

Análisis crítico de una revisión sistemática

NICOLE QUEZADA ^{1,a}, CONSTANZA ÁLVAREZ ^{1,a}, BEATRIZ CONTRERAS ^{1,b},
RENATO OCAMPO ^{2,c}

Critical analysis of a systematic review

Abstract

In the era in which we face an increasing volume of scientific literature, it is important to analyze the one that answers our clinical questions efficiently and with the best level of evidence. Systematic reviews are especially useful for this purpose. The aim of this article is to give an introduction to the critical assessment of systematic reviews, through the solving of a therapeutic dilemma, which will be addressed through the analysis of a study of this type.

Keywords: *Critical analysis, systematic review.*

1. Licenciado en Medicina.

2. Magíster en Epidemiología Clínica.

a. Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Talca.

b. Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad de Talca.

c. Médico infectólogo, Hospital Regional de Talca.

Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule.

Correspondencia

Nombre: Nicole Quezada Valdés

Dirección: 7 Norte #1666, Talca

Teléfono: +56 9 86112346 (no publicar)

E-mail: nicolequezadavaldes@gmail.com

Introducción

En tiempos donde nos encontramos ante una enorme cantidad de información científica publicada diariamente es importante seleccionar aquella que nos ayude a responder nuestras preguntas en forma rápida y con el mejor nivel de evidencia. Para ello son de mucha utilidad las revisiones sistemáticas (RS), que corresponden a resúmenes de la investigación enfocada en una pregunta clínica concreta, realizados siguiendo una metodología ordenada y reproducible¹. Las RS están acompañadas generalmente de un metaanálisis (MA) donde se combinan los resultados de los diferentes estudios en un solo estimador del efecto, con un valor puntual y sus respectivos intervalos

de confianza (RS-MA, revisión sistemática con metaanálisis).² De esta forma, el principal aporte de las RS es la síntesis de información respecto a una pregunta clínica específica, permitiendo resolverla eficientemente.^{3,4}

Este artículo tiene como objetivo introducir a los lectores en el análisis crítico de las RS mediante la lectura de un artículo de este tipo, que permitirá dar respuesta a un dilema terapéutico planteado a través de un caso clínico.

Escenario clínico

Supongamos que somos médicos generales en un Centro de Salud Familiar (CESFAM) y nos consulta una paciente de 35 años con antecedente de migraña crónica, usuaria de

sumatriptán 100 mg para el manejo de las crisis agudas. Relata que durante los últimos 3 meses ha presentado un promedio de 6 crisis mensuales. Es por ello que nos planteamos la necesidad de usar medicamentos profilácticos. Dentro de los fármacos que podríamos utilizar con este fin se encuentra, entre otros, topiramato (un anticonvulsivante); sin embargo, no tenemos certeza de su eficacia (y efectos adversos), por lo que decidimos revisar la literatura publicada.

Pregunta clínica

A partir del problema clínico, la primera etapa constituye el transformar nuestra duda inicial en una pregunta clínica estructurada. Para ello, considerando que se trata de una pregunta sobre terapia, debemos incluir los siguientes elementos:

- Pacientes: pacientes con migraña crónica.
- Intervención: topiramato.
- Comparador: placebo.
- Resultado (outcome): disminución del frecuencia de crisis migrañosas.

Por tanto, nuestra pregunta clínica estructurada quedaría de la siguiente forma: en pacientes con diagnóstico de migraña crónica, la profilaxis con topiramato comparada con placebo ¿disminuye la frecuencia de las crisis migrañosas?

Búsqueda de evidencia en la literatura

Para ayudar a resolver la pregunta enunciada se realizó una búsqueda en PubMed encontrando como referencia el siguiente documento: “Un metaanálisis sobre efectividad comparativa de drogas en la profilaxis de migraña”, de Jeffrey L. Jackson y otros⁵. Esta publicación corresponde a la RS más reciente disponible en MEDLINE sobre profilaxis far-

macológica para migraña y considera fármacos que se encuentran en la canasta básica de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST), disponibles para su uso por un médico no especialista de un CESFAM.⁶

En forma resumida, el objetivo de este estudio fue comparar la efectividad y seguridad de diversos fármacos para la profilaxis de la migraña. El foco principal del análisis fue comparar estos fármacos versus placebo. Para ello los autores buscaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo que evaluaran la eficacia de diferentes medicamentos (11 clases diferentes) para reducir la frecuencia o severidad de las crisis de migraña crónica (≥ 4 semanas de duración). Los artículos se obtuvieron desde diversas bases de datos (MEDLINE, EMBASE, Cochrane), así como también desde la bibliografía de los artículos o revisiones sistemáticas encontradas. Dos autores revisaron, de forma independiente, los resúmenes de las publicaciones y seleccionaron los artículos a incluir en la RS (total= 152 artículos y 15.493 pacientes), evaluando asimismo su calidad metodológica mediante dos instrumentos (herramienta de riesgo de sesgo Cochrane y escala de Jadad). De cada ECA incluido extrajeron los datos basales y número de eventos en el seguimiento a las 4, 8, 12, 24, 30 y 36 semanas. Evaluaron la heterogeneidad mediante gráficos y estadístico I^2 . Las drogas que demostraron disminuir la frecuencia de crisis de migraña incluyeron amitriptilina, flunarizina, fluoxetina, metoprolol, pizotifen, propranolol, valproato y topiramato.

Análisis crítico del artículo

Una vez seleccionada la RS debe realizarse una lectura crítica de esta, con el fin de verificar la credibilidad del proceso, sus resultados y aplicabilidad a nuestro medio. Esto se realiza evaluando el cumplimiento de una serie de criterios, que son presentados en la Tabla N°1.

1. Evaluar la credibilidad del proceso de la revisión sistemática

1.1. ¿La revisión sistemática se enfoca explícitamente en una pregunta clínica sensible?

Las RS, a diferencia de las revisiones narrativas, se deben enfocar en una pregunta clínica específica y no en un tema completo. Este es el primer punto que debe ser evaluado. En la RS que estamos analizando se puede identificar claramente la pregunta de investigación a la cual se encuentra enfocada: comparar la eficacia (para disminuir la frecuencia o severidad de las crisis) de diversos fármacos orales, comparados con placebo, para la profilaxis de la migraña crónica en adultos, incluyendo aquel de nuestro interés (topiramato).

1.2. ¿Fueron apropiados los criterios para seleccionar los artículos a incluir?

Los artículos primarios que deben ser incluidos en la RS deben ser aquellos con el más alto nivel de evidencia de acuerdo al tipo de pregunta. En este caso, tratándose de una pregunta de terapia, los estudios más apropiados corresponden a ECA y esos fueron precisamente los estudios que se incluyeron en esta RS. Además, quedó claramente enunciado que dichos ECA debían comparar algún fármaco activo contra placebo (o comparar medicamentos activos entre sí), en cuanto a su eficacia para reducir la frecuencia o severidad de la cefalea en adultos con migraña de al menos cuatro semanas de evolución.

1.3. ¿Fue exhaustiva la búsqueda de estudios relevantes?

Una RS adecuadamente realizada debería incluir todos los estudios primarios relevantes a la pregunta, tanto aquellos publicados como los no publicados. En este caso los artículos relevantes se buscaron en diversas bases

de datos (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Clinical Trials), utilizando las estrategias de búsqueda detalladas en la publicación. Además, se revisó las bibliografías de los artículos encontrados y otras revisiones sistemáticas publicadas con anterioridad.

Cabe destacar que una de las falencias de la RS analizada es que no incluyó estudios no publicados (“literatura gris”). Los autores justificaron esta conducta afirmando que “no existe una manera sistemática para buscar dichos artículos”, lo que por supuesto no los exime de la obligación de buscarlos, dado que no hacerlo puede excluir del análisis estudios que probablemente han tenido resultados negativos, sesgando los resultados.⁷

Las estrategias para encontrar los resultados de las investigaciones no publicadas incluyen chequear las bases de datos de estudios en curso (ej. <https://clinicaltrials.gov>), revisar resúmenes de congresos de la especialidad, consultar a expertos en el tema, entre otros.

Por otra parte, no hay claridad si la búsqueda tuvo limitación del idioma de publicación de los estudios primarios.

1.4. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios primarios?

Aunque la RS incluya solo ECA, se debe evaluar la validez interna de cada uno de esos estudios. Las diferencias en la metodología de los estudios puede explicar la disparidad en los resultados.

El riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos en esta RS fue evaluado mediante dos instrumentos: a) Herramienta de riesgo de sesgo Cochrane⁸; b) Puntaje de Jadad.⁹ De esta evaluación se dependen las siguientes conclusiones: La calidad de los estudios era alta, moderada y baja en 37%, 39% y 34% de los artículos, respectivamente. Solo un 36% usó análisis por intención de tratar y 49% tenía un método de enmascaramiento inadecuado.

1.5. ¿Es reproducible la selección y evaluación de los estudios?

En la publicación se incluye una adecuada descripción de las bases de datos consultadas, tipos de artículos buscados y términos utilizados. Se reporta el número de resúmenes encontrados y excluidos, artículos de texto completo revisados, excluidos y -finalmente- seleccionados. Asimismo, se detalla el número de revisores (2 investigadores), instrumentos utilizados para la recolección de datos y método para la resolución de discordancias (consenso). Cabe destacar que el tener dos o más personas participando en cada decisión es un método para evitar los errores y aumenta nuestra confianza en los resultados. Por tanto, podemos afirmar que la selección y evaluación de los estudios es reproducible.

1.6. ¿Los resultados fueron similares entre los estudios?

En este punto debemos analizar el grado de variabilidad que tienen los resultados de los estudios incluidos en la RS. En el caso de que los resultados sean consistentes (homogéneos) a lo largo de los estudios incluidos será razonable combinarlos en un único estimador (mediante el proceso de metaanálisis). Por el contrario, si los resultados son muy dispares (heterogéneos) no es razonable combinarlos. En esta RS se evaluó la heterogeneidad mediante gráficos (forest plots y diagramas de Galbraith) y mediante I², un estadístico que describe el porcentaje de variación a través de los estudios que se debe a heterogeneidad más que al azar. Cuando I² es mayor a 50% se debe considerar no combinar los resultados. La presente RS presenta un gran número de resultados, incluyendo evaluación de diferentes dosis de un mismo medicamento (ej. topiramato 50, 100 y 200 mg) y del mismo fármaco en diversos tiempos de seguimiento (ej. 4, 8 y 16 semanas). Entre los estimadores

reportados (Tabla N°2), encontramos algunos que tienen bajo grado de heterogeneidad (ej. topiramato 100 mg/día a 4 semanas, I²=0,0%) y otros muy alto (ej. topiramato 50 mg/día a 8 semanas, I²=92,2%). En el primer caso, el estimador puntual obtenido puede ser usado con toda confianza; en el segundo, no es juicioso utilizarlo.

1.7. ¿Se abordaron posibles explicaciones de las diferencias de resultados inter-estudios?

Los estudios incluidos en una RS casi siempre no tienen resultados idénticos. Independiente de que la RS incluya o no un MA, los autores debieran intentar explicar las causas de la variabilidad en los resultados, postulando hipótesis en la fase de diseño y testeándolas mediante análisis de subgrupos o meta-regresión.¹

En la presente RS se planteó que la heterogeneidad en los resultados podría deberse a la calidad y duración de los estudios primarios, proporción de mujeres, pérdidas de seguimiento y dosis de los medicamentos. Estas hipótesis fueron evaluadas mediante análisis de subgrupos y meta-regresión (un modelo de regresión en el que la variable dependiente es el efecto del tratamiento en los estudios individuales y las variables independientes son las características de los diseños o de las poblaciones de los estudios incluidos en el metaanálisis¹⁰). Este análisis indicó que la heterogeneidad varió entre las diversas clases de drogas y la duración del estudio se asoció a mayor efecto en el caso de antidepresivos tricíclicos, ácido valproico y flunarizina, pero no en el caso de topiramato. Las otras variables exploradas no tuvieron asociación con el grado de heterogeneidad.

2. ¿Cuáles fueron los resultados?

2.1. ¿Cuál es el resultado final de la RS?

Si los autores de una RS deciden combinar los resultados mediante un MA, la forma en que estos se reporten dependerá del tipo de variable de resultado que ha sido utilizada. Para las variables dicotómicas (ej. mejoría de cefalea: sí/no) debiera reportarse el riesgo relativo (RR), reducción de riesgo relativo (RRR), reducción de riesgo absoluto (RRA) o razón de odds (OR, por sus siglas en inglés); cuando los resultados se analizan con un método de “tiempo hasta evento”, pueden presentarse como cociente de riesgos instantáneos (más conocido por su nombre en inglés: hazard ratio); en los MA de test diagnósticos debiera reportarse la razón de verosimilitud (likelihood ratio, LR) positiva y negativa.

En el caso de variables continuas (ej. número de crisis de migraña mensuales) debiera reportarse la diferencia promedio ponderada (DPP, siempre que el resultado esté expresado de la misma forma en todos los estudios) o diferencia de promedios estandarizados (SMD, por sus siglas en inglés; se usa cuando un resultado se ha reportado con diferentes instrumentos de medición en los estudios incluidos). Expresar los resultados de esta forma no siempre resulta familiar para el lector y puede no ser fácilmente aplicable, por lo que una buena alternativa es convertir estos resultados expresados en variables continuas a variables dicotómicas (ej. proporción de pacientes con reducción >50% en el número de crisis de migrañas mensuales).

Por último, los resultados de las RS-MA también se presentan tradicionalmente en gráficos llamados “diagramas de efectos” (forest plots), donde se representa el efecto del tratamiento observado en cada estudio mediante un cuadrado (estimador puntual) y una línea horizontal (intervalo de confianza). La línea sólida vertical representa la falta de efecto (diferencia de número de eventos=0 para variables continuas; RR u OR=1 para variables dicotómicas). El estimador de efecto obtenido al combinar los estudios se representa generalmente mediante un diamante, cuyos extremos representan los intervalos de confianza. En el caso de esta RS, los autores expresaron

los resultados -en primer lugar- como diferencia promedio ponderada de cefaleas/mes entre placebo y topiramato (Tabla N°2). Allí podemos observar que hay una disminución significativa del número de crisis de migraña mensuales, en todas las dosis y tiempos de seguimiento presentados. Asimismo, podemos observar que en la mayor parte de los resultados presentados la heterogeneidad es alta. En segundo lugar, también expresaron los resultados como RR de alcanzar reducción de más de 50% en el número de crisis mensuales de migraña (Tabla N°3), demostrando una mayor eficacia del topiramato versus placebo. Por último, también presentaron los resultados en un diagrama de efectos (Figura N°1), donde se evidencia que topiramato es más eficaz que placebo desde las 4 hasta las 20 semanas de seguimiento. La heterogeneidad fue alta al evaluar el resultado a las 4 semanas, por lo cual este resultado debe considerarse con precaución.

2.2. ¿Cuán precisos son los resultados?

Las RS-MA generan una estimación del efecto promedio del tratamiento al combinar los estudios, así como también un intervalo de confianza, que representa un rango de valores dentro de los cuales se encuentra el verdadero efecto, con una probabilidad especificada (típicamente 95%). Mientras más estrecho sea el intervalo de confianza, más precisa será la estimación de efecto.

En la presente RS, cada una de las estimaciones puntuales está acompañada de su respectivo intervalo de confianza. Algunos de ellos son bastante estrechos y otros no tanto.

3. ¿Me ayudarán los resultados al cuidado de mis pacientes?

3.1. ¿Se pueden aplicar los resultados a mi medio?

Lo ideal sería tomar decisiones médicas contando con resultados de investigaciones que

evalúen las intervenciones que nos interesan, en la población a la cual pertenecen nuestros pacientes y que midan los resultados que nos interesan. Si las poblaciones, intervenciones y resultados reportados en los estudios difieren que los de nuestro interés, puede ser más difícil aplicar los resultados.

La presente RS reporta las características de los pacientes incluidos en los estudios primarios, donde podemos apreciar que los ECA con topiramato incluyeron sobretodo mujeres (80-90%), con una edad promedio de 30-40 años y con 5-10 crisis de migraña mensuales. Estas características son similares a las de nuestra paciente, por lo que podríamos aplicar los resultados de la RS a su caso particular.

3.2. ¿Se han considerado todos los resultados importantes?

Como se mencionó en el punto anterior, es importante que las RS reporten resultados que sean importantes para el tratamiento de nuestros pacientes. Sin embargo, estos frecuentemente son difíciles de medir, requieren tiempos de seguimiento prolongados o tamaños muestrales grandes. Es por ello que los ECA frecuentemente reportan resultados sustitutos (“surrogate outcomes”) que no tienen tanto peso en sí, pero se presume que sus cambios pueden ser un reflejo de resultados importantes (ej. cambios en la densidad mineral ósea como sustituto del riesgo de fracturas).

En el caso clínico planteado nos interesa la eficacia del fármaco para disminuir la frecuencia de las crisis de migraña y precisamente es el resultado importante que informa la RS.

3.3. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los riesgos y costos?

Otros elementos importantes para la toma de decisiones terapéuticas son los riesgos de

efectos adversos y costos. Todos queremos tratar a nuestros pacientes con fármacos eficaces, pero a la vez seguros y costo-efectivos.

En el caso de que la variable de resultado sea dicotómica, la RS informará la RRA y podremos calcular el número necesario a tratar ($NNT=100/RRA$) como medida de resumen de los beneficios. Para los efectos adversos podremos calcular de la misma forma el número necesario a dañar (NND), para resumir los riesgos. Si el NNT es muy inferior al NND podemos tener una aproximación de que los beneficios superan los riesgos, aunque siempre hay que considerar qué tan severos son los efectos adversos (ej. eventos adversos fatales pueden ser muy poco frecuentes, pero son muy importantes y pueden llevar a retirar un fármaco del mercado).

En cuanto a la relación entre efectos favorables y costos, lo ideal es contar con evaluaciones económicas, idealmente estudios de costo-utilidad. Estos estudios siguen una metodología especial, por lo que no es esperable encontrar información de costos en las RS-MA¹¹.

La presente RS informa los efectos adversos de los fármacos como grupo (anticonvulsivantes) y no en forma individual (topiramato). Los anticonvulsivantes demostraron tener un aumento del riesgo de mareos, sequedad de mucosas, fatiga, náuseas, vómitos, parestesias y de abandono del tratamiento.

Como la reducción del número de crisis de migraña es una variable continua, no podemos calcular NNT. Sin embargo, podemos razonar que si nuestra paciente tiene un promedio de 6 migrañas mensuales y topiramato disminuye la frecuencia de crisis en 1 a 2 por mes, tendremos un efecto significativo, aunque parcial. Por tanto, deberemos discutir con la paciente los beneficios y efectos adversos del tratamiento preventivo, para así tomar una decisión.

Resolución del dilema clínico

Habiendo realizado la lectura crítica de la RS descrita podemos decir que, pese a que la búsqueda de artículos tuvo limitaciones (no incluyó literatura gris), que solo un tercio de los estudios incluidos era de alta calidad y que algunos de los resultados que informa tienen alto nivel de heterogeneidad, los resultados tienen una validez aceptable y son aplicables a nuestra paciente.

Respecto a los resultados propiamente dichos, topiramato disminuye la frecuencia de crisis migrañosas en 1-2 por mes y es superior a placebo. Por ello, en el caso clínico enunciado se justifica su utilización, dada la alta frecuencia de crisis migrañosas de la paciente. Sin embargo, dado que tiene un aumento del riesgo de eventos adversos tales como mareos, sequedad de mucosas, fatiga, náuseas, vómitos y parestesias, los cuales se traducen en posibilidad de abandono del tratamiento, el inicio del fármaco debe ser discutido con la paciente.

Conclusiones

Las revisiones sistemáticas resumen la investigación en relación a una pregunta clínica concreta y lo hacen siguiendo una metodología ordenada y reproducible. Son más representativas del cuerpo total de evidencia que los estudios individuales y facilitan nuestro conocimiento de la mejor evidencia disponible, haciéndolo más eficiente. Generalmente se acompañan de un metaanálisis (agrupación estadística de los resultados de diferentes estudios), que proporciona la mejor estimación del efecto de una intervención. Es por ello que se consideran la evidencia de mejor jerarquía. Sin embargo, su lectura debe ser crítica, siguiendo una serie de pasos, que parten con la evaluación de la validez del proceso, seguida del análisis en profundidad de los resultados y de su aplicabilidad al tratamiento de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Murad MH, Jaeschke R, Devereaux PJ, et al. The Process of a systematic review and meta-analysis. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook DJ, eds. *User's Guides to the Medical Literature: A manual for evidence-based clinical practice*. Third ed: JAMA Network; 2015:459-69.
2. Letelier S LM, Manríquez M JJ, Rada G G. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? *Rev Med Chil* 2005;133:246-9.
3. Ferreira Gonzalez I, Urrutia G, Alonso-Cuello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:688-96.
4. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol* 2019;70:747-70.
5. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733.
6. Nueva Canasta Escencial de Medicamentos, CENABAST. 2019. (Accessed october, 25, 2019, at <https://www.cenabast.cl/conoce-los-productos-de-la-nueva-canasta-esencial-de-medicamentos-cem-2019/>.)
7. Mlinarić A, Horvat M, Šupak Smolčić V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochemia medica* 2017;27:030201-.
8. Alderson P, Green S, Higgins J. Assessment of Study Quality. In: Alderson P, Green S, Higgins J, eds. *Cochrane Reviewers' Handbook* 422: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
10. Catala-Lopez F, Tobias A, Roque M. [Basic concepts for network meta-analysis]. *Aten Primaria* 2014;46:573-81.
11. Zárate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chil* 2010;138:93-7.

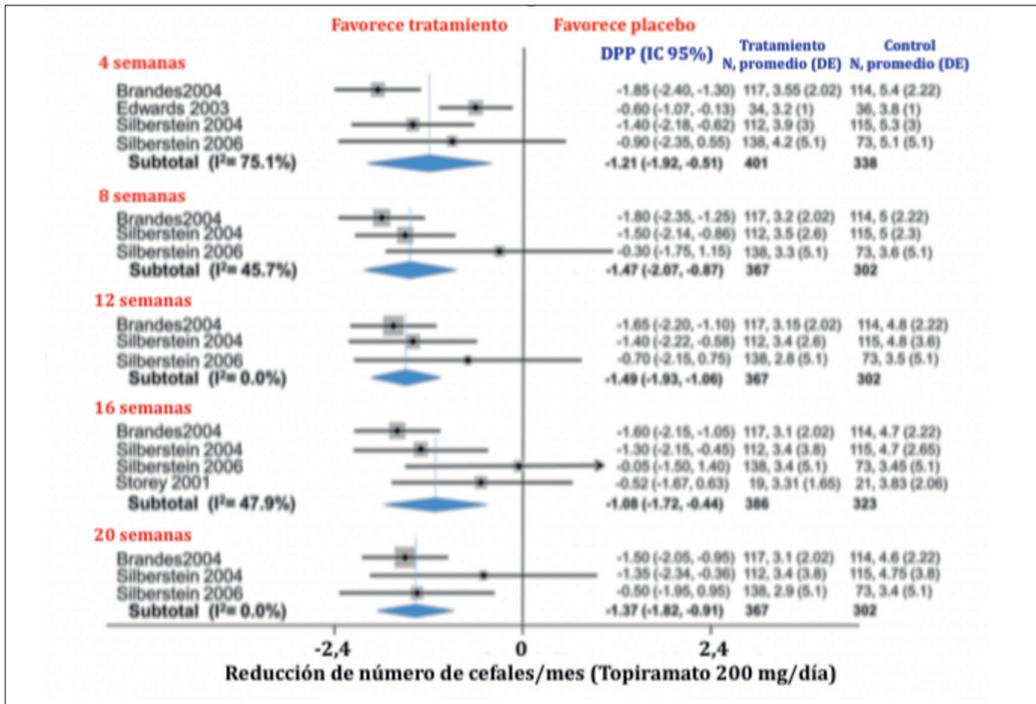


Figura 1. Topiramato versus placebo para la profilaxis de cefalea migrañosa episódica (modificado de Jackson et al.⁵)

DPP: diferencia promedio ponderada; **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%; **DE:** diferencia estándar.

1. ¿Son los resultados válidos?
 - 1.1. ¿La revisión sistemática se enfoca explícitamente en una pregunta clínica sensible?
 - 1.2. ¿Fueron apropiados los criterios para seleccionar los artículos a incluir?
 - 1.3. ¿Fue exhaustiva la búsqueda de estudios relevantes?
 - 1.4. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios primarios?
 - 1.5. ¿Es reproducible la selección y evaluación de los estudios?
 - 1.6. Si se han combinado los resultados de la revisión ¿era razonable hacerlo?
 - 1.7. ¿Se abordaron posibles explicaciones de las diferencias de resultados inter-estudios?
2. ¿Cuáles son los resultados?
 - 2.1. ¿Cuál es el resultado final de la revisión sistemática?
 - 2.2. ¿Cuán precisos son los resultados?
3. ¿Me ayudarán los resultados al cuidado de mis pacientes?
 - 3.1. ¿Se pueden aplicar los resultados a mi medio?
 - 3.2. ¿Se han considerado todos los resultados importantes?
 - 3.3. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los riesgos y costos?

Tabla 1. Criterios para la lectura crítica de una revisión sistemática

Tiempo seguimiento (semanas)	Dosis de topiramato	Diferencia promedio ponderada: cefaleas/mes (IC 95%)	Heterogeneidad (I ²)
4	50 mg/día	-1,4 (-2,2 a -0,5)	43,0%
4	100 mg/día	-0,89 (-1,3 a -0,48)	0%
4	200 mg/día	-0,91 (-1,3 a -0,48)	75,1%
8	50 mg/día	-2,3 (-4,4 a -0,23)	92,2%
8	100 mg/día	-1,3 (-2,2 a -0,43)	70,5%
8	200 mg/día	-1,5 (-2,1 a -0,87)	45,7%

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

(*) Esta tabla es a modo de ejemplo, por lo que se presentan sólo datos hasta la semana 8 de seguimiento.

Tabla 2. Eficacia de topiramato versus placebo medida en resultados continuos (número de cefaleas/mes), según tiempo de seguimiento(*) y dosis.

Tiempo seguimiento (semanas)	RR combinado (IC 95%)	Heterogeneidad (I ²)
4	2,4 (1,3 – 4,2)	21,0%
16	1,9 (1,4 – 2,5)	52,9%
26	1,8 (1,5 – 2,2)	0,0%

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 3. Eficacia de topiramato versus placebo para reducir >50% el número de crisis de migraña mensuales.