

Reacciones Anafilácticas

Bifásicas

Alberto García de la Fuente
R1 de Alergología
Hospital Gregorio Marañón

1. Reacciones Anafilácticas Bifásicas

Índice

1. Definición de Anafilaxia y principales causas
 2. Definición de Reacción Anafiláctica Bifásica
 3. Tipo de Estudio y Diseño
 4. Métodos
 5. Resultados
 6. Discusión
 7. Bibliografía
-

1. Reacciones Anafilácticas Bifásicas

Anafilaxia^{2,3}: La EAACI define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida. Debe cumplir al menos un criterio:

1) Síndrome de inicio agudo que afecta la piel y/o mucosas, junto con al menos uno de los siguientes:

- Compromiso Respiratorio.
- Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica.

2) Aparición rápida de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición aun alérgeno potencial para el paciente:

- Compromiso respiratorio.
- Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica.
- Afectación de piel y/o mucosas.
- Síntomas Gastrointestinales persistentes

3) Disminución de la TA en minutos/horas tras la exposición a un alérgeno conocido para el paciente:

- TA baja o descenso superior al 30% de la TAS

National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis

2. Victoria Cardona, Nieves Cabañes, Tomás Chivato, Belén De la Hoz, Montserrat Fernández Rivas, Iker Gangoiti Goikoetxea et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016.

3. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

1. Reacciones Anafilácticas Bifásicas

Causas de anafilaxia	
Medicamentos y medios diagnósticos	30,95-62%
Alimentos	22,6-34,23%
Picaduras de insectos	8,6-13,9%
Factores físicos	3,4-4%
Otros (incluye látex)	7,26%
Idiopática	3,4-21,73%

Reacción Anafiláctica Bifásica^{2,4}: Reaparición de los síntomas, sin re-exposición al antígeno desencadenante, generalmente graves y resistentes al tratamiento.

- Aparición entre las 4-12 horas del inicio de los primeros síntomas
- Mayor gravedad
- Clásicamente prevalencia del 20%, estudios más reciente → 4,6%

2. Victoria Cardona, Nieves Cabañes, Tomás Chivato, Belén De la Hoz, Montserrat Fernández Rivas, Iker Gangoiti Goikoetxea et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016.

4. Antonio Peláez Hernández, Ignacio J. Dávila González. Tratado de Alergología. 1 edición. 2007

2. Características del Metaanálisis

A) Estudio

Estudio: *Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis*¹

Publicado en: Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015-05-01 (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology)

B) Diseño:

Búsquedas bibliográficas en:	Ovid MEDLINE (1946 hasta Enero 2014) Ovid EMBASE (1988 hasta Enero 2014) Web of Science (desde creación hasta Enero 2014) Scopus (desde creación hasta Enero 2014)
Definición de Reacción Anafiláctica Bifásica:	Recurrencia en < 72 horas de síntomas tras una anafilaxia.
Estudios incluidos:	Estudios de cohortes y series de casos (≥ 2 casos de reacciones anafilácticas bifásicas)
Análisis de heterogeneidad	Índice I ²
Selección de estudios	Criterios de Inclusión y Exclusión

1. Sangil Lee MD, M. Fernanda Bellolio MD, MS, Erik P. Hess MD, MSc, Patricia Erwin MLS, Mohammad Hassan Murad MD, MPH y Ronna L. Campbell MD, PhD. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2015-05-01, Volúmen 3, Número 3, Páginas 408-416.e2.

3. Métodos

A) Criterios de Inclusión y Exclusión

<u>Criterios de Inclusión:</u>	Estudios humanos de reacciones anafilácticas bifásicas en: Series de casos, Estudios de cohortes y Ensayos clínicos.
<u>Criterios de Exclusión:</u>	Estudios que no describieran reacciones anafilácticas bifásicas, series de casos con < 2 reacciones bifásicas o estudios de cohortes que no incluyeran reacciones bifásicas Se excluyeron: Revisiones de artículos y Guías de Práctica clínica

B) Selección de los Estudios

- Búsqueda bibliográfica en: Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Web of Science, Scopus hasta 2014.
- Revisión de la bibliografía de los estudios para identificar posibles estudios relevantes no publicados.
- Dos revisores seleccionaron los artículos según los Criterios de Inclusión y Exclusión.
- Un tercer revisor resolvía desacuerdos entre los dos primeros revisores.
- Se utilizó el Índice Kappa de Cohen para determinar el acuerdo entre los observadores con Intervalos de Confianza del 95%.
- Análisis de calidad: mediante la Escala de Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁵.
- Se contactó por carta o e-mail (MEDLINE) con los autores de estudios en los que faltara información o no estuviera clara.

5. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle–Ottawa Scale and the RTI item bank. Andrea V Margulis, Manel Pladevall, Nuria Riera-Guardia, Cristina Varas-Lorenzo, Lorna Hazell, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan and Susana Perez-Gutthann. Clin Epidemiol. 2014; 6: 359–368.

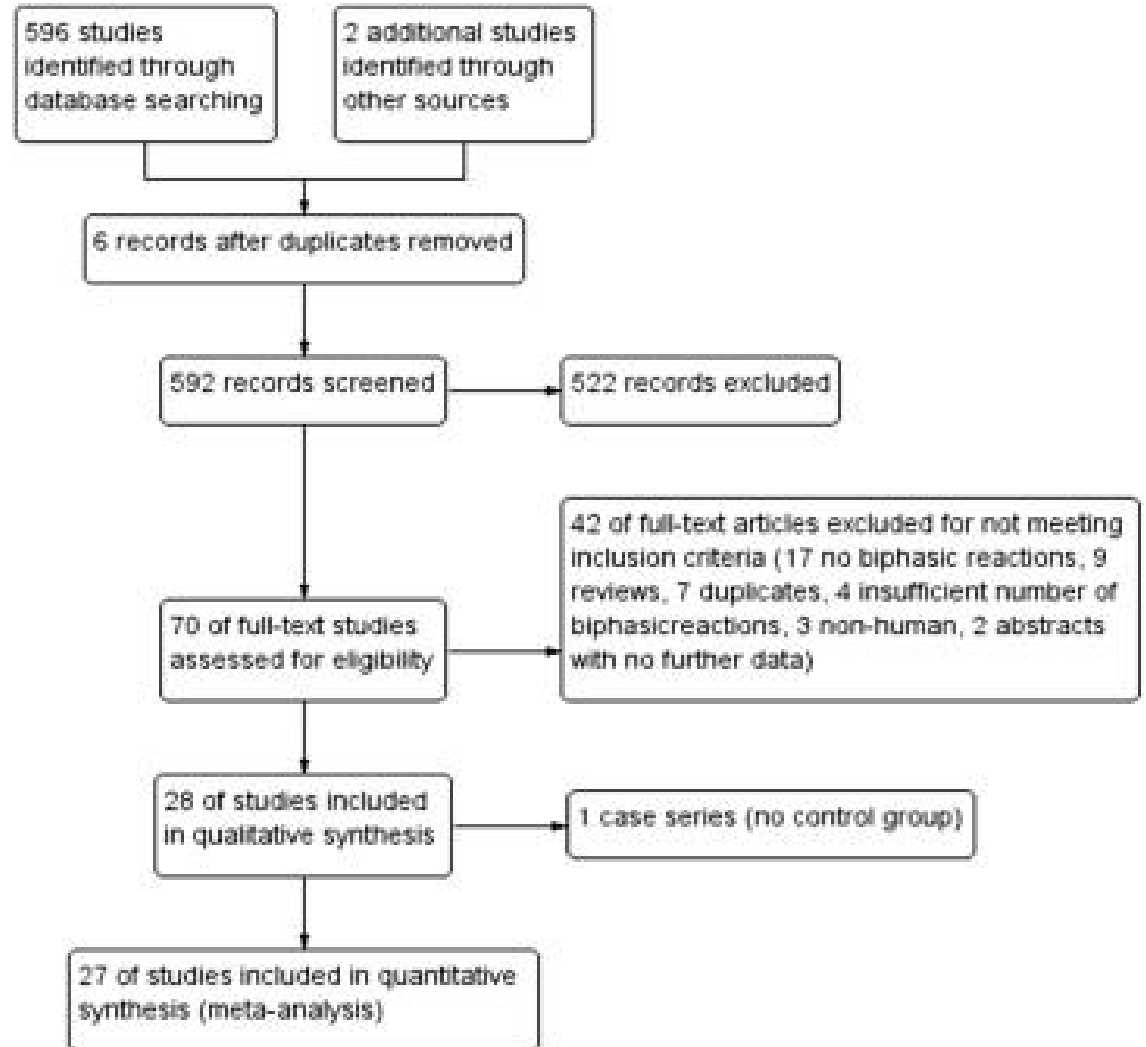
3. Métodos y Resultados

C) Análisis Estadístico

- Para evaluar la robustez del Metaanálisis se llevó a cabo un análisis de Sensibilidad.
- Se usó un modelo de efectos aleatorios y un modelo de efectos fijo para los cálculos de la OR y de la Razón de verosimilitud.
- Heterogeneidad evaluada mediante el Índice I^2

D) Proceso de Selección

- 2 estudios identificados por revisión de bibliografía
- 6 duplicados
- 522 no fueron relevantes para la patología estudiada
- Acuerdo interobservador: Índice Kappa de 0.79 (IC 95% 0.65 to 0.94).
- 8 discrepancias entre los 2 primeros revisores resueltas con un tercer revisor.



4. Resultados

Estudio	Características del estudio/Poblacion	Tipo de estudio	Pacientes (n)	Edad por años - Media (DS) - Mediana (RIQ)	Sexo femenino, N (%)	Reacciones bifásicas (n) (%)	Tiempo (horas) hasta RAB, mediana/ media (rango)
Lee et al, 2014	Urgencias	Cohortes	541	35/NR (IQR 18-52)	320 (59)	21 (3.9)	7.0/NR (1-72)
Veizer et al, 2013	Alergia Pediátrica	Cohortes	96	7.2/NR (SD 5.2)	35 (36.5)	5 (5.2)	2.5/4.4 (0.5-9)
Nagano et al, 2013	Urg. Pediátrica	Cohortes	345	3.0/NR Rango 0.3-51	129 (37.4)	8 (2.3)	1.5/13.3 (3-28)
Liew et al, 2013	Alergia/ Urg. Pediátrica	Cohortes	98			4 (4.1)	
Lee et al, 2013	Inmunoterapia Ped.	Cohortes	310	5 (SD 3)/NR	106 (34.2)	6 (1.9)	4.5/7.0 (2-18)
Inoue et al, 2013	Urg. Pediátrica	Cohortes	61	4.7 (SD 3.3)/NR	21 (34.4)	2 (3.3)	15/15 (12-18)
Grunau et al, 2013	Urgencias	Cohortes	496	NR/38 (IQR 27-51)	264 (53.2)	2 (0.4)	1.75/1.75 (0.2-3.3)
Brown et al, 2013	Urgencias	Cohortes	315			2 (0.6)	5.5/5.5 (1.8-9.1)
Orhan et al, 2011	Pediatría	Cohortes	137	7.7 (SD 4.2)/NR	49 (35.8)	7 (5.1)	3/3.3 (1.5-6)
Lertnawapan and Maek-a-nantawat 2011	Urgencias	Cohortes	208	NR/20.7	98 (47.1)	13 (6.3)	NR/7.8 (2-13)
Calvani et al, 2011	Alergia Pediátrica	Cohortes	163	NR/4 Rango 0-18	52 (31.9)	3 (1.8)	
Confino-Cohen et al, 2010	Inmunoterapia	Cohortes	76	29.1/NR Rango 11-56		11 (14.5)	
Scranton et al, 2009	Inmunoterapia	Cohortes	60	33 (SD 16)/NR	41 (68.3)	14 (23.3)	5/7.2 (2-24)

RAB: Reacción Anafiláctica Bifásica

4. Resultados

Estudio	Características del estudio	Tipo de estudio	Pacientes (n)	Edad por años - Media (DS) - Mediana (RIQ)	Sexo femenino, N (%)	Reacciones bifásicas (n) (%)	Tiempo (horas) hasta RAB, mediana/ media (rango)
Mehr et al, 2009	Urg. Pediátrica	Cohortes	107	2.5/NR Rango 0.2-8.8	42 (40.4)	12 (11.2)	8.8/(1.3-20.5)/NR
Jarvinen et al, 2009	Inmunoterapia Ped.	Cohortes	50			1 (2)	
Yang et al, 2008	Urg. / Hospitalizados	Cohortes	138	39.6 (SD 16.8)/NR	64 (46.4)	3 (2.2)	
Jirapongsananuruk et al, 2007	Hospitalizados	Cohortes	101	23.7 (SD 21.8)/NR	48 (47.5)	5 (5)	
Ellis and Day, 2007	Urg. / Hospitalizados	Cohortes	103	33/NR Rango 0.9-79	48 (46.6)	20 (19.4)	NR/10 (2-38)
Poachanukoon and P, 2006	Urgencias	Cohortes	64	NR/26 Rango 0.1-65	30 (46.9)	8 (12.5)	
Smit et al, 2005	Urgencias	Cohortes	282	NR/28 (IQR 19-43) Rango 1-91	115 (40.8)	15 (5.3)	NR/8.2 (SD 5.5)
Cianferoni et al, 2001	Urgencias	Cohortes	107	42 (SD 18)/NR	48 (44.9)	2 (1.9)	
Lee and Greenes, 2000	Pediatría Hosp.	Cohortes	106	8/NR Rango 0.5-21		6 (5.7)	7/10 (1.3-28.4)
Brazil and MacNamara, 1998	Urgencias	Cohortes	34	Rango 16-81	15 (44.1)	6 (17.6)	15.4/16.3 (4.5-29.5)
Brady et al, 1997	Urgencias	Cohortes	67	30.2/NR	33 (49.3)	2 (3)	33/33 (26-40)
Douglas et al, 1994	Hospitalizados	Cohortes	59	Rango 0.5-81	17 (28.8)	4 (6.8)	24/30 (1-72)
Sampson et al, 1992	Hospitalizados	Case series	13	NR/13 12 (SD 4.1)/NR Rango 8-17	10 (76.9)	3 (23)	
Stark and S, 1986	NR	Cohortes	25	NR/38 41/NR Rango 17-71	18 (72)	5 (20)	4/4.3 (1-8)
Popa and Lerner, 1984	NR	Serie de casos	3	NR/47 40/NR Rango 22-52	0	3 (100)	3.5/3.5 (3-4)

4. Resultados

1) Resultados

- Estudios: 26 estudios de cohortes y 2 series de casos
- Población:
 - 10 estudios incluían exclusivamente pacientes pediátricos
 - 14 estudios con adultos o sin restricción de edad

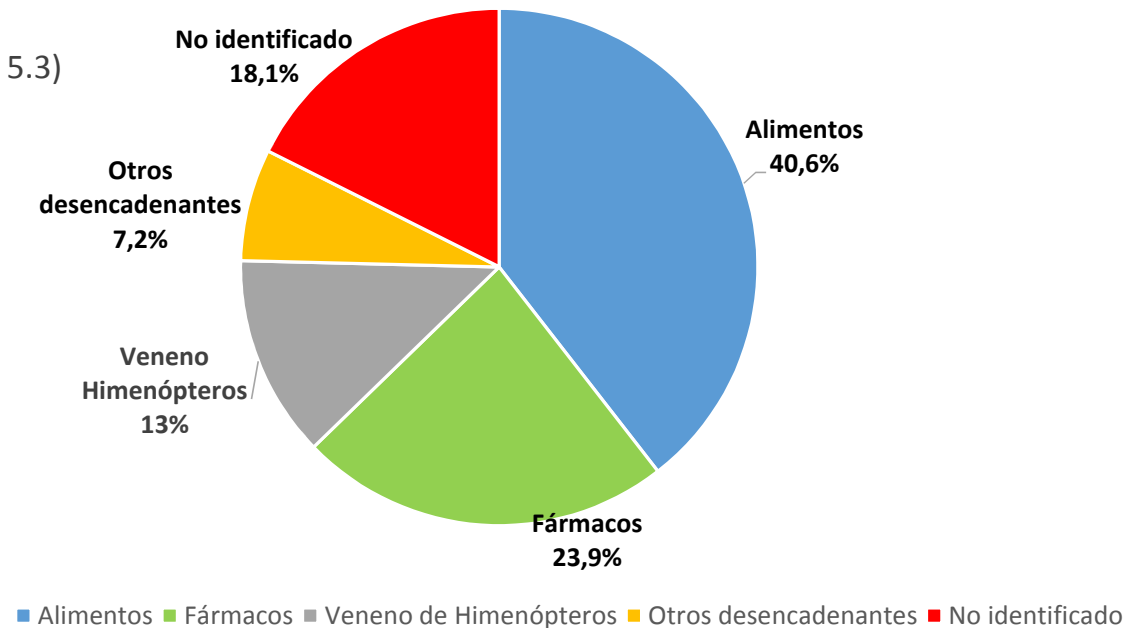
2) Reacciones Anafilácticas Bifásicas:

- 4162 pacientes con Anafilaxia → 190 R. A. Bifásicas, un 4.6% IC 95% (4.0 - 5.3)
- Tiempo hasta instauración de Reacción Bifásica:
 - Mediana: 11 horas
 - Rango: 0,2 – 72 horas
- 6,7% de pacientes requirieron ingreso en UCI (5 estudios)

3) Desencadenantes

- Alimentos: 56 (40,6%)
- Fármacos: 33 (23,9%)
- Veneno de himenópteros: 18 (13%)
- Otros desencadenantes: 10 (7,2%)
- No identificado: 25 (18,1%)

Desencadenantes R.A.Bifásica



4. Resultados

Factores de Riesgo para Reacciones Anafilácticas Bifásicas:

Subgrupo	Estudios	Participantes	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Estimación del efecto (OR, IC 95%)
Alimento desencadenante	16	2667	0.34 [0.25, 0.43]	0.54 [0.52, 0.56]	0.62 [0.40, 0.94]
Fármaco desencadenante	16	2567	0.25 [0.18, 0.34]	0.76 [0.74, 0.78]	1.20 [0.75, 1.92]
Veneno himenópteros desencadenante	13	2226	0.16 [0.09, 0.24]	0.89 [0.87, 0.90]	1.11 [0.61, 2.03]
Desencadenante desconocido	16	2670	0.20 [0.14, 0.29]	0.85 [0.84, 0.87]	1.72 [1.00, 2.95]

- **Alimentos:** El alimento como desencadenante se asocia de forma negativa con padecer una Reacción Anafiláctica Bifásica (OR 0.62, IC 95%: 0.4-0.94, $I^2 = 0\%$). Esto se cumple también, según el Análisis de Sensibilidad, en estudios con población pediátrica.
 - **Desencadenante desconocido:** se asoció de forma positiva padecer una Reacción Anafiláctica Bifásica (OR 1.72, IC 95%: 1.0-2.95, $I^2 = 61\%$). También se cumple en la población pediátrica tras el Análisis de Sensibilidad.
-

4. Resultados

Factores de Riesgo para Reacciones Anafilácticas Bifásicas:

Subgrupo	Estudios	Participantes	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Estimación del efecto (OR, IC 95%)
Síntoma Inicial: sibilancias	11	1982	0.27 [0.18, 0.38]	0.69 [0.67, 0.71]	0.83 [0.51, 1.36]
Síntoma inicial: disnea	11	1921	0.50 [0.39, 0.62]	0.42 [0.40, 0.44]	0.91 [0.56, 1.49]
Síntoma inicial: hipotensión	12	1987	0.32 [0.22, 0.45]	0.84 [0.82, 0.85]	<u>2.18 [1.14, 4.15]</u>
Síntoma inicial: angioedema	10	1994	0.46 [0.35, 0.57]	0.51 [0.49, 0.53]	0.79 [0.46, 1.33]
Síntoma inicial: diarrea	6	1217	0.11 [0.04, 0.23]	0.94 [0.92, 0.95]	2.53 [0.80, 7.97]
Síntoma inicial: rash/ urticaria	11	2030	0.70 [0.59, 0.79]	0.31 [0.29, 0.33]	1.35 [0.82, 2.23]

Hipotensión: Se asoció de forma positiva a padecer una Reacción Anafiláctica Bifásica (OR 2.18, 95% CI: 1.14 to 4.15, I² = 79%) y permaneció significativa tras el Análisis de Sensibilidad en la población pediátrica.

4. Resultados

Factores de Riesgo para Reacciones Anafilácticas Bifásicas:

Subgrupo	Estudios	Participantes	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Estimación del efecto (OR, IC 95%)
Reacción Anafiláctica previa	2	637	0.35 [0.17, 0.56]	0.77 [0.73, 0.80]	1.85 [0.74, 4.64]
Asma	9	1673	0.29 [0.20, 0.39]	0.76 [0.73, 0.78]	1.12 [0.69, 1.80]
Tratamiento con Epinefrina	16	2758	0.61 [0.53, 0.70]	0.34 [0.33, 0.36]	0.91 [0.60, 1.40]
Tratamiento con Corticoides	17	3134	0.80 [0.72, 0.86]	0.44 [0.42, 0.45]	1.52 [0.96, 2.43]

- No se encontró relación con el Tratamiento con Epinefrina (OR 0.91, IC 95%: 0.6 to 1.4, $I^2 = 0$) ni Corticoides (OR 1.52, IC 95%: 0.96 to 2.43, $I^2 = 65\%$). Los resultados no se modificaron con el Análisis de Sensibilidad.
 - El resto de factores de riesgo estudiados no mostraron una relación estadísticamente significativa con las Reacciones Anafilácticas Bifásicas.
-

5. Discusión

Principales hallazgos del Metaanálisis:

1. De 4162 pacientes con reacciones anafilácticas, 190 (**4,6%**), presentaron una Reacción Anafiláctica Bifásica
2. Mediana de tiempo desde resolución de síntomas iniciales hasta aparición de la reacción bifásica fue de **11 horas**, con un rango de 0,2-72 horas.
3. El desencadenante más frecuente fueron los alimentos
4. El riesgo de reacción bifásica era mayor si el desencadenante era un Desencadenante desconocido (OR 1.72) o si el síntoma inicial de la anafilaxia había sido la Hipotensión (OR 2.18).
5. El riesgo de reacción bifásica era menor si el desencadenante eran los Alimentos (OR 0.62)

Puntos fuertes	Principales Limitaciones
Mayor n de todos los estudios realizados hasta la fecha sobre reacciones anafilácticas bifásicas	Estudios que no mostraron reacciones bifásicas y pequeño número de RAB por estudio pueden conducir a sesgos
Se llevaron a cabo Análisis de sensibilidad	Definición no homogénea y clara de RAB en los distintos estudios
Estudios de distintos lugares geográficos	Relevancia clínica de las RAB

5. Discusión

Comparación con estudios ya publicados

1. **Tiempo de observación:** el estudio muestra una mediana de tiempo hasta que aparezca la RAB de >6 horas, similar a los hallazgos de otros estudios y lo recomendado por las Guías Americanas.

- Algunos estudios optan por observación durante 24 horas y las Guías Europeas recomiendan 24h si Hipotensión.
- Estudio: Rohacek et al⁶ demostró que no variaban los resultados entre observación durante un period <8 horas o un periodo >8 horas.

2. **Admisión en UCI/gravedad:** pocos pacientes precisaron ingreso en UCI, comparados con los que requirieron ingreso en UCI con la reacción primaria, hallazgo similar al de otros estudios.

Sin embargo, Sampson et al⁷ describen una serie de casos en los que aparecen reacciones anafilácticas bifásicas muy graves o mortales.

- Necesario un estudio prospectivo en el que se observe el periodo inicial tras la anafilaxia.

3. **Alimento como desencadenante:** otros estudios muestran resultados similares en este aspecto.

6. Rohacek M., Edenhofer H., Bircher A., and Bingisser R.: Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. Allergy 2014; 69: pp. 791-797

7. Sampson H.A., Mendelson L., and Rosen J.P.: Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. New Engl J Med 1992; 327: pp. 380-384

5. Discusión

Comparación con estudios ya publicados

4. Desencadenante desconocido: Es posible la re-exposición al desencadenante si este no se conoce, lo que va en contra de la definición de R.A. Bifásica. Mayor riesgo en cuanto a manejo clínico.

5. Hipotensión como síntoma inicial: es un factor de riesgo para el desarrollo de una R.A.B, hallazgo similar al de otros estudios. Guías Europeas recomiendan mayor vigilancia y estrecha observación.

6. Tratamiento de la primera reacción: otros estudios sí que parecen encontrar relación entre el uso de Epinefrina y Corticoides y la disminución de forma significativa de R.A.B:

- Ellis et al⁸: mayor incidencia de R.A.B en niños que recibieron menor dosis de epinefrina (P=.048) y una menor dosis de corticoides (P=.06).

8. Ellis A.K., and Day J.H.: Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: pp. 64-69

6. Bibliografía

1. Sangil Lee MD, M. Fernanda Bellolio MD, MS, Erik P. Hess MD, MSc, Patricia Erwin MLS, Mohammad Hassan Murad MD, MPH y Ronna L. Campbell MD, PhD. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2015-05-01, Volúmen 3, Número 3, Páginas 408-416.e2. Disponible en: <http://clinicalkey-es.bvcscm.csinet.es/#!/content/journal/1-s2.0-S221321981400645X>
 2. Victoria Cardona, Nieves Cabañes, Tomás Chivato, Belén De la Hoz, Montserrat Fernández Rivas, Iker Gangoiti Goikoetxea et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016. Disponible en: http://www.semg.es/images/stories/recursos/2016/documentos/Guia_Anafilaxia.pdf
 3. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Disponible en: <http://www.eaaci.org/attachments/Anaphylaxis%20guidelines%20Draft%204.5%202013%2006%20.pdf>
 4. Antonio Peláez Hernández, Ignacio J. Dávila González. Tratado de Alergología. 1 edición. 2007
 5. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle–Ottawa Scale and the RTI item bank. Andrea V Margulis, Manel Pladevall, Nuria Riera-Guardia, Cristina Varas-Lorenzo, Lorna Hazell, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan and Susana Perez-Gutthann. Clin Epidemiol. 2014; 6: 359–368. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199858/>
-

6. Bibliografía

6. Rohacek M., Edenhofer H., Bircher A., and Bingisser R.: Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. Allergy 2014; 69: pp. 791-797. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725226>

7. Sampson H.A., Mendelson L., and Rosen J.P.: Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. New Engl J Med 1992; 327: pp. 380-384. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199208063270603#t=article>

8. Ellis A.K., and Day J.H.: Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: pp. 64-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225722>

9. Sangil Lee MD, MS, Alexa Peterson BA, Christine M. Lohse MS, Erik P. Hess MD, MSc y Ronna L. Campbell MD, PhD. Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2017-09-01, Volúmen 5, Número 5, Páginas 1295-1301. Disponible en: <http://clinicalkey-es.bvcscm.csinet.es/#!/content/journal/1-s2.0-S2213219817305457?scrollTo=%23bib4>

3. Métodos

Análisis de Sensibilidad:

Después de realizar un metaanálisis, es recomendable estudiar la influencia de cada uno de los estudios en los resultados obtenidos. El análisis de sensibilidad consiste en replicar los resultados del metaanálisis excluyendo en cada paso uno de los estudios incluidos en la revisión. Si los resultados así obtenidos son similares, tanto en dirección como en magnitud del efecto y significación estadística indica que el análisis es robusto. Este mismo proceso podría repetirse eliminando a un mismo tiempo varios estudios (por ejemplo, aquellos de peor calidad metodológica, los no publicados, etc.) para determinar su posible influencia en los resultados.

Junto con el análisis de sensibilidad, una vez obtenidos los resultados del metaanálisis se debe analizar la existencia de un posible sesgo de selección que pudiese poner en entredicho los resultados alcanzados. Entre los métodos más utilizados para evaluar la existencia de este tipo de sesgos el más popular es el gráfico de embudo ("funnel plot"), el cual se basa en representar el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado. Lo normal sería que todos los estudios detectasen un efecto de magnitud similar, en torno a una línea horizontal, con mayor dispersión cuanto menor fuese el tamaño muestral. De esta forma, los puntos tenderían a distribuirse en forma de un embudo invertido. Si, por el contrario, existiese un sesgo de publicación, de los estudios de menor tamaño muestral solo se publicarían aquellos que encontrasen diferencias significativas entre los grupos, de forma que la nube de puntos aparecería deformada en uno de sus extremos. Existen otras técnicas estadísticas como la prueba de Begg o de Egger, implementadas en la mayoría de los programas para la realización de metaanálisis, que permiten evaluar de una manera más objetiva la existencia de un posible sesgo de publicación.

Conocido también en español como razón de verosimilitud, el likelihood ratio se define como la razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad en cuestión versus la posibilidad de ese resultado en pacientes sin la patología
