (0.50 0.58)	<0.01
Promedio de metanálisis por revisión sistemática, media (± DE)	17 (± 17.0)	40 (± 35.3)	-	-23.00 (-25.37 a -20.63)	<0.01
Promedio de estudios incluidos por metanálisis, media (± DE)	9.9 (± 11.6)	12.3 (± 7.1)	-	2.40 (0.85 3.95)	<0.01
Total de pacientes incluidos, n (%)	4 371 175 (78.8)	1 177 056 (21.2)	5 548 231 (100)	0.58 (0.57 0.58)	<0.01
Promedio de pacientes por metanálisis, media (±DE)	5377 (± 9280)	4904 (±10 959)	-	473 (461 485)	<0.01
Tipo de control utilizado, n (%)					
Placebo	184 (22.7)	16 (6.6)	200 (19.0)	0.16 (0.12 0.20)	<0.01
Placebo o no intervención	97 (11.9)	0 (0.0)	97 (9.2)	0.12 (0.09 0.14)	<0.01
No intervención	80 (9.8)	2 (0.9)	82 (7.8)	0.09 (0.07 0.11)	<0.01
Tratamiento estándar	374 (46.0)	222 (92.5)	596 (56.6)	-0.47 (-0.51 a -0.42)	<0.01
Placebo y tratamiento estándar	78 (9.6)	0 (0.0)	78 (7.4)	0.09 (0.07 0.11)	<0.01
Tipo de variables para el desenlace primario, n (%)					
Cuantitativas	115 (14.1)	29 (12.0)	144 (13.7)	0.02 (-0.03 a 0.07)	0.41
Cualitativa nominal	698 (85.9)	211(88.0)	909 (86.3)	-0.02 (-0.07 a 0.03)	0.41
Medida de asociación utilizada, n (%)					
Riesgo relativo (RR)	461 (56.7)	206 (85.8)	667 (63.3)	-0.30 (-0.35 a -0.24)	<0.01
Odds ratio (OR)	235 (28.9)	6 (2.5)	241 (22.9)	0.26 (0.23 0.30)	<0.01
Hazard ratio (HR)	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	0.00 (-0.01 a 0.01)	0.88
Diferencia de medias	114 (14.0)	28 (11.7)	142 (13.5)	0.02 (-0.02 a 0.07)	0.35
Resultados estadísticamente significativos, n (%)					
Sí	97 (11.9)	0 (0.0)	97 (9.2)	0.12	
No	261 (32.1)	77 (32.0)	338 (32.1)	0.00 (-0.07 a 0.07)	0,99
No dato	527 (64.8)	160 (66.7)	687 (65.2)	-0.02 (-0.09 a 0.05)	0.60
No dato	25 (3.1)	3 (1.3)	28 (2.7)	0.02 (0.00 0.04)	0.12

**Tabla 3.** Métodos estadísticos y descripción de la heterogeneidad estadística de las revisiones sistemáticas por periodos de tiempo, 2011-2016 y 2000-2005.

Variable	Periodo		Total	Diferencia (IC 95%)	Valor p
	2011-2016	2000-2005			
<b>Modelo estadístico utilizado, n (%)</b>					
Modelo de efectos fijos	457 (56.2)	152 (63.3)	609 (57.8)	-0.07 (-0.14 a -0.00)	0.05
Modelo de efectos aleatorios	356 (43.8)	88 (36.7)	444 (42.2)	0.07 (0.00 0.14)	0.05
<b>Prueba estadística utilizada, n (%)</b>					
Peto	101 (12.4)	6 (2.5)	107 (10.2)	0.09 (0.07 0.13)	<0.01
Mantel Hanzel	538 (66.2)	206 (85.8)	744 (70.6)	-0.20 (-0.25 a -0.14)	<0.01
Woolf	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Inverso de varianza	174 (21.4)	28 (11.7)	202 (19.2)	0.10 (0.05 0.15)	<0.01
Dersimonian Laird	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
<b>Análisis por subgrupos, n (%)</b>					
Sí	262 (32.2)	216 (90.0)	478 (45.4)	-0.58 (-0.63 a -0.53)	<0.01
No	551 (67.8)	24 (10.0)	575 (54.6)	0.58 (0.53 0.63)	<0.01
Valor Q de Cochran, media (±DE)	26.6 (± 290.2)	6.7 (± 8.3)	-	19.9 (-0.11 40.0)	0.05
Índice H <sup>2</sup> *, media (±DE)	2.9 (± 22.4)	1.7 (± 2.2)	-	1.20 (-0.37 2.80)	0.13
Índice de Higgins (I <sup>2</sup> ), media (±DE)	9.7 (± 22.5)	27.2 (± 46.6)	-	-17.5 (-23.60 a -11.40)	<0.01

\*Grados de libertad = número de artículos -1.

nominales (37.1% y 59.2%), emplearon modelos de efectos fijos (29.2% y 41.5%) y no realizaron análisis por subgrupos (39.6% y 48.0% en primer y segundo periodo, respectivamente). El índice de Higgins fue consistente con el resultado índice H<sup>2</sup>, presentando una relación directamente proporcional a mayor heterogeneidad.

## DISCUSIÓN

Tras la revisión de los artículos del grupo de Cardiología de la biblioteca Cochrane se encontró un aumento del 78% (p<0.05) en el número de revisiones sistemáticas publicadas entre 2011-2016, con respecto a los años 2000-2005, y por ende, en el número total de metanálisis, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos periodos de tiempo (0.54, IC95%: 0.50-0.58,

p<0.05). Sin embargo, entre 2011-2016, cada revisión sistemática incluyó en promedio 23 metanálisis menos (IC95%: 20.63-25.37, p<0.05), lo cual puede ser explicado por la mayor rigurosidad estadística al momento de definir cuándo realizar o no un metanálisis.

El análisis de la cantidad de ensayos clínicos incluidos por cada metanálisis es fundamental al momento de evaluar su heterogeneidad, pues entre mayor sea el número de estudios, existe mayor probabilidad de encontrar diferencias que se traduzcan en valores de I<sup>2</sup> más altos<sup>6-7</sup>; pero, las exploraciones de la heterogeneidad, cuando se cuenta con muy pocos estudios, presentan un valor estadístico cuestionable<sup>5</sup>.

En nuestro estudio no se evidenció una relación directamente proporcional entre el grado de heterogeneidad y el número de estudios primarios incluidos por cada

**Tabla 4.** Comparación de los métodos estadísticos según el grado de heterogeneidad y periodos de tiempo, 2011-2016 y 2000-2005.

Variables	Grado de heterogeneidad*	Periodo**		Total	Diferencia (IC 95%)	Valor p	
		2011-2016	2000-2005				
<b>Número de estudios primarios incluidos por metanálisis, media (±DE)</b>	Baja	6.9 (±7.3)	4.0 (±3.0)	-	2.9 (2.0 3.8)	<0.01	
	Moderada	14.4 (±11.7)	6.0 (±4.8)	-	8.4 (6.9 9.9)	<0.01	
	Alta	12.8 (±13.0)	5.9 (±4.0)	-	6.9 (5.2 8.6)	<0.01	
	Muy alta	11.4 (±12.8)	2.5 (±0.7)	-	8.9 (7.2 10.5)	<0.01	
<b>Tipo de variables para el desenlace primario, n (%)</b>	Cuantitativas	Baja	61 (7.5)	14 (5.8)	75 (7.1)	0.02 (-0.02 0.05)	0.38
		Moderada	7 (0.9)	3 (1.3)	10 (0.9)	-0.00 (-0.02 0.01)	0.59
		Alta	3 (0.4)	5 (2.1)	8 (0.8)	-0.02 (-0.04 0.00)	0.01
		Muy alta	12 (1.5)	1 (0.4)	13 (1.2)	0.01 (-0.00 0.02)	0.19
	Cualitativas nominales	Baja	481 (59.2)	89 (37.1)	570 (54.1)	0.22 (0.15 0.29)	<0.01
		Moderada	44 (5.4)	27 (11.3)	71 (6.7)	-0.06 (-0.10 a -0.02)	<0.01
		Alta	26 (3.2)	33 (13.8)	59 (5.6)	-0.11 (-0.15 a -0.06)	<0.01
		Muy alta	12 (1.5)	10 (4.2)	22 (2.1)	-0.03 (-0.05 0.00)	0.01
<b>Modelo estadístico utilizado, n (%)</b>	Modelo de efectos fijos	Baja	337 (41.5)	70 (29.2)	407 (38.6)	0.12 (0.06 0.19)	<0.01
		Moderada	19 (2.3)	23 (9.6)	42 (4.0)	-0.07 (-0.11 a -0.03)	<0.01
		Alta	12 (1.5)	18 (7.5)	30 (2.8)	-0.06 (-0.09 a -0.03)	<0.01
		Muy alta	8 (1.0)	7 (2.9)	15 (1.4)	-0.02 (-0.04 0.00)	0.26
	Modelo de efectos aleatorios	Baja	205 (25.2)	33 (13.8)	238 (22.6)	0.12 (0.06 0.17)	<0.01
		Moderada	32 (3.9)	7 (2.9)	39 (3.7)	0.01 (-0.02 0.03)	0.46
		Alta	17 (2.1)	20 (8.3)	37 (3.5)	-0.06 (-0.09 a -0.03)	<0.01
		Muy alta	16 (2.0)	2 (0.8)	18 (1.7)	0.01 (-0.00 0.02)	0.23
<b>Análisis por subgrupos, n (%)</b>	Sí	Baja	152 (18.7)	8 (3.3)	160 (15.2)	0.15 (0.12 0.19)	<0.01
		Moderada	37 (4.6)	6 (2.5)	43 (4.1)	0.02 (0.00 0.05)	0.16
		Alta	21 (2.6)	7 (3.0)	28 (2.7)	0.00 (-0.02 0.02)	0.78
		Muy alta	9 (1.1)	0 (0.0)	9 (0.9)	-	-
	No	Baja	390 (48.0)	95 (39.6)	485 (46.1)	0.08 (0.01 0.15)	0.02
		Moderada	14 (1.7)	24 (10.0)	38 (3.6)	0.08 (-0.12 a -0.04)	<0.01
		Alta	8 (1.0)	28 (11.7)	36 (3.4)	-0.10 (-0.15 a -0.07)	<0.01
		Muy alta	15 (1.8)	11 (4.6)	26 (2.5)	-0.02 (-0.06 0.00)	0.02
<b>Índice H<sup>2</sup>, media (±DE)</b>	Baja	1.2 (±1.8)	0.6 (±0.4)	-	0.6 (0.37 0.83)	<0.01	
	Moderada	1.5 (±0.4)	1.7 (±0.3)	-	-0.2 (-0.26 a -0.16)	0.06	
	Alta	2.9 (±1.1)	2.9 (±0.9)	-	0.00 (-0.15 0.15)	<0.01	
	Muy alta	11.8 (±12.4)	8.7 (±2.8)	-	3.1 (1.15 4.7)	<0.01	
<b>Resultados estadísticamente significativos, n (%)</b>	Sí	Baja	175 (21.5)	33 (13.8)	208 (19.8)	0.08 (0.03 0.13)	0.01
		Moderada	19 (2.3)	12 (5.0)	31 (2.9)	-0.03 (-0.06 0.00)	0.03
		Alta	21 (2.6)	19 (7.9)	40 (3.8)	-0.05 (-0.09 a -0.02)	<0.01
		Muy alta	14 (1.7)	1 (0.4)	15 (1.4)	0.01 (0.00 0.03)	0.13
	No	Baja	367 (45.1)	70 (29.2)	437 (41.5)	0.16 (0.09 0.23)	<0.01
		Moderada	32 (3.9)	18 (7.5)	50 (4.7)	-0.03 (-0.07 0.00)	0.02
		Alta	11 (1.4)	19 (8.0)	30 (2.8)	-0.07 (-0.10 a -0.03)	<0.01
		Muy alta	7 (0.9)	10 (4.2)	17 (1.6)	-0.03 (-0.06 a -0.01)	<0.01

\*Según el índice de Higgins: baja: I<sup>2</sup> 0%-24.9%, moderada: I<sup>2</sup> 25%-49.9%, alta: I<sup>2</sup> 50%-74.9%, muy alta: I<sup>2</sup> 75%-100%. \*\*Los porcentajes presentados corresponden a la proporción dentro del periodo de tiempo analizado. No todos los metanálisis presentaron el Índice de Higgins, por lo que los porcentajes no suman 100%.

metanálisis; sin embargo, entre 2011 y 2016 sí se encontró un promedio menor del número de estudios incluidos en metanálisis de baja heterogeneidad, posiblemente asociado a mayor rigurosidad en la selección de los estudios primarios que iban a ser analizados.

En cuanto a los grupos de comparación utilizados en los estudios primarios, en ambos periodos de tiempo, el tratamiento estándar se presentó con mayor frecuencia y fue el más utilizado en el primer periodo (0.47, IC95%:0.42-0.51,  $p<0.05$ ). Por otra parte, los metanálisis del periodo de tiempo comprendido entre 2011-2016 compararon más la intervención frente al placebo que en el periodo 2000-2005 ( $p<0.05$ ), y no se realizaron comparaciones con grupos de “placebo o no intervención” ni con “placebo y tratamiento estándar” en ninguno de los estudios incluidos en las revisiones publicadas durante el primer periodo.

Rhodes y colaboradores encontraron en su estudio de 6672 metanálisis de desenlaces continuos, que aquellos en los que se comparan dos intervenciones farmacológicas, como en el caso de comparar una nueva intervención versus el tratamiento estándar, son los que presentan menor heterogeneidad estadística, hallazgo que podría explicar la baja heterogeneidad evidenciada en el presente estudio<sup>8</sup>.

Además, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de variables utilizadas para analizar los desenlaces primarios ( $p=0.41$ ), siendo las de tipo cualitativa-nominal las empleadas con mayor frecuencia en ambos periodos de tiempo. Los resultados continuos tienen mayor poder estadístico que los resultados cualitativos nominales o binarios, por lo que diferencias importantes pueden ofrecer intervalos de confianza más estrechos y valores de  $I^2$  más altos, que se puede malinterpretar como mayor heterogeneidad<sup>7</sup>.

Alba y otros publicaron en 2016 un estudio de 671 metanálisis en los que se encontró una mayor frecuencia de  $I^2$  de 60-100% en los estudios con desenlaces cuantitativos (39%), en comparación con aquellos metanálisis con desenlaces binarios (14%). Esto sugiere que la interpretación de la heterogeneidad con base en el  $I^2$  de los estudios cuantitativos debería tener consideraciones especiales<sup>7</sup>.

Esta tendencia no se evidenció claramente en nuestro estudio, pues en ambos periodos de tiempo, tanto los metanálisis con desenlaces primarios cuantitativos como binarios presentaron con mayor frecuencia valores de  $I^2$  entre 0 a 24.9%. Pero, en general sí se encontró un mayor porcentaje de metanálisis con baja heterogeneidad entre aquellos con desenlaces cualitativos nominales, en comparación con los de desenlaces cuantitativos (37.1% vs. 5.8% y 59.2% vs. 7.5%, en primer y segundo periodo, respectivamente). Lo anterior se explica por la variación entre los resultados en los aspectos cuantitativos, donde las posibilidades de la variable pueden ser infinitas<sup>9</sup>.

Por otra parte, la medida de asociación utilizada con más frecuencia en ambos periodos de tiempo fue el riesgo relativo; la cual se usó en un 30% más en el primer periodo (IC95%: 0.24-0.35,  $p<0.05$ ). Cuando se comparó el Odds ratio, este fue más utilizado en el segundo periodo, con una diferencia estadísticamente importante (0.26, IC95%: 0.23-0.30,  $p<0.05$ ).

Con respecto a los modelos estadísticos para el análisis de la información, el modelo de efectos fijos se aplicó en la mayoría de metanálisis de ambos periodos, siendo 7% más frecuente entre 2000-2005, mientras que el modelo de efectos aleatorios fue 7% más frecuente en el periodo 2011-2016, ambos con IC95%: 0.000.14 y valor  $p$  de 0.05. En el último periodo de tiempo, a pesar de contar con datos más homogéneos, se implementó con gran frecuencia el modelo de efectos aleatorios, el cual genera intervalos de confianza más amplios, que pueden llegar a cruzar la línea de efecto nulo, mientras que con el modelo efectos fijos no la cruzarían y mostrarían resultados significativos<sup>5,10,11</sup>.

Esto se debe a que el modelo de efectos fijos funciona bajo el supuesto de que el efecto verdadero de una determinada intervención es el mismo para todos los estudios incluidos, y que las diferencias observadas entre los resultados de los estudios se deben solamente al azar, sin tener en cuenta la heterogeneidad<sup>5,11</sup>. En nuestro estudio se evidenció una mayor frecuencia de estudios de baja heterogeneidad entre aquellos metanálisis en los que se implementó el modelo de efectos fijos, con una diferencia estadísticamente significativa entre los periodos de tiempo analizados.

En cuanto al análisis de la heterogeneidad estadística, se observó en general una heterogeneidad baja a moderada en ambos periodos de tiempo, siendo mayor en las revisiones publicadas entre 2000-2005, evidenciada por la diferencia de medias del valor  $Q$  de Cochran, que fue 19.9 menor que en el segundo periodo ( $p=0.05$ ), y por la diferencia de medias del Índice de Higgins, que fue 17.5 mayor, con una diferencia significativa ( $p<0.05$ ).

Cuando el valor  $p$  de la prueba  $Q$  de Cochran es  $<0.10$ , se dice que existe heterogeneidad, sin conocer exactamente el grado de esta; cuando no es  $<0.10$  se puede evaluar índice  $H^2$ , definido como la  $Q$  de Cochran sobre el número total de artículos menos 1 ( $Q/df$ ). Si esta división da un resultado mayor de 1, indica que existe posibilidad de presentar heterogeneidad, y si da menor a 1, indica poca probabilidad de heterogeneidad.

Entre los metanálisis incluidos en nuestro estudio se evidenció una relación directamente proporcional entre el grado de heterogeneidad y el índice  $H^2$  en ambos periodos, lo que sugiere que puede emplearse como otra herramienta válida para evaluar posibilidad de heterogeneidad en los metanálisis. También se encontró que las revisiones



sistemáticas publicadas entre 2011-2016 realizaron menor cantidad de análisis por subgrupos (-0.58, IC95%: -0.63 a -0.53,  $p < 0.05$ ). Clark y colaboradores, además de los métodos estadísticos diseñados para el análisis de la heterogeneidad, implementados normalmente, sugieren que todas las revisiones sistemáticas deberían analizar inicialmente si existen diferencias significativas entre las características basales de los grupos de intervención y control de todos los estudios primarios incluidos, como un predictor de heterogeneidad y criterio para evaluar la validez de los resultados obtenidos en el metanálisis<sup>1</sup>. Así por ejemplo, aquellos metanálisis de ensayos clínicos que presentan diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo de intervención y el grupo control, presentan  $I^2$  más altos<sup>1</sup>. Este tipo de análisis no se tuvo en cuenta en el presente estudio, pues las revisiones sistemáticas no presentaban las características basales de los estudios primarios incluidos.

A pesar de los cambios evidenciados en los métodos de análisis estadístico de los ensayos clínicos incluidos en estas revisiones sistemáticas, no se encontró diferencia en la obtención o no de resultados estadísticamente importantes entre ambos periodos de tiempo ( $p=0.99$  y  $p=0.60$ , respectivamente).

Como fortaleza del presente estudio se resalta que se incluyeron solo revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, la cual constituye uno de los principales instrumentos de la medicina basada en la evidencia, gracias a las revisiones sistemáticas realizadas con gran rigurosidad metodológica<sup>12</sup>, tal como se señala en el presente estudio.

Al comparar en el tiempo los cambios metodológicos de estas revisiones sistemáticas, se logró identificar una disminución de la heterogeneidad estadística, con un

aumento en la implementación de modelos de efectos aleatorios, lo que da cuenta de una mayor exigencia a la hora de demostrar resultados verdaderamente significativos, cada vez más libres de sesgos.

Por su parte, como limitaciones se reconoce la inclusión de dos periodos de tiempo de forma arbitraria, con el fin de buscar un cambio en la rigurosidad del análisis y en la forma de manejar la heterogeneidad estadística. Además, se incluyeron exclusivamente revisiones sistemáticas de intervenciones farmacológicas en el área de cardiología, no pudiéndose hacer inferencias en otras áreas del conocimiento o en intervenciones no farmacológicas.

En los últimos 30 años, la cardiología ha presentado múltiples cambios en el manejo farmacológico de las enfermedades, debido al alto volumen de investigaciones científicas con nuevas metodologías que cada vez exigen más altos estándares de calidad, para garantizar la mejor evidencia científica que pueda sustentar la toma de decisiones clínicas y el manejo de sus pacientes<sup>13</sup>.

Una vez se publican los nuevos estudios clínicos, es necesario su análisis y revisión sistemática, con el fin de evaluar la calidad y aplicabilidad de los resultados, siendo los metanálisis los estudios con más alto nivel de evidencia en la actualidad; empero, se deben reconocer las posibles falencias o fortalezas de la metodología y análisis estadístico ejecutado, los cuales deben ser tenidos en cuenta por el lector, antes de tomar una decisión clínica en los pacientes.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Clark L, Fairhurst C, Hewitt CE, Birks Y, Brabyn S, Cockayne S, et al. A methodological review of recent meta-analyses has found significant heterogeneity in age between randomized groups. *J Clin Epidemiol*. 2014; 67(9):1016-24.
2. Doi SA, Barendregt JJ, Khan S, Thalib L, Williams GM. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials I: The inverse variance heterogeneity model. *Contemp Clin Trials*. 2015; 45(Pt A):130-8.
3. Giménez A. ¿Qué es un meta-análisis? y ¿cómo leerlo? *Biomed*. 2012; 7(1):16-27.
4. de Sousa MR, Ribeiro ALP. Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios de Diagnóstico y Pronóstico: una Guía. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(3):235-45.
5. Higgins JPT, Green S. Análisis de los datos y realización de los metanálisis. En: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration; 2011. p. 256-300.
6. Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schimacher M. Undue reliance on  $I^2$  in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Medical Research Methodology* 2008;8:79.
7. Alba AC, Alexander PE, Chang J, MacIsaac J, DeFry S, Guyatt GH. High statistical heterogeneity is more frequent in meta-analysis of continuous than binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2016;70:129-35.

8. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(1):52-60.
9. Fletcher J. What is heterogeneity and is it important? *BMJ.* 2007; 334(7584):94-96.
10. Huedo-Medina T, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? *Psychological Methods.* 2006;11(2):193-206.
11. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
12. Bonfilla X, Gabriel R, Cabello J. La medicina basada en la evidencia. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:819-25.
13. Sandoya E. Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología: fortalezas y debilidades. *Rev Urug Cardiol.* 2007;22(1):53-71.

## Apéndice con las referencias de las revisiones sistemáticas incluidas

1. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002133.
2. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002132.
3. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD002230.
4. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003177.
5. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003178.
6. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003614.
7. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD005158.
8. Brito V, Ciapponi A, Kwong J. Factor Xa inhibitors for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD007038.
9. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD005566.
10. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, Colman N, Scholten RJ, Wieling W, et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD004194.
11. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD003040.
12. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Bankhead C, Keeling D, Ward AM, et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008685.
13. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD004816.
14. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD009671.
15. Zheng GH, Liu JP, Chu JF, Mei L, Chen HY. Xiongshao for restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD009581.
16. Moazzami K, Roohi A, Moazzami B. Granulocyte colony stimulating factor therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD008844.
17. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003464.
18. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD005151.
19. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss SE, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD007160.
20. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD004471.
21. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD002130.
22. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008842.

24. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, Thiele H, Buerke M, Haerting J, *et al.* Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD009669.
25. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD003336.
26. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, *et al.* Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD009868.
27. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD002901.
28. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD009917.
29. Villar JC, Pérez JG, Cortés OL, Riarte A, Pepper M, Marín-Neto JA, *et al.* Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD003463.
30. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A, *et al.* Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD008684.
31. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Magee K. Heparin versus placebo for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD003462.
32. Alabed S, Cabello JB, Irving GJ, Qintar M, Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD010652.
33. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, *et al.* Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD006870.
34. McCaul M, Lourens A, Kredt T. Pre-hospital versus in-hospital thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD010191.
35. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010405.
36. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229.
37. Burkhardt BE, Rücker G, Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD009515.
38. Lafuente-Lafuente C, Valembos L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD005049.
39. Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009503.
40. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD004370.
41. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD003176.
42. Hartley L, Lee MS, Kwong JS, Flowers N, Todkill D, Ernst E, *et al.* Qigong for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD010390.
43. Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD004818.
44. Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Anand V, Bangdiwala S. Prophylactic lidocaine for myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD008553.
45. Hartley L, Clar C, Ghannam O, Flowers N, Stranges S, Rees K. Vitamin K for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011148.
46. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD009580.
47. Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, Flowers N, Hooper L, Rees K. Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD011094.
48. Hurley KF, Magee K, Green R. Aminophylline for bradysystolic cardiac arrest in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD006781.
49. Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD008093.
50. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, *et al.* Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011047.
51. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y, Frobel-Mercier AK. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD007037.
52. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, González Garay AG, Martí-Amarista CE, Simancas-Racines D. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009880.

53. Martí-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD009077.
54. Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga ME, Gois AF, Macedo CR, *et al.* Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD009571.
55. Shantsila E, Lip GY. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD003333.
56. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD009753.
57. Izquierdo-Palomares JM, Fernández-Tabera JM, Plana MN, Añino Alba A, Gómez Álvarez P, Fernández-Esteban I, *et al.* Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD009462.