

META-ANÁLISIS

INDICE

META-ANÁLISIS.....	3
CONCEPTOS GENERALES.....	3
1. META-ANÁLISIS EN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2. LIMITACIONES METODOLÓGICAS DEL META-ANÁLISIS.....	4
3. ETAPAS DE UN META-ANÁLISIS.....	5
a) Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar.....	5
b) Cuantificación de los efectos.....	6
c) Búsqueda de la información.....	7
d) Localización de los estudios de investigación.....	7
e) Criterios de inclusión/exclusión de los estudios.....	8
f) Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.....	8
g) Análisis de la heterogeneidad.....	9
h) Combinación de resultados.....	12
i) Identificación del sesgo de publicación.....	14
j) Análisis de sensibilidad.....	17
4. META-ANÁLISIS ACUMULADO.....	18
5. PAPEL DEL META-ANÁLISIS Y CONTROVERSIAS EN TORNO A SU APLICACIÓN..	21
RECOMENDACIONES.....	22
META-ANÁLISIS CON EPIDAT 3.1.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	29

META-ANÁLISIS

CONCEPTOS GENERALES

1. META-ANÁLISIS EN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

El número de publicaciones científicas ha experimentado en los últimos años un crecimiento tan notable que sobrepasa la capacidad de los sistemas de control de calidad científicos y, probablemente, la de los especialistas para valorar, interpretar y asumir críticamente sus resultados. Ante la enorme cantidad de artículos originales, y dado que la evidencia científica no es fruto del resultado de un único esfuerzo investigativo sino de la integración y la replicación de los resultados de distintos estudios, surge la necesidad de realizar revisiones críticas integradoras de la literatura médica. Muy raramente un único estudio ha contribuido de forma definitiva al avance del conocimiento biomédico. Contrariamente, es frecuente encontrar estudios con objetivos similares que presentan resultados poco homogéneos o, incluso, contradictorios. El análisis individualizado de cada uno de estos estudios y la síntesis de sus resultados pueden ser de gran utilidad no sólo en el marco teórico del conocimiento científico sino también en el de la práctica clínica y asistencial.

Las aproximaciones clásicas para resumir la evidencia incluyen revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y meta-análisis. En una revisión tradicional de la literatura clínica y epidemiológica, el experto decide cuales son los resultados más relevantes sobre un tema de interés y destaca sus hallazgos en términos de resultados, incidiendo en menor medida en los aspectos metodológicos. Entre las limitaciones de este tipo de revisiones se encuentra la posibilidad de incurrir en sesgos que provengan (a) de los estudios originales, (b) del investigador -causados por la inclusión subjetiva de los estudios-, (c) de la calidad deficiente de los estudios, o (d) de una interpretación errónea de la respuesta.

Estas limitaciones han provocado la aparición de revisiones sistemáticas para llevar a cabo una síntesis de la evidencia científica. A diferencia de las revisiones “narrativas”, las sistemáticas hacen explícitas todas y cada una de las decisiones que se toman en el proceso de revisión (criterios de selección de los artículos originales, métodos para combinar los resultados, etc.), sistematizan el proceso de examen con el objetivo de obtener revisiones más exhaustivas y reducen la posibilidad de sesgos en los resultados y en su interpretación^{1,2}. Las técnicas de meta-análisis utilizan todos los pasos de la revisión sistemática, pero incluyen además la combinación estadística de los resultados de estudios, con el objetivo de identificar patrones consistentes y las fuentes de variación entre estudios.

El término *meta-análisis* fue introducido por primera vez en 1976 dentro del campo de las ciencias de la educación³, para designar “todo análisis estadístico de un gran colección de resultados de la literatura individual, con el propósito de integrar los resultados”. Puesto que el método utiliza usualmente como “datos” los estadísticos resumen derivados de informes publicados de estudios individuales, es un *análisis de un análisis estadístico* (es decir, un meta-análisis).

Desde sus inicios en el ámbito de la Medicina, el meta-análisis se ha utilizado mayoritariamente para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Las revisiones puestas al día de

forma continuada, tales como las ofrecidas por la Cochrane Database of Systematic Reviews^{4,5} facilitan el llevar a cabo los meta-análisis en este tipo de estudios experimentales. Sin embargo, en los últimos años el número de meta-análisis publicados en investigación médica se ha incrementado de tal forma que sus aplicaciones ya no se reducen únicamente a los ensayos clínicos, sino que hoy en día es frecuente encontrar interesantes aplicaciones en estudios observacionales, de dosis-respuesta, o en estudios de evaluación de pruebas diagnósticas.

En general, puede decirse que los ensayos clínicos aleatorizados ofrecen una mayor evidencia útil que la que ofrecen los de cohorte, y éstos mejor que la que ofrecen los estudios de casos y controles⁶. Sin embargo, debido a que pocos ensayos clínicos permiten contrastes de hipótesis etiológicas (particularmente para condiciones crónicas), se hace necesaria la combinación de resultados que provengan también de estudios observacionales (cohorte o de casos y controles)⁷. Los meta-análisis de datos observacionales presentan, no obstante, retos particulares debido a los sesgos inherentes y a las diferencias entre los diseños de los estudios. Este tipo de comparaciones no aleatorizadas están sujetas al sesgo de selección y a otros tipos de confusión, y la combinación de varios estudios sujetos a un mismo sesgo refuerza su presencia⁸. Además, los estudios observacionales pueden perder algunas de las ventajas de los ensayos clínicos tales como una definición detallada de las intervenciones y de las poblaciones de partida. Más aun, los estudios observacionales pueden tener diferentes poblaciones expuestas y grupos controles, y/o pueden sufrir del error de la medida de las exposiciones. Puesto que tales factores pueden gravitar de manera diferente, una única medida resumen para el efecto de la exposición puede ser, hasta cierto punto, engañosa. A pesar de todo ello, una utilización importante del meta-análisis de estudios observacionales es el de servir de herramienta para entender y cuantificar las fuentes de heterogeneidad de los resultados entre estudios⁹.

No obstante el riesgo de que se les dé un uso inapropiado (en particular como análisis sintético de una asociación) e indiscriminado, las técnicas meta-analíticas se han convertido en instrumentos imprescindibles para la evaluación de la evidencia científica, lo cual ha permitido grandes avances en el conocimiento de la historia natural de numerosas patologías y de sus posibles tratamientos.

2. LIMITACIONES METODOLÓGICAS DEL META-ANÁLISIS

Los técnicas meta-analíticas presentan ciertas limitaciones propias de su metodología. Estas limitaciones deben conocerse y tenerse en cuenta a la hora de interpretar sus resultados. En primer lugar, el meta-análisis puede originar resultados distorsionados debido a posibles sesgos de selección y de publicación de los estudios. Por otro lado, la validez de los resultados y las conclusiones del meta-análisis dependen de la calidad de los estudios individuales de modo que la combinación de estudios sesgados puede potenciar aún más el sesgo. Por último, la interpretación del meta-análisis en caso de heterogeneidad o variabilidad entre los estudios es difícil y controvertida. La obligación de quienes utilizan el meta-análisis es conocer estas limitaciones, así como explicitarlas y discutir las en cada caso concreto.

Antes de comentar las etapas en el proceso de un meta-análisis, se describen brevemente algunos de sus principales problemas metodológicos.

Heterogeneidad entre estudios. Una primera crítica metodológica al meta-análisis consiste en intentar una combinación estadística de resultados que provienen de estudios que exhiben una

gran variabilidad (*heterogeneidad*) entre ellos¹⁰. Esta no es una dificultad exclusiva del meta-análisis, ya que es compartida por toda investigación clínica (especialmente los estudios multicéntricos), donde la amplia variedad de características inherentes a los sujetos de estudio hace necesario diseñar un protocolo uniforme, realizar un riguroso proceso de selección de los sujetos de estudio y posteriormente efectuar un análisis cuidadoso de la influencia sobre los resultados de los casos extremos. Esto se hace particularmente difícil al integrar evidencia derivada de numerosos estudios que fueron a su vez realizados en distintos contextos, con diseños variados, incluyendo sujetos diferentes en cuanto a características sociodemográficas o de gravedad de la enfermedad, comparando con grupos testigo diferentes. También podemos observar heterogeneidad midiendo resultados o efectos distintos; esto es, cuando los estimadores de efecto de los diferentes estudios individuales van en direcciones opuestas, o que un estudio no encuentre un efecto y otros encuentren un efecto de magnitud muy importante.

Sesgo de publicación. El sesgo de publicación, es decir, la publicación selectiva de estudios en base a sus hallazgos, representa un riesgo para la validez de cualquier meta-análisis.

Es bien sabido que muchos trabajos de investigación terminados no llegan a publicarse. Esto es más frecuente cuando el resultado del ensayo es "negativo", es decir, cuando no se demuestran diferencias significativas entre los grupos comparados o bien cuando es desfavorable a un nuevo fármaco. En estos casos, el investigador y el patrocinador del ensayo (generalmente una compañía farmacéutica) suelen tener menos interés en preparar un artículo para publicar. Por otra parte, los directores de revistas médicas tienen más tendencia a rechazar su publicación, porque los resultados "negativos" no suelen ser noticia. También se ha comprobado que los estudios en los que no se hallan diferencias significativas tardan más tiempo en ser publicados^{11,12}. Por estos motivos, los meta-análisis que sólo incluyen los trabajos publicados sobre la cuestión objeto de estudio tienden a dar un resultado sesgado. También puede ocurrir que un mismo estudio haya sido publicado más de una vez, en formas aparentemente diferentes; la publicación duplicada también puede introducir un sesgo, que favorece la tendencia de los resultados de los estudios que han sido objeto de publicación duplicada¹³⁻¹⁵. Además, se ha comprobado que en una proporción importante de meta-análisis se ignoran los trabajos publicados en idiomas distintos del inglés¹⁶, y se ha visto que la proporción de estudios "negativos" es mayor en otras lenguas¹⁷. Dada su naturaleza, es muy difícil impedir el sesgo de publicación, o por lo menos hacerse una idea de su magnitud¹⁸.

3. ETAPAS DE UN META-ANÁLISIS

Los meta-análisis deben considerarse como verdaderos proyectos de investigación en los que las unidades de observación son los estudios originales y que requieren una adecuada planificación, una considerable dedicación de recursos (especialmente humanos) y la elaboración de un protocolo en el que se detalle cada una de las etapas del proceso que se describen a continuación (ver Figura 1).

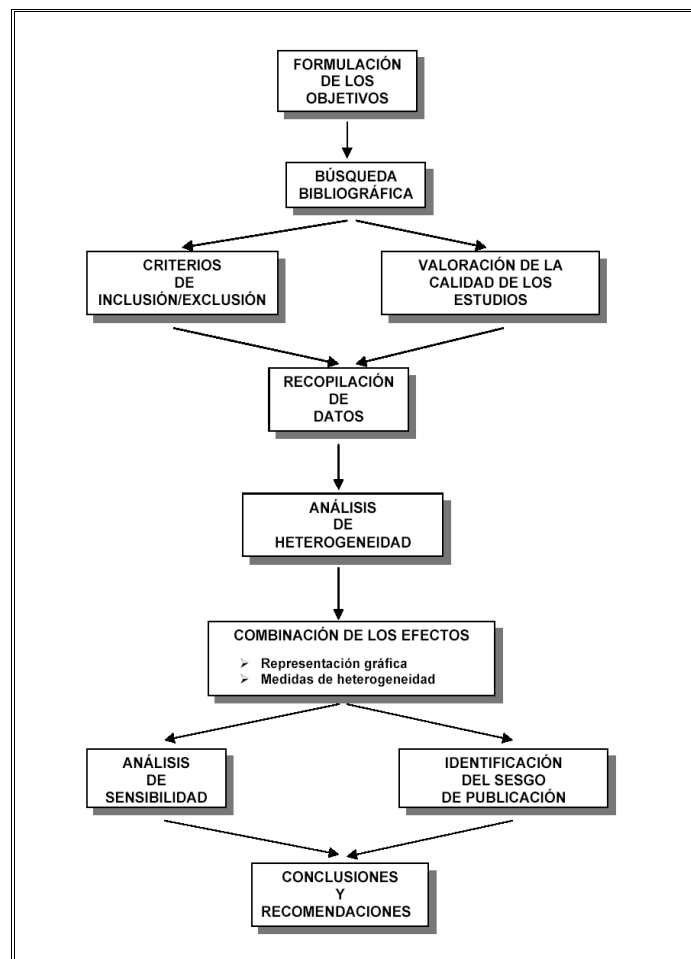
a) Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar

La formulación del problema es crucial en estudios clínicos y observacionales, definiendo de forma clara y precisa tanto la respuesta como los posibles factores de confusión. Las mejores preguntas son aquellas que se refieren a algún tema para el cual existe incertidumbre colectiva,

y cuya respuesta puede cambiar conductas futuras. Para formular correctamente una pregunta destinada a una revisión sistemática deben incluirse en la misma cuatro componentes: el tipo de sujeto o situación sanitaria o administrativa a estudiar, el tipo de estudio (terapéutico, diagnóstico, de riesgo, de pronóstico o preventivo), el tipo de control utilizado para la comparación y el resultado o efecto a considerar.

El investigador debe extraer de los trabajos datos consistentes y elegir las técnicas estadísticas más adecuadas para su análisis. De este modo, el protocolo de un meta-análisis debe incluir una breve reseña de los antecedentes del problema que se pretende abordar con la investigación, plantear claramente el problema científico, que a menudo se expresa en forma de preguntas e hipótesis, formular los objetivos y delimitar todas aquellas especificaciones sobre la recogida de la información y de datos, así como su análisis. Una correcta definición y delimitación de cada uno de estos aspectos facilitará enormemente las siguientes etapas del proceso.

Figura 1. Esquema general de las etapas de un meta-análisis.



b) Cuantificación de los efectos

Antes de realizar el meta-análisis, el investigador ha de establecer las medidas que se van a utilizar para describir y representar los efectos, y así poderlos agregar. Obviamente, estas

medidas van a depender tanto del tipo de respuesta (binaria/continua) como del diseño del estudio (experimental/observacional) utilizados en los estudios primarios.

Respuesta binaria. Este tipo de respuesta solamente presenta dos categorías de resultado (muerte/supervivencia, enfermos/sanos, etc.). En estudios con este tipo de respuesta, las medidas de efecto más comúnmente utilizadas son la tasa de riesgos (o riesgo relativo), la razón de ventajas (odds ratio), o la diferencia de riesgos.

Respuesta continua. En la literatura médica existen multitud de estudios en los cuales la variable respuesta está medida en escala continua (tensión sistólica, nivel de colesterol, etc.). Si las respuestas de todos los estudios están medidas en la misma escala, entonces la medida del efecto (o tamaño del efecto, *effect size*) será simplemente la diferencia entre las medias de los grupos. Si no fuese así, es decir, si los estudios miden la respuesta en diferente escala, habrá que considerar en su lugar una diferencia *estandarizada* de medias.

c) Búsqueda de la información

En general, de cada uno de los estudios que pueden intervenir en el meta-análisis, interesa extraer información referente a los siguientes aspectos:

- Las características de los estudios: tales como tipo de diseño, características de la muestra de estudio (edad, género, factores pronósticos, etc.), tipo de intervención (principio activo, pauta, dosis, etc.), medidas del resultado consideradas, tiempo de seguimiento y otras características que permitan valorar el grado de homogeneidad o heterogeneidad de los estudios que han de combinarse.
- La calidad metodológica de los estudios: existen distintos instrumentos que permiten valorar cualitativamente o cuantitativamente la posible existencia de sesgos y, por lo tanto, la llamada *validez interna* de los estudios originales.
- Los resultados de los estudios: medidas del efecto observadas (*odds ratio*, riesgo relativo, diferencia de riesgos, diferencia de medias, etc.) con sus indicadores de variabilidad (intervalos de confianza) y nivel de significación estadística.

d) Localización de los estudios de investigación

La validez de un meta-análisis depende, en buena medida, de la exhaustividad con que se identifican y localizan los trabajos originales.

Fuentes de información. Para la realización de búsquedas bibliográficas puede partirse de fuentes informales, fuentes primarias y fuentes secundarias.

- Las fuentes *informales* están constituidas por archivos personales, libros, artículos de revisión, contactos con expertos, trabajos en congresos, etc.
- Las fuentes *primarias* son las revistas conocidas relacionadas con el tema y la realización de revisiones ascendentes (a partir de las citas bibliográficas de los artículos que ya se tienen y, así, sucesivamente).
- Las fuentes *secundarias* las constituyen las bases de datos automatizadas, que son fundamentales para la realización de cualquier búsqueda bibliográfica, pero, a pesar de

su gran importancia no son perfectas porque sólo incluyen revistas dejando a un lado todo lo que se denomina "literatura gris" (tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes hechos para administraciones públicas, trabajos no publicados, etc.).

Bases de datos bibliográficas. Hay mucha literatura especializada en bases de datos bibliográficas y cómo acceder a ellas. Dickersin y cols¹⁹ han elaborado en 1994 un algoritmo para encontrar todos los artículos que se publican de ensayos clínicos, aunque por este método se obtienen muchos *falsos positivos*, lo que obliga a la revisión posterior de todo lo encontrado como única manera de excluir lo que no interesa.

Las bases automatizadas más importantes son MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH o Science Citation Index (base de citas útiles para aquellas no incluidas en MEDLINE) y las bases COCHRANE⁵, surgidas a partir de la colaboración Cochrane, formada por grupos de expertos que revisan temas concretos y lo envían al Centro de Baltimore, que ha elaborado un registro internacional de ensayos clínicos.

La recuperación de la bibliografía es una tarea larga y laboriosa. Requiere la recopilación de todos los trabajos localizados, lo cual puede ser más o menos complejo ya que los artículos pueden ser lenta pero eficazmente recuperados en bibliotecas nacionales, extranjeras o a través de peticiones al autor, pero la literatura *gris* suele ser más difícil de conseguir.

e) Criterios de inclusión/exclusión de los estudios

No todos los trabajos recuperados podrán incluirse en el meta-análisis. Habrá que establecer, pues, cuáles van a ser los requisitos que se van a exigir a un estudio para consentir su inclusión.

Como en cualquier estudio estadístico, el diseño muestral es un determinante de la utilidad y validez científica de los resultados. En un meta-análisis, las unidades muestrales son los resultados de estudios publicados o no publicados. Los criterios de inclusión/exclusión dan una "definición de caso" para los resultados que se van a utilizar en la síntesis.

En este paso de realización de un meta-análisis es donde puede incurrirse en el segundo de los sesgos importantes, el "sesgo de selección". Para disminuir el riesgo de cometerlo se ha de procurar que la revisión de los estudios la realicen varios evaluadores de forma ciega o enmascarada (sin conocer la revista, año de publicación, los autores, las instituciones, etc.) elaborando una lista de criterios de inclusión e exclusión, que serán siempre analizables objetivamente, y de carácter metodológico y no de resultados, de modo que se maximice su fiabilidad y precisión.

f) Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Es importante porque la validez de los resultados del meta-análisis es consecuencia de la calidad de los trabajos originales incluidos.

Hay muchas escalas para medir la calidad de estudios, que van asignando distintas puntuaciones a cada uno de ellos. Este proceso puede complicarse todo cuanto se quiera pero hay algunos aspectos básicos que hay que controlar a partir de la información metodológica obtenida: el diseño del estudio, la posibilidad de combinar los distintos trabajos, el control de sesgos (mediante determinación del tamaño muestral mínimo, la duración de seguimiento más

breve admitida, que la asignación sea realmente aleatoria o que se efectúe realmente doble ciego cuando sea necesario, etc.), y que el análisis estadístico de cada estudio se haya realizado correctamente.

Existen distintos instrumentos que permiten, a través de asignación de puntuaciones, valorar cualitativa y cuantitativamente la validez interna de los distintos estudios originales^{20,21}. La utilización más usual de las puntuaciones de calidad es la de asignar un mayor peso a unos estudios que a otros a la hora de combinarlos. Otro uso interesante de estas medidas sería la de realizar agrupaciones de estudios según su calidad, y así determinar si el grado de ésta se relaciona con las estimaciones de los efectos. Esta utilización es, sin embargo, un tema controvertido^{22,23}, pudiéndose encontrar ejemplos en la literatura en los cuales no se contempla dicha relación²⁴. De todas formas, algún aspecto *particular* de calidad (como por ejemplo, la adherencia al esquema de aleatorización en ensayos clínicos controlados), sí se ha mostrado asociado al tamaño del efecto²⁵.

g) Análisis de la heterogeneidad

Existen varios métodos estadísticos y gráficos para evaluar el grado de heterogeneidad que permiten valorar hasta qué punto los resultados que provienen de diferentes estudios pueden ser resumidos en una única medida.

En general, todas las pruebas estadísticas diseñadas para comprobar la existencia de heterogeneidad se basan en la hipótesis de que la variabilidad entre-estudios es nula. Una de las pruebas más convenientes para valorarla es la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird²⁶, preferida por cuestiones de validez y sencillez computacional²⁷. A pesar de sus ventajas, esta prueba estadística presenta baja potencia, debido principalmente a que el número de estudios primarios que se suelen considerar (i.e, el tamaño muestral efectivo) es en general pequeño (no sobrepasa en general el valor de 30 estudios). De ello se deduce que la falta de heterogeneidad estadística no se puede considerar como evidencia de homogeneidad, ya que pudieran no detectarse diferencias estadísticamente significativas incluso en meta-análisis con niveles moderados de heterogeneidad.

Debido a la poca potencia de las pruebas estadísticas existentes, éstas pueden complementarse con alguna representación gráfica que permita la inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios. Las representaciones más utilizadas son el gráfico de Galbraith²⁸, recomendado por ser aplicable a cualquier tipo de estudio (observacional y experimental) y el gráfico de L'Abbé²⁹, más restrictivo, aplicable únicamente a meta-análisis de ensayos clínicos.

El gráfico de Galbraith representa la precisión de cada estudio (el inverso del error estándar) frente al efecto estandarizado; asimismo, representa la línea de regresión ajustada a estos puntos y una banda de confianza. Los estudios que caen fuera de esta banda son los que más contribuyen a la heterogeneidad. Por otra parte, la posición de los estudios en el eje de abscisas permite identificar visualmente aquellos que tienen un mayor peso en el meta-análisis. Este gráfico también se puede utilizar para detectar fuentes de heterogeneidad al etiquetar los estudios por diferentes variables, tales como el año de publicación.

El gráfico de L'Abbé representa la tasa de eventos del grupo tratamiento frente a la tasa del grupo control, por tanto, este gráfico solo se presenta cuando la variable respuesta es binaria.

Para poder explicar la heterogeneidad se necesita experiencia en clínica y epidemiología así como experiencia en investigación. En caso de que exista heterogeneidad entre los estudios (estadística y/o clínica), se pueden adoptar varias actitudes. Metodológicamente, la menos arriesgada sería no proceder a un resumen de los estudios primarios. Otra actitud consistiría en presentar una medida resumen, a pesar de la heterogeneidad. Si se toma esta decisión, es necesario advertir claramente sus limitaciones analíticas y de interpretación, y acompañar dicha medida con una estimación de la variabilidad “entre estudios”, el coeficiente de variación “entre estudios”, o un coeficiente de correlación intraclase²⁷. Epidat 3.1 presenta las siguientes medidas de variabilidad: varianza “entre estudios”, varianza “intra-estudios”, coeficiente de variación entre estudios (varianza entre estudios dividida por la medida de efecto global o ponderada), y coeficiente R_i que representa la proporción de varianza total debida a la varianza entre estudios y, por tanto, toma valores entre 0 y 1.

Por último, en caso de que se sospeche que existen motivos que puedan explicar la heterogeneidad de los resultados entre los estudios, la opción más recomendable es realizar un *análisis de subgrupos* que sólo combine los estudios que cumplen determinada condición o característica, de modo que éstos sean más homogéneos.

Ejemplo

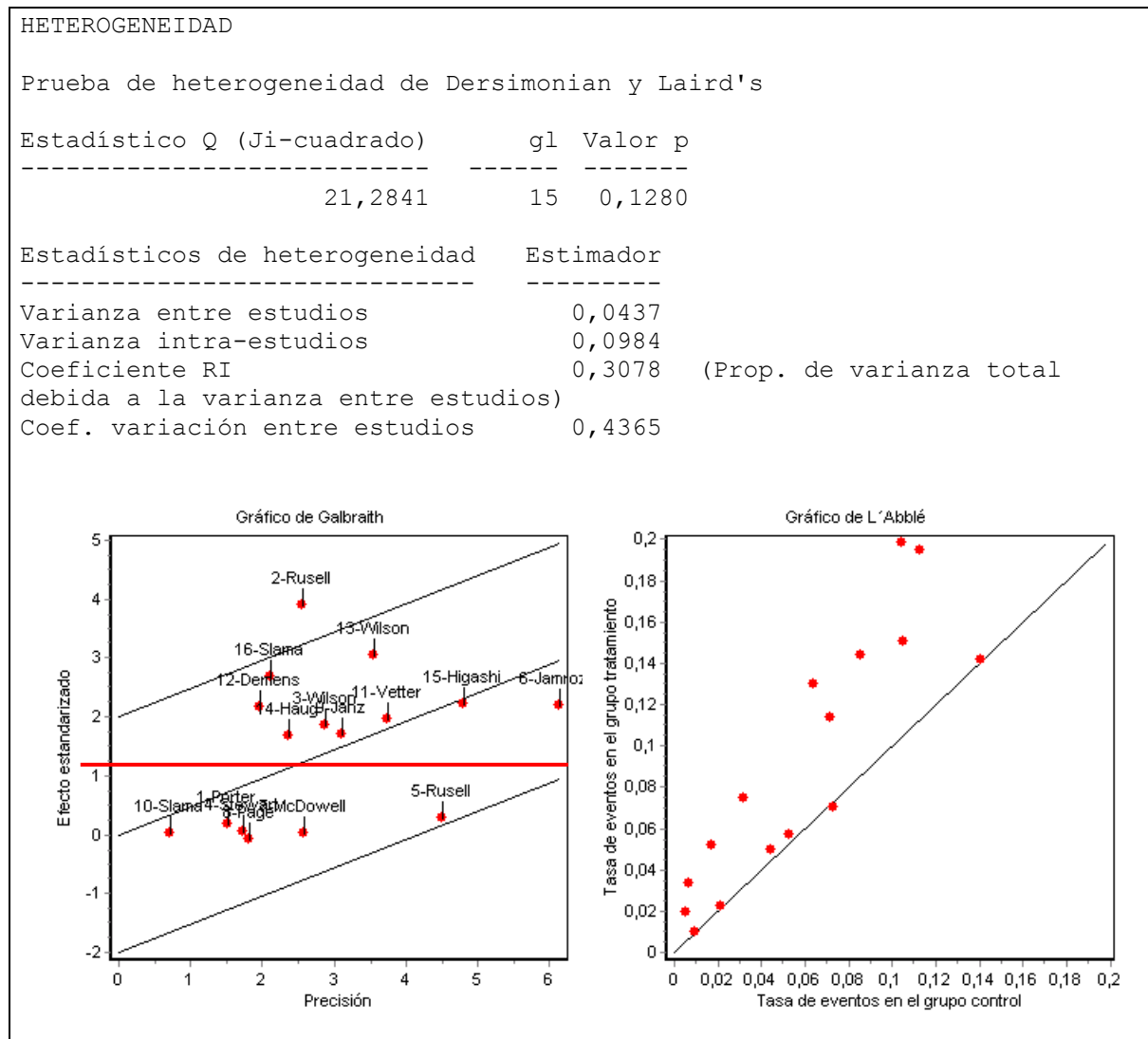
Para ilustrar la interpretación de los gráficos de Galbraith y L’Abbé se va a considerar como ejemplo una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), publicada por Silagy y Ketteridge en 1977³⁰ (Tabla 1)

Tabla 1. Meta-análisis de dieciseis ECA que analizan los efectos del consejo médico para dejar de fumar.

Estudio	Año de publicación	Grupo intervención		Grupo control	
		Dejaron de fumar	No dejaron de fumar	Dejaron de fumar	No dejaron de fumar
1-Porter	1972	5	96	4	86
2-Rusell	1979	34	997	8	1099
3-Wilson	1982	21	85	11	94
4-Stewart	1982	11	493	4	183
5-Rusell	1983	43	718	35	624
6-Jamrozik	1984	77	435	58	491
7-McDowell	1985	12	73	11	67
8-Page	1986	8	106	5	63
9-Janzen	1987	28	116	12	94
10-Slama	1990	1	103	1	105
11-Vetter	1990	34	203	20	214
12-Demens	1990	15	277	5	287
13-Wilson	1990	43	534	17	515
14-Haug	1994	20	134	7	102
15-Higashi	1995	53	415	35	454
16-Slama	1995	42	2157	5	924

Esta revisión incluye 16 ECA, publicados entre 1972 y 1995, que investigan los efectos del consejo médico para dejar de fumar. En todos los estudios los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo intervención, en el que se realizó consejo médico, o al grupo control. La variable respuesta es el abandono del tabaco, y la medida de efecto el riesgo relativo.

Resultados con Epidat 3.1



La prueba de Dersimonian y Laird's indica, con un nivel de confianza del 95%, que no hay evidencia estadística de heterogeneidad ($p=0,1280$). Sin embargo, el gráfico de Galbraith pone de manifiesto que los estudios no son homogéneos. Asimismo, el gráfico de L'Abbé confirma esta hipótesis de heterogeneidad, con una nube de puntos que no se alinean en torno a una recta. Estos resultados contradictorios no hacen más que confirmar la poca potencia de la prueba para detectar heterogeneidad. Por esta razón, se ha recomendado (véase Fleiss³¹) reducir el nivel de confianza, al 90% o incluso al 80%, a fin de aumentar la potencia.

La inspección visual del gráfico de Galbraith conduce a las siguientes conclusiones:

- Hay evidencia de heterogeneidad entre los estudios, con una clara influencia del estudio 2-Rusell, que es el que más contribuye a la heterogeneidad, por caer fuera de las bandas

de confianza del gráfico. Este estudio, el segundo en tamaño, es el que proporciona la mayor estimación del efecto. La repetición del análisis sin este estudio produce un resultado de la prueba de heterogeneidad no significativo ($Q=13,91$; $gl=14$; $p=0,4563$).

- Se pueden identificar dos grupos de estudios diferentes entre sí pero que internamente muestran mayor grado de homogeneidad. En el gráfico, los dos grupos quedan separados por la recta horizontal en $y=1$. Un primer grupo está constituido por los estudios 1-Porter, 4-Stewart, 5-Rusell, 7-McDowell, 8-Page y 10-Slama, que tienen un efecto estandarizado en torno a cero, aunque la precisión varía de unos a otros. El estudio Rusell (1983) es el más preciso y, por tanto, el de mayor peso en el meta-análisis. En el gráfico de L'Abbé estos estudios corresponden a los puntos que se sitúan sobre la diagonal del cuadrado, pues un efecto próximo a cero se traduce en tasas similares en los grupos tratamiento y control. Los restantes estudios constituyen un segundo grupo con un efecto estandarizado variable, pero muy por encima del estimado en los del primer grupo.

Todas estas evidencias de heterogeneidad deben tenerse en cuenta en la combinación de resultados.

h) Combinación de resultados

Existen diversas técnicas estadísticas para la combinación y presentación de resultados en un meta-análisis. La elección del método depende fundamentalmente del tipo de medida de resultado/efecto utilizada y de la valoración del grado de heterogeneidad de los resultados de los estudios.

Estimación del efecto combinado. Modelo de efectos fijos. Modelo de efectos aleatorios. Para la obtención de la medida resumen, los resultados de los estudios individuales son ponderados, generalmente por la inversa de su varianza o por el tamaño muestral, aunque también pueden aplicarse otros criterios adicionales como la calidad del estudio. Epidat 3.1 pondera los estudios por la inversa de la varianza.

La heterogeneidad entre los estudios puede tenerse en cuenta en el análisis al utilizar los modelos de *efectos aleatorios (random-effects model)*, o no ser incluida, si se utiliza un modelo de *efectos fijos (fixed-effects model)*.

El modelo de *efectos fijos* asume que existe un único efecto en la población y no tiene en cuenta la variabilidad de los resultados entre los distintos estudios. Así, el tamaño del estudio y su propia varianza (variabilidad intra-estudio) son los únicos determinantes de su peso en el meta-análisis. El modelo de *efectos aleatorios*, por el contrario, tiene en cuenta la posible heterogeneidad al considerar que los efectos de la exposición/intervención en la población son diversos y que los estudios incluidos en la revisión son sólo una muestra aleatoria de todos los posibles efectos. Así, la ponderación de los estudios bajo este tipo de modelos considera no sólo su propia varianza (variabilidad intra-estudio), sino también la que pueda existir entre los estudios (variabilidad entre-estudios).

Al comparar ambos modelos, en general se puede decir que:

- Los modelos de *efectos aleatorios* deben utilizarse siempre que se determine, tras un análisis de heterogeneidad, que los estudios no son homogéneos y no puedan

identificarse claramente las causas, lo que suele ser habitual, especialmente en estudios epidemiológicos.

- Los resultados bajo la suposición de un modelo de *efectos aleatorios* tienden a ser más conservadores que los obtenidos asumiendo el modelo de *efectos fijos*, lo que da lugar a intervalos de confianza mayores para el efecto combinado.
- Una limitación de los modelos de *efectos aleatorios* es que se asume que los estudios incluidos son representativos de una población hipotética de estudios, y que la heterogeneidad entre los ensayos puede ser representada por una sola varianza. Otra desventaja es que conceden un peso excesivo a los estudios con pequeño tamaño muestral.

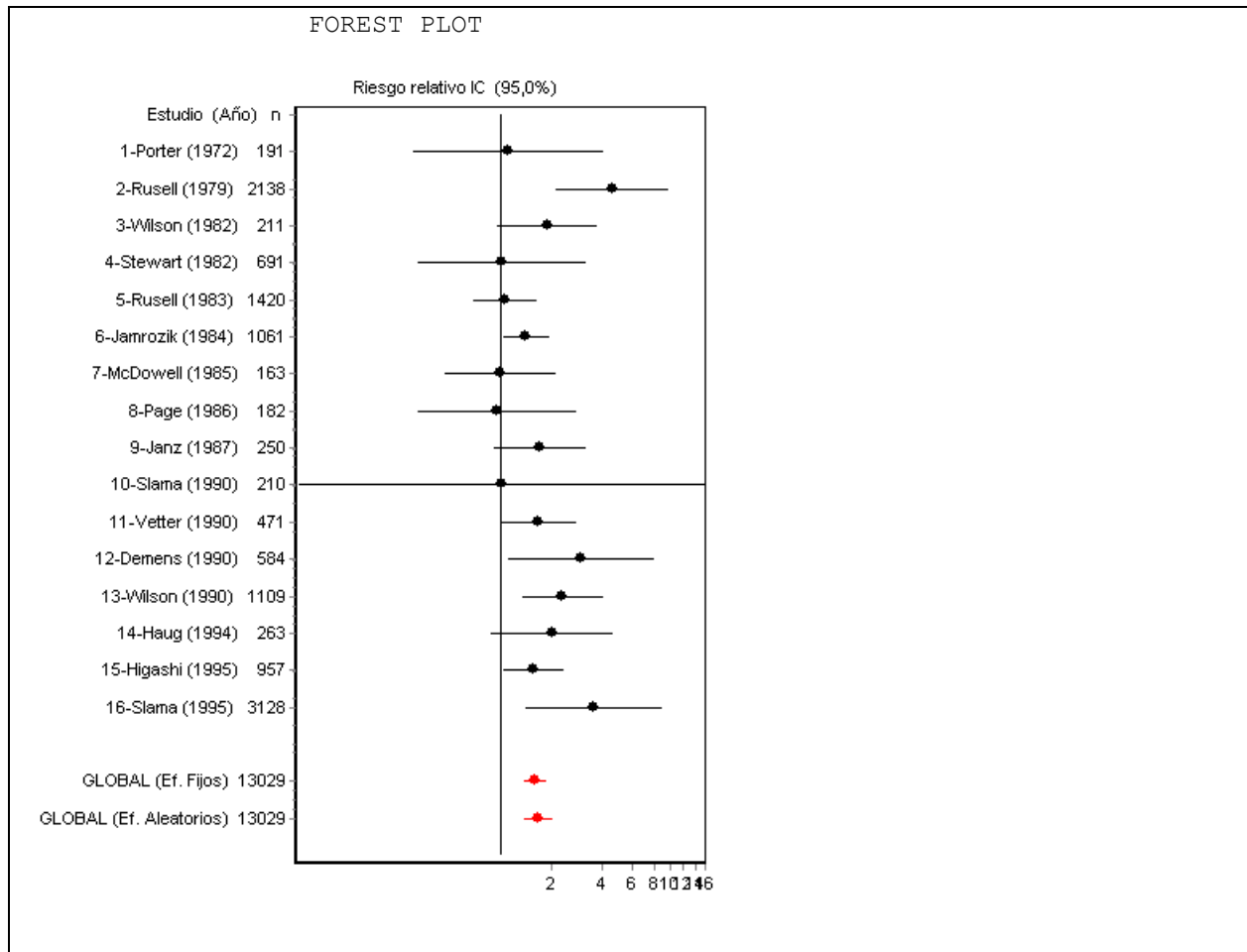
Representación gráfica de los resultados. La representación gráfica de los resultados de un meta-análisis contribuye a una fácil y rápida interpretación. Para ello se construye una gráfica en la que en el eje de abscisas (eje X) se representa la medida de efecto considerada (*odds ratio*, riesgo relativo, etc.) y a lo largo del eje de coordenadas (eje Y) se sitúan los diferentes estudios, generalmente ordenados por el año de publicación o cualquier otro criterio de ordenación. Para cada estudio y para la estimación global del efecto, se representa su estimación puntual y también el intervalo de confianza que le corresponde (asumiendo un modelo de efectos fijos y/o efectos aleatorios).

Ejemplo

El análisis de heterogeneidad en el ejemplo anterior indica que es aconsejable utilizar el modelo de efectos aleatorios para obtener la estimación global del efecto. El resultado permite concluir que la intervención médica es significativamente beneficiosa para que los pacientes dejen de fumar.

Resultados con Epidat 3.1

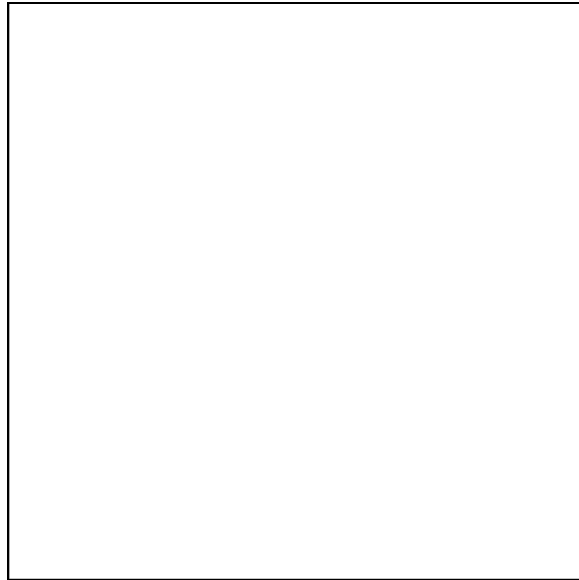
RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS							
Estudio	Año	n	RR	IC (95,0%)		Pesos (%)	
						E.fijos	E.aleat
1-Porter	1972	191	1,1139	0,3085	4,0211	1,4331	2,1947
2-Rusell	1979	2138	4,5633	2,1224	9,8113	4,0304	5,2859
3-Wilson	1982	211	1,8911	0,9602	3,7243	5,1417	6,3530
4-Stewart	1982	691	1,0203	0,3289	3,1649	1,8430	2,7497
5-Rusell	1983	1420	1,0639	0,6894	1,6418	12,5479	11,1881
6-Jamrozik	1984	1061	1,4235	1,0350	1,9580	23,2403	14,7812
7-McDowell	1985	163	1,0011	0,4690	2,1368	4,1080	5,3647
8-Page	1986	182	0,9544	0,3253	2,7998	2,0390	3,0050
9-Janz	1987	250	1,7176	0,9166	3,2186	5,9881	7,0864
10-Slama	1990	210	1,0192	0,0646	16,0808	0,3104	0,5124
11-Vetter	1990	471	1,6785	0,9959	2,8288	8,6690	9,0488
12-Demens	1990	584	3,0000	1,1047	8,1470	2,3662	3,4178
13-Wilson	1990	1109	2,3321	1,3468	4,0382	7,8351	8,4899
14-Haug	1994	263	2,0223	0,8862	4,6147	3,4697	4,6961
15-Higashi	1995	957	1,5822	1,0525	2,3785	14,2124	11,9261
16-Slama	1995	3128	3,5487	1,4085	8,9409	2,7659	3,9001
Efectos fijos		13029	1,6147	1,3847	1,8829		
Efectos aleatorios		13029	1,6709	1,3685	2,0401		



i) Identificación del sesgo de publicación

Todo meta-análisis debería valorar la posibilidad de la existencia de un sesgo de publicación que pudiese comprometer sus resultados y conclusiones. Se han propuesto varios métodos para la exploración de la posibilidad y la cuantía del sesgo de publicación. El más simple consiste en realizar un análisis de sensibilidad, y calcular entonces el número de estudios negativos realizados y no publicados que debería haber para modificar el sentido de una eventual conclusión "positiva" obtenida con un meta-análisis. Si este número es muy elevado, se considera que la probabilidad de que el sesgo de publicación haya modificado sustancialmente los resultados es baja, y se acepta la existencia de las diferencias sugeridas por el meta-análisis.

También se puede examinar la posibilidad de sesgo de publicación con el método conocido como el *gráfico en embudo* (*funnel plot*)³². Se parte del supuesto de que los estudios que tendrían mayor probabilidad de no ser publicados serían los que no muestran diferencias (estudios "negativos"), sobre todo si eran de pequeño tamaño. Inversamente, si hubiera sesgo de publicación, entre los estudios pequeños (en los que hay mayor probabilidad de que se alteren los resultados por azar) se tendería a publicar los que mostraran diferencias. En principio, en una comparación entre dos opciones terapéuticas, los diferentes ensayos clínicos realizados



sobre una misma cuestión deberían producir estimadores de diferencias (en forma de razón de ventajas o de riesgo relativo) para cada ensayo que se agrupasen alrededor de un estimador central, y mostrarían tanta mayor dispersión alrededor de este valor cuanto más pequeño fuera su tamaño, de modo que si se representara una gráfica que en el eje de ordenadas se registre el número de pacientes en cada ensayo y en el de abscisas la magnitud del riesgo relativo, la nube de puntos se distribuiría en forma de embudo invertido. Si hubiera sesgo de publicación en el sentido descrito anteriormente (de los ensayos pequeños, se tendería a haber publicado los que hubieran mostrado diferencias favorables al tratamiento evaluado), la nube de puntos resultaría "deformada" y el embudo perdería su simetría, porque los estudios de pequeño tamaño tenderían a disponerse hacia la parte derecha respecto al estimador central.

Entre las limitaciones de estos gráficos se destaca el hecho de tratarse de una técnica visual, y por tanto subjetiva, y de difícil interpretación en el caso de que existan pocos estudios, lo que suele ser una circunstancia habitual. Es aconsejable, entonces, complementar siempre el estudio de sesgo con pruebas estadísticas más objetivas, como pueden ser la prueba de Begg³³ o la de Egger³⁴, que contrastan la hipótesis nula de ausencia de sesgo de publicación.

Ejemplo

Considérese ahora como ejemplo un meta-análisis de estudios epidemiológicos. Se trata de diez estudios que evalúan el efecto del consumo de anticonceptivos orales como factor de riesgo frente al cáncer invasivo de cuello uterino³⁵. Los datos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Meta-análisis de diez estudios sobre el efecto del consumo de anticonceptivos orales como factor de riesgo frente al cáncer invasivo de cuello uterino.

Estudio	Año de publicación	n	OR	IC(95%)	
				L. Inferior	L. Superior
Brinton et al	1986	1268	1,49	1,10	2,10
Celentano et al	1987	306	0,69	0,25	1,89
Ebeling et al	1987	404	1,51	0,78	2,92
OMS	1993	4612	1,31	1,19	1,45

Parazzini et al	1993	556	1,85	1,00	3,14
Beral et al	1988	432.222	1,80	1,00	3,30
Brinton et al	1990	2072	1,21	0,90	1,60
Kjaer et al	1993	1190	1,30	0,50	3,30
Daling et al	1996	687	1,00	0,60	1,60
Eluf-Neto et al	1994	415	1,65	0,80	3,37

Todos son estudios de casos y controles, salvo el de Beral et al, que es de cohortes. La prueba de Dersimonian y Laird's indica que no hay evidencia estadística de heterogeneidad ($Q=6,4201$; $gl=9$; $p=0,6972$), lo que se puede confirmar con el gráfico de Galbraith (Figura 2). Este gráfico permite identificar un estudio, el OMS, que destaca claramente por su mayor precisión frente a los demás y, por tanto, por su mayor peso en el meta-análisis. La estimación global del OR ($OR=1,32$ e $IC95\%: [1,22 ; 1,44]$) indica un efecto significativo del consumo de anticonceptivos orales como factor de riesgo en el cáncer invasivo de cérvix.

Figura 2. Gráfico de Galbraith con Epidat 3.1

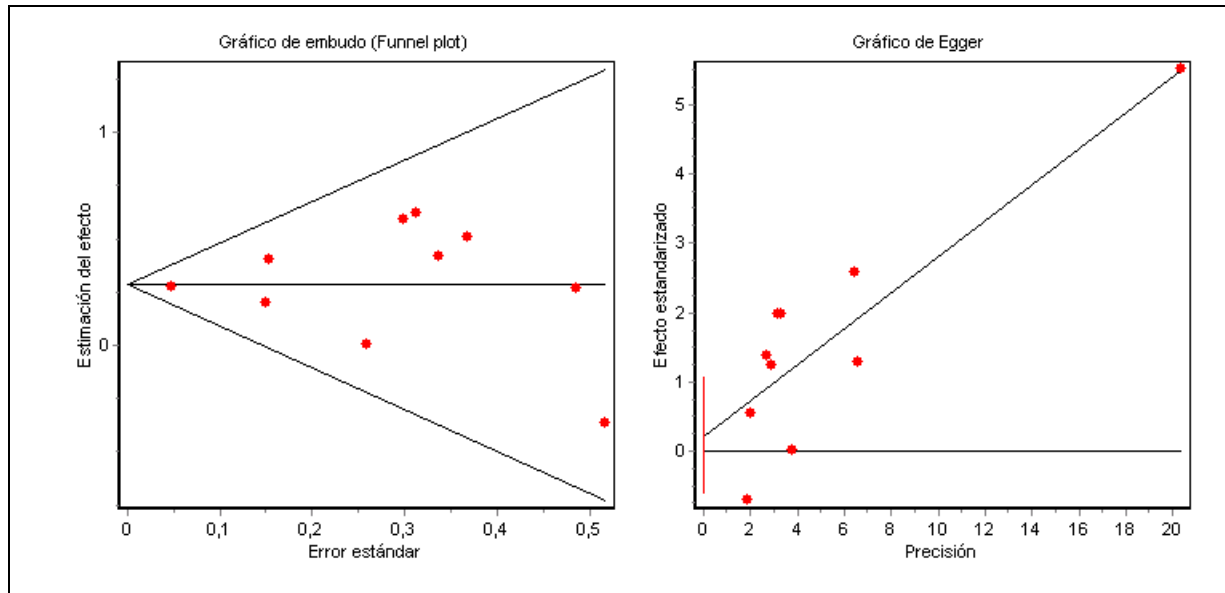
Respecto al sesgo de publicación, la prueba de Begg no arroja un resultado significativo, pero el autor aconseja precaución al interpretar esta prueba, ya que tiene muy poca potencia cuando el número de estudios es pequeño, como ocurre en este caso. El equivalente gráfico a la prueba de Begg, o *funnel plot*, representa la magnitud del efecto (en este caso, el logaritmo neperiano del odds ratio) frente a una medida del tamaño como es el error estándar. Con los datos del ejemplo se obtiene una nube de puntos que se distribuyen simétricamente en torno a la estimación global del efecto, lo que es indicativo de ausencia de sesgo.

La prueba de Egger, más específica que la de Begg, permite detectar asimetría en el gráfico de embudo, sugestiva de la presencia de sesgo de publicación. El método consiste en ajustar una recta de regresión a los puntos con abscisa igual a la precisión, que es el inverso del error estándar (variable independiente), y ordenada igual al efecto estandarizado (variable dependiente). La regresión se pondera por el inverso de la varianza. Si no hay sesgo de publicación, la ordenada en el origen será igual a cero; cuanto más alejada de cero, más pronunciada es la asimetría, y mayor la evidencia de sesgo. La prueba de Egger está basada en la prueba de significación para el término independiente de la recta ajustada. Con los datos del ejemplo, la prueba de Egger confirma la hipótesis de ausencia de sesgo.

Resultados con Epidat 3.1

SESGO DE PUBLICACIÓN	
Prueba de Begg	
Estadístico Z	Valor p
-----	-----
0,1789	0,8580
Prueba de Egger	

Estadístico t	gl	Valor p
0,3560	8	0,7310



j) Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad pretende estudiar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto y, por lo tanto, la robustez o estabilidad de la medida final obtenida. Este análisis consiste en la repetición del meta-análisis tantas veces como estudios seleccionados, de forma que cada vez se omite un estudio combinándose todos los restantes. Si los resultados de los distintos meta-análisis son similares, esto es, el efecto tiene una misma dirección, magnitud y significación estadística, se puede concluir que los resultados son robustos. En caso contrario no se tendría un estimador robusto, lo cual exigiría cierta precaución en la interpretación de los resultados o podría ser motivo para generar nuevas hipótesis. El análisis de sensibilidad también puede utilizarse para estudiar la influencia en los resultados del meta-análisis de ciertos aspectos relacionados con la validez de los estudios, como por ejemplo la exclusión de: (a) estudios que no superan un determinado umbral de calidad; (b) trabajos no publicados; o bien (c) estudios en los que hay incertidumbre sobre el cumplimiento de los criterios de selección.

Ejemplo

El análisis de sensibilidad realizado con los estudios del ejemplo anterior pone de manifiesto la robustez del meta-análisis. Cuando se elimina cualquiera de los estudios incluidos no cambia la dirección ni la significación del efecto global. Sin embargo, sí conviene destacar la influencia del estudio OMS, ya detectada con el gráfico de Galbraith, que por ser mucho más preciso que los demás, al ser eliminado produce una pérdida de precisión en la estimación global.

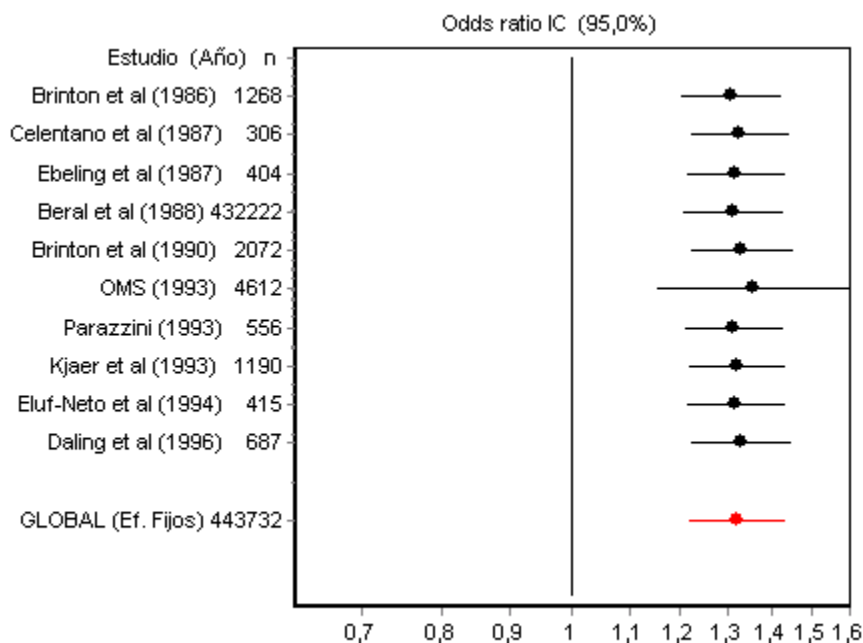
Resultados del análisis de sensibilidad con Epidat 3.1

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

MODELO EFECTOS FIJOS

Estudio omitido	Año	n	OR	IC (95,0%)		Cambio relativo (%)
				L.Inferior	L.Superior	
Brinton et al	1986	442464	1,3103	1,2023	1,4278	-0,95
Celentano et al	1987	443426	1,3286	1,2228	1,4435	0,44
Ebeling et al	1987	443328	1,3200	1,2145	1,4348	-0,21
Beral et al	1988	11510	1,3146	1,2093	1,4291	-0,62
Brinton et al	1990	441660	1,3328	1,2229	1,4527	0,76
OMS	1993	439120	1,3601	1,1562	1,6000	2,82
Parazzini	1993	443176	1,3147	1,2094	1,4291	-0,62
Kjaer et al	1993	442542	1,3230	1,2176	1,4375	0,01
Eluf-Neto et al	1994	443317	1,3190	1,2136	1,4334	-0,29
Daling et al	1996	443045	1,3328	1,2257	1,4493	0,76
GLOBAL		443732	1,3228	1,2178	1,4369	

Gráfico de influencia



4. META-ANÁLISIS ACUMULADO

Una aplicación importante de las técnicas de revisión sistemática es el *meta-análisis acumulado*^{36,37}. Se define como aquel proceso en el cual se lleva a cabo un nuevo meta-análisis cada vez que aparece un estudio publicado. Este tipo de meta-análisis no requiere de técnicas estadísticas especiales para combinar los estudios. La combinación estadística de los resultados de los

estudios se realizará tantas veces como estudios haya menos uno, de modo que inicialmente se combinan los dos primeros y, en los meta-análisis sucesivos, se van incorporando uno a uno cada nuevo estudio. Aunque en el meta-análisis acumulado el orden cronológico suele ser el más utilizado, en ocasiones resulta interesante realizar (de forma independiente o complementaria) otros tipos de agregación de estudios basados, por ejemplo, en el orden creciente por tamaños muestrales, diferencias entre tratamiento y control, puntuaciones de calidad, etc.³⁷. El meta-análisis acumulado también permite estudiar de forma retrospectiva el momento (normalmente a partir del año de publicación del estudio) en el que el efecto de un nuevo tratamiento supera al control³⁸.

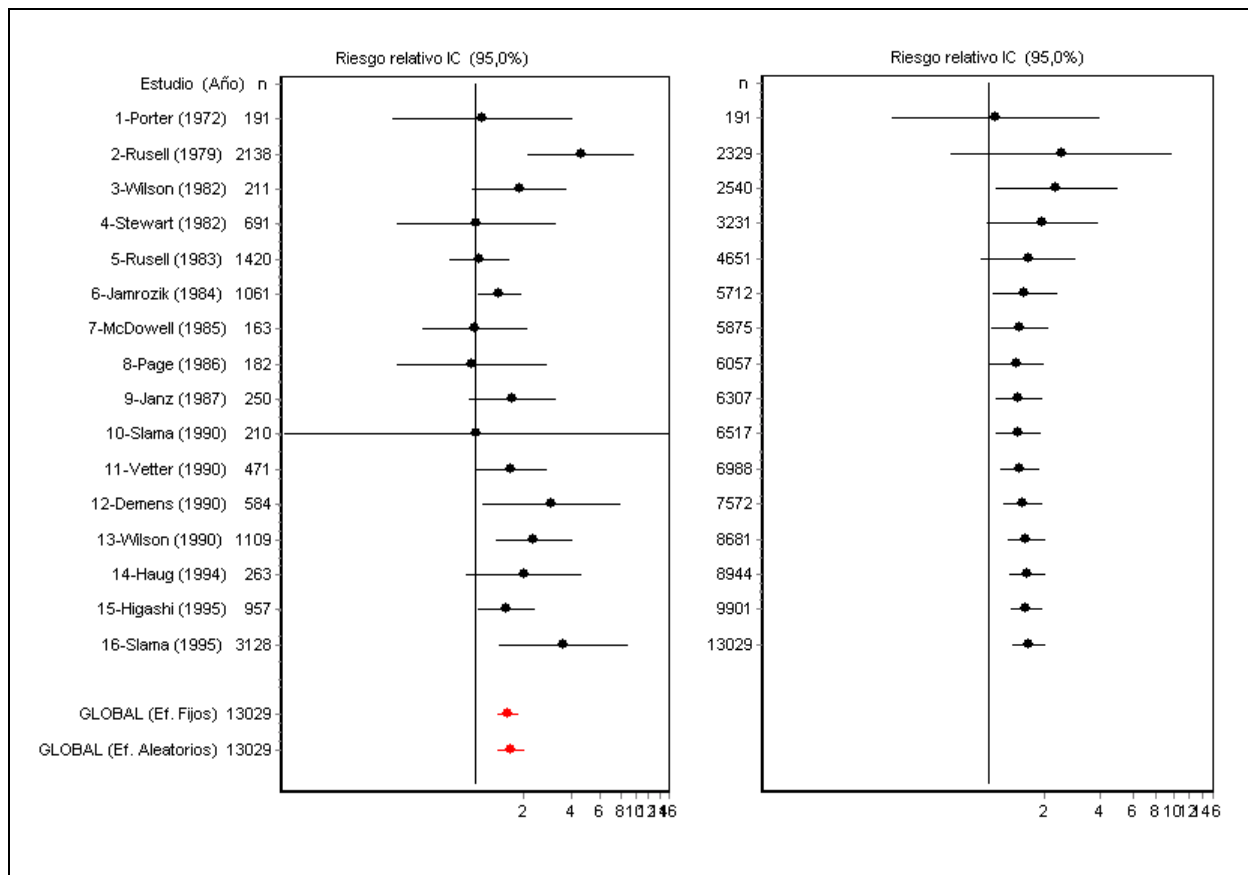
Esta forma de presentación de los resultados pone de manifiesto lo difícil que es para cualquier estudio individual, una vez se han alcanzado resultados relativamente estables, aportar información adicional. De hecho, un estudio tiene que ser suficientemente grande y obtener resultados suficientemente extremos como para modificar sustancialmente los resultados acumulados.

Ejemplo

Retómese el ejemplo de los ECA que investigan los efectos del consejo médico para dejar de fumar. El gráfico de meta-análisis acumulado ordenando por año de publicación permite valorar la contribución de cada estudio a la evidencia existente en el momento de su publicación. Entre los ensayos incluidos en esta revisión, el más reciente fue publicado en 1995; sin embargo, los publicados a partir de 1990 ya no aportan información adicional al meta-análisis.

Meta-análisis acumulado por año de publicación, en orden cronológico. Modelo de efectos aleatorios.

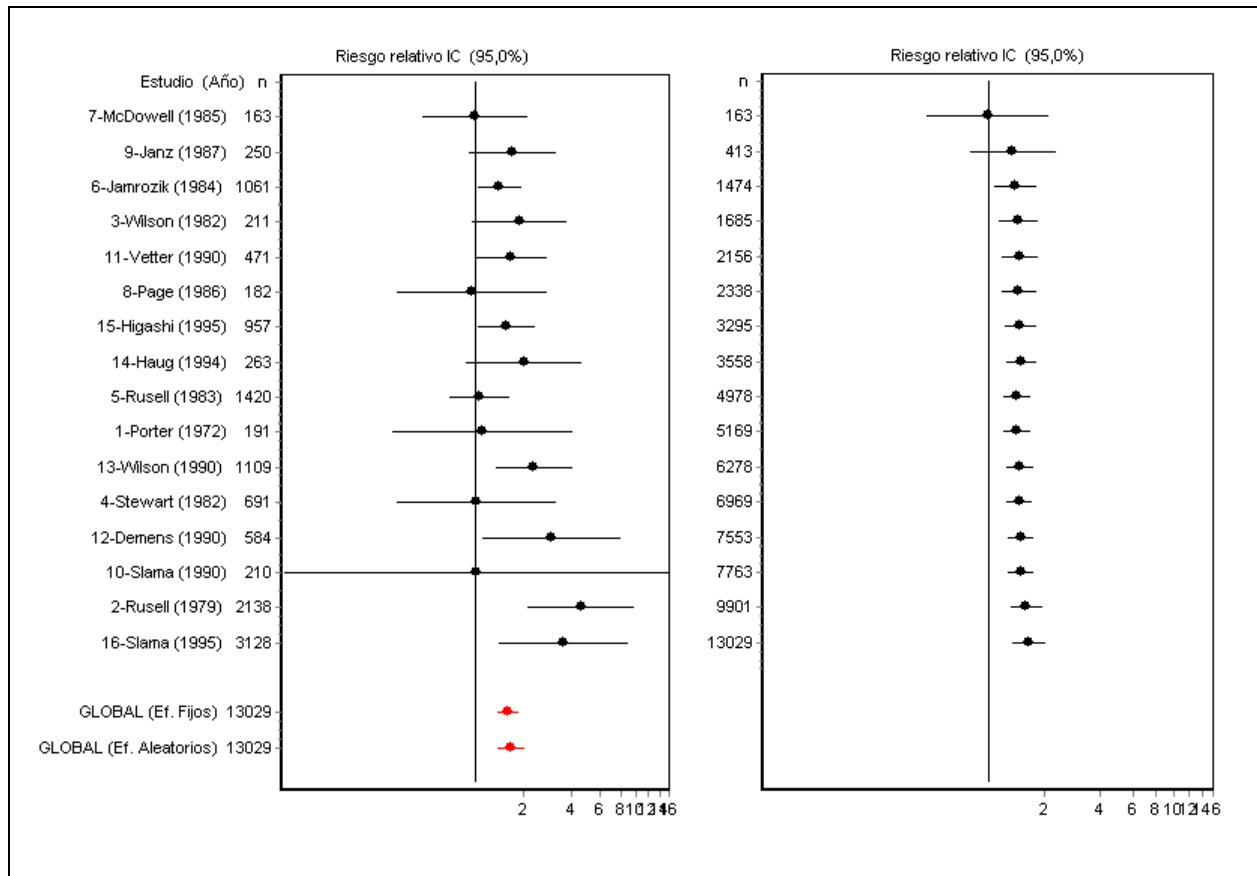
FOREST PLOT	META-ANÁLISIS ACUMULADO (Efectos aleatorios)
-------------	--



Por otra parte, la tasa del grupo control es muy heterogénea entre los 16 estudios, con valores entre un 5 y un 140 por 1.000. Cuando esta tasa es muy baja, es más difícil detectar efectos significativos y se requiere un mayor número de sujetos en el estudio. Un meta-análisis acumulado en orden decreciente de la tasa del grupo control pone de manifiesto que los estudios con tasas más elevadas demuestran una mayor eficacia de la intervención. En el gráfico puede observarse que con los tres primeros estudios ya se obtiene un efecto significativo, lo que no ocurre cuando se ordenan cronológicamente.

Meta-análisis acumulado por tasa del grupo control, en orden descendente. Modelo de efectos aleatorios.

FOREST PLOT META-ANÁLISIS ACUMULADO (Efectos aleatorios)



5. PAPEL DEL META-ANÁLISIS Y CONTROVERSIAS EN TORNO A SU APLICACIÓN

En definitiva, los meta-análisis son, hoy por hoy, los tipos de revisión sistemática de mayor rigor científico, y poseen una serie de particularidades que los hacen especialmente atractivos. En primer lugar, el meta-análisis permite una mayor generalización de sus resultados respecto de los estudios individuales, es decir, presenta una mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios no provienen de la misma población. En segundo lugar, al aumentar la potencia estadística, además de incrementar la capacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas, también permite aumentar la precisión en la estimación del efecto, a través de intervalos de confianza más estrechos. En tercer lugar, el meta-análisis permite valorar las discrepancias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de esta heterogeneidad. Finalmente, la realización de un meta-análisis es menos costosa y plantea menores problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado con una gran muestra de pacientes.

Las técnicas de meta-análisis se presentan como herramientas útiles:

1. Cuando los resultados individuales son inconsistentes y los tamaños muestrales de los estudios primarios son pequeños, puesto que la combinación de estudios aumenta la potencia.

2. Al iniciar un nuevo estudio, para obtener información de trabajos de investigación previos y así determinar si el nuevo estudio añadirá o no algo sustancial a lo que ya se conoce sobre el tópico hasta la fecha.
3. Para detectar áreas con estudios de baja calidad y poco fiables, así como para evaluar necesidades futuras de investigación.

RECOMENDACIONES

En el campo de la Medicina, el meta-análisis es una técnica relativamente reciente, aunque su metodología se ha perfeccionado extraordinariamente a lo largo de los últimos años. Sin embargo, algunos aspectos son objeto todavía de controversia. Las críticas fundamentales se centran en cuestiones metodológicas, pudiendo ser puestas en tela de juicio la calidad de los datos, la selección de trabajos realizada y la extracción de la información, pero no más que en cualquier revisión de la literatura.

- Una importante controversia concierne a si el primer objetivo debería ser la estimación de un resumen global de efecto promedio entre estudios (un objetivo sintético) o debería ser la identificación y estimación de las diferencias entre los efectos específicos de los estudios (un objetivo analítico). La aproximación sintética está bien establecida en la literatura sobre ensayos clínicos, pero fue fuertemente criticada por varios autores, especialmente en el campo de la epidemiología^{39,40}. El mayor problema radica en que un meta-análisis sintético puede ofrecer una impresión falsa sobre la consistencia a través de los resultados ofrecidos por los estudios individuales. Más aun, aunque el primer objetivo fuese el sintético, siempre será imperativo buscar variaciones sistemáticas en las estimaciones a través de los estudios, en lo que atañe al diseño y ofrecer patrones coherentes (sean o no “estadísticamente significativos”). Incluso, aunque las variaciones fueran puramente aleatorias, uno debería tener en cuenta que ningún meta-análisis puede compensar los límites inherentes a los datos observacionales (no experimentales) para realizar inferencias acerca de efectos causales.
- Un problema frecuente es cómo actuar cuando los estudios que se intentan combinar son heterogéneos (es decir, cuando ofrecen resultados discordantes). Algunas de las opciones posibles son presentar los resultados individuales de los estudios, sin combinarlos; combinar los estudios utilizando técnicas estadísticas que incorporan la variabilidad entre los estudios (modelos de efectos aleatorios); o intentar evaluar cuáles son las causas de la heterogeneidad entre los estudios (por ejemplo, si se trata de un problema de diferencias en los diseños, en las dosis, etc.).
- Otro foco de controversia es el papel relativo que tienen los *meta-análisis* y los ensayos clínicos de gran tamaño, especialmente los *mega-ensayos*, en el establecimiento de la evidencia científica. Por ejemplo, LeLorier y cols⁴¹ en un artículo publicado en la revista *New England Journal of Medicine* revisaron las discrepancias entre 12 ensayos clínicos de gran tamaño (más de 1.000 pacientes) y 19 meta-análisis que intentaban responder a las mismas preguntas de investigación. El grado de acuerdo fue moderado, y los meta-análisis presentaron valores predictivos positivos y negativos de los resultados de los ensayos clínicos del 68% y 67%, respectivamente. Aunque parte de las discrepancias parecen deberse a una inadecuada consideración de la heterogeneidad de los estudios

originales en los meta-análisis, los ensayos clínicos de gran tamaño y los meta-análisis posiblemente desempeñan papeles complementarios en la evaluación de la evidencia clínica.

- Finalmente, se ha de insistir en que la calidad de un meta-análisis está limitada por la calidad de los estudios originales: las conclusiones obtenidas a partir de estudios sesgados estarán sesgadas, por muy alto que sea el número de estudios disponibles.

META-ANÁLISIS CON EPIDAT 3.1

Este módulo de Epidat 3.1 incluye los métodos estadísticos necesarios para hacer una síntesis de los resultados de un conjunto de estudios, y proporciona resultados numéricos, así como gráficos.

Se tiene un conjunto de estudios independientes que valoran la misma relación con una medida común del efecto. Cada uno de los estudios individuales hace una comparación del efecto en la variable de interés (por ejemplo enfermedad) en dos grupos de sujetos que pueden estar definidos por la exposición o no a un factor de riesgo (estudios epidemiológicos) o por la asignación a diferentes tratamientos, como ocurre habitualmente en ensayos clínicos.

Cuando la variable respuesta es binaria, como ocurre en el caso de los estudios epidemiológicos de asociación factor de riesgo-enfermedad, los datos se disponen en una tabla de contingencia en la que las filas representan categorías de exposición y las columnas categorías de enfermedad, o viceversa. En estos estudios se definen medidas del efecto basadas en los datos de las celdas; las opciones incluidas en Epidat 3.1 son odds ratio, riesgo relativo y diferencia de riesgos.

En los estudios con respuesta continua, generalmente el parámetro de interés es la diferencia entre los grupos tratamiento y control, o entre los grupos de expuestos y no expuestos; sin embargo, esta diferencia debe estandarizarse para homogeneizar la escala de medida que generalmente varía de unos estudios a otros.

En resumen, el módulo de meta-análisis de Epidat 3.1 incluye 4 submódulos que corresponden a cuatro posibles medidas del efecto de los estudios que se van a meta-analizar:

1. Odds ratio
2. Riesgo relativo
3. Diferencia de riesgos
4. Diferencia estandarizada de medias

En los tres primeros submódulos, que corresponden a medidas de efecto para respuesta binaria, hay dos opciones para proporcionar los datos al programa. La opción por defecto solicita cada uno de los valores de la tabla de contingencia. Cuando no se dispone de esta información detallada, sino solo de los estadísticos de resumen (tamaño de la muestra, medida del efecto, intervalo de confianza y nivel de confianza, que puede variar de unos estudios a otros) hay que seleccionar en la pantalla la opción de "Datos resumidos".

Por otra parte, en cada submódulo es posible elegir entre entrada manual y automática. Cuando la carga de datos se realiza de forma manual, hay que indicar, en la ventana de origen de datos, el número de estudios incluidos en el meta-análisis y de ahí deberá pasarse a la ventana de datos

y resultados para teclear los valores respectivos, que varían según la modalidad elegida de datos resumidos o no.

En caso de cargar los datos desde un archivo Excel, Dbase o Access, deberá indicarse en la ventana de origen de datos la carga automática, seleccionando el archivo específico. Asimismo, deberá indicarse cuál es el nombre del campo que identifica a cada una de las variables, y que se carguen los datos.

En todos los casos, la variable “Año de publicación” es opcional.

Para realizar el meta-análisis acumulado, puede elegirse entre el modelo de efectos fijos o el de efectos aleatorios. El modelo seleccionado será el que se utilice también para el análisis de sensibilidad. Además, debe elegirse la variable por la que se ordenan los estudios en el meta-análisis acumulado.

Una vez cargados los datos, ya sea manual o automáticamente, se activa la calculadora y se realiza el cálculo pulsando dicho botón. Los resultados se presentan agrupados bajo los siguientes epígrafes:

1. HETEROGENEIDAD: prueba de Dersimonian y Laird's, estadísticos de heterogeneidad y gráficos de Galbraith y L'Abbé.
2. COMBINACIÓN DE RESULTADOS: tabla de resultados individuales y combinados, por el modelo de efectos fijos y aleatorios, y gráficos de meta-análisis y meta-análisis acumulado.
3. SESGO DE PUBLICACIÓN: pruebas de Begg e Egger, y gráficos correspondientes.
4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: gráfico de influencia.

Nota.- Si se trabaja solamente con dos estudios, no se presentan los resultados del análisis de sensibilidad.

Ejemplo 1

El archivo ECA-TABACO.xls, incluido en Epidat 3.1, contiene los datos de la Tabla 1, que corresponden a dieciseis ECA que analizan los efectos del consejo médico para dejar de fumar. Para reproducir los resultados analizados en los ejemplos hay que elegir la opción “Riesgo relativo” del módulo de meta-análisis. Los datos disponibles para cada uno de estos estudios corresponden a las celdas de las tablas de contingencia, por lo que no es necesario elegir “Datos resumidos”.

Ejemplo 2

El archivo CA-CERVIX.xls, incluido en Epidat 3.1, contiene los datos de la Tabla 2, que corresponden a diez estudios sobre el efecto del consumo de anticonceptivos orales como factor de riesgo para desarrollar cáncer invasivo de cuello uterino. Para reproducir los resultados analizados en los ejemplos hay que elegir la opción “Odds ratio” del módulo de meta-análisis. Los datos disponibles para cada uno de estos estudios incluyen el tamaño de la muestra, el odds ratio, los dos límites del intervalo de confianza y el nivel de confianza. Debe seleccionarse, por

tanto, la opción de “Datos resumidos”. La variable “Límite elegido del intervalo de confianza” puede ser cualquiera de los dos límites (es indiferente indicar el inferior o el superior).

Puede observarse, en la ventana de origen de datos, que la ordenación de los estudios para el meta-análisis acumulado ya no es posible hacerla en función de la *Tasa del grupo control*, pues no se dispone de esta información cuando los datos son resumidos. Por la misma razón, entre los resultados de HETEROGENEIDAD ya no se incluye el gráfico de L’Abbé, que representa la tasa del grupo tratamiento (expuestos) frente a la tasa del grupo control (no expuestos).

Ejercicio

La Tabla 3 recoge información de nueve ECA que comparan los resultados correspondientes a pacientes en coma que han recibido cuidados de un equipo multidisciplinario de especialistas con los de un grupo control que ha recibido cuidados convencionales⁵. En cada grupo, la variable de interés es la duración media de la estancia en el hospital. La hipótesis central es que los cuidados especializados reducen la duración de la estancia. Los datos se incluyen en el archivo CUIDADOS.xls.

Tabla 3. Meta-análisis de nueve ECA sobre el efecto de los cuidados especializados en pacientes en coma frente a los cuidados convencionales.

Estudio	Cuidados especializados			Cuidados convencionales		
	n	Media	EE*	n	Media	EE*
1. Edinburg	155	55	47	156	75	64
2. Orpington-Mild	31	27	7	32	29	4
3. Orpington-Moderat	75	64	17	71	119	29
4. Orpington-Severe	18	66	20	18	137	48
5. Montreal-Home	8	14	8	13	18	11
6. Montreal-Transfer	57	19	7	52	18	4
7. Newcastle	34	52	45	33	41	34
8. Umea	110	21	16	183	31	27
9. Uppsala	60	30	27	52	23	20

*EE: Error estándar

Con estos datos, ¿puede concluirse que los cuidados especializados se asocian con duraciones de estancia menores en el hospital?

Para cargar estos datos en Epidat 3.1 hay que elegir la opción “Diferencia de medias”. Si se opta por la carga automática, una vez abierto el archivo se identifican las variables correspondientes, salvo el año de publicación, que no se conoce. Después de cargar los datos se activa el botón de la calculadora y pulsando este botón se presentan los siguientes resultados:

Resultados con Epidat 3.1

```

Meta-análisis: Diferencia estandarizada de medias

Archivo de trabajo: C:\Archivos de programa\Epidat 3.1\Ejemplos\Meta-
análisis\CUIDADOS.xls
Campo que identifica:
Nombre del estudio: ESTUDIO
Año de publicación:
    
```

Tamaño de muestra 1 (n1): N1
 Media de la muestra 1 (m1): MEDIA1
 Error estándar de la muestra 1 (ee1): ERROR1
 Tamaño de muestra 2 (n2): N2
 Media de la muestra 2 (m2): MEDIA2
 Error estándar de la muestra 2 (ee2): ERROR2

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de estudios: 9
 Ordenar por: Tamaño de muestra
 Sentido del orden: Ascendente

HETEROGENEIDAD

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's

Estadístico Q	gl	Valor p
125,1742	8	0,0000

Estadísticos de heterogeneidadEstimador

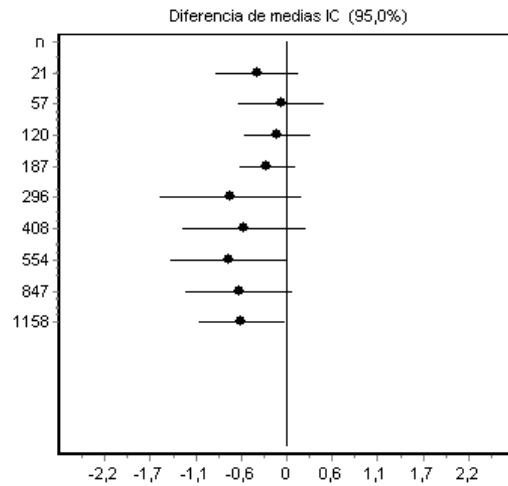
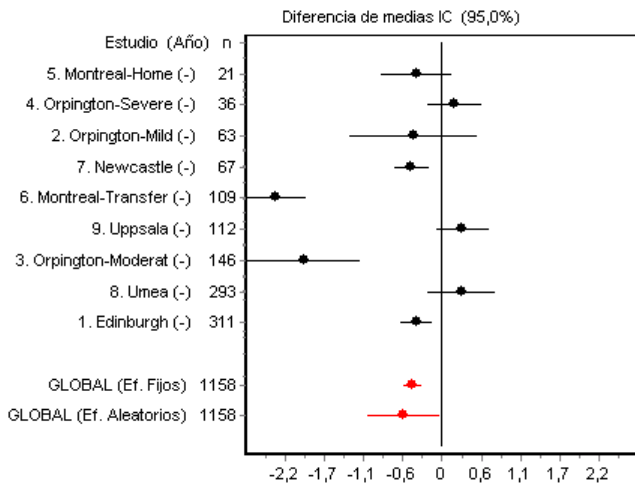
Varianza entre estudios	0,5470	
Varianza intra-estudios	0,0342	
Coeficiente RI	0,9412	(Prop. de varianza total debida a la
vazianza entre estudios)		
Coef. variación entre estudios	1,7950	

RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS

Estudio	Año	n	d	.	IC(95,0%)	Pesos(%)	
						E.fijos	E.aleat.
5. Montreal-Home	-	21	-0,3523	-0,8500	0,1455	5,8890	11,1264
4. Orpington-Severe	-	36	0,1734	-0,2032	0,5499	10,2891	11,6519
2. Orpington-Mild	-	63	-0,4000	-1,2890	0,4890	1,8461	9,0388
7. Newcastle	-	67	-0,4257	-0,6647	-0,1867	25,5504	12,1091
6. Montreal-Transfer s	-	109	-2,3297	-2,7501	-1,9093	8,2555	11,4733
9. Uppsala	-	112	0,2915	-0,0818	0,6649	10,4694	11,6646
3. Orpington-Moderat	-	146	-1,9309	-2,7220	-1,1399	2,3315	9,5842
8. Umea	-	293	0,2752	-0,2060	0,7565	6,3005	11,2036
1. Edinburgh	-	311	-0,3560	-0,5801	-0,1320	29,0684	12,1480
Efectos fijos		1158	-0,4120	-0,5328	-0,2913		
Efectos aleatorios		1158	-0,5375	-1,0487	-0,0262		

FOREST PLOT

META-ANÁLISIS ACUMULADO(Efectos aleatorios)



SESGO DE PUBLICACIÓN

Prueba de Begg

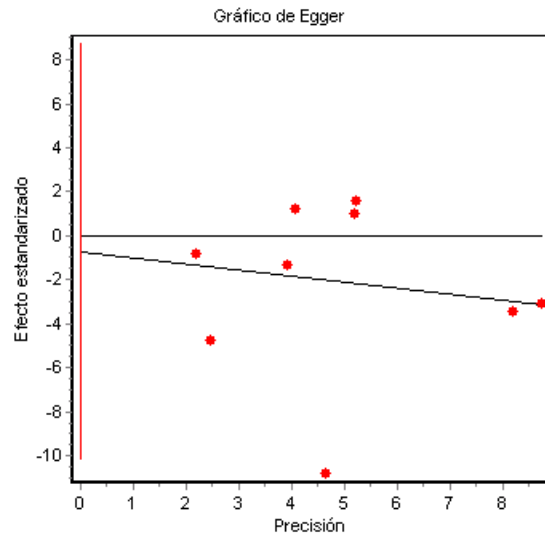
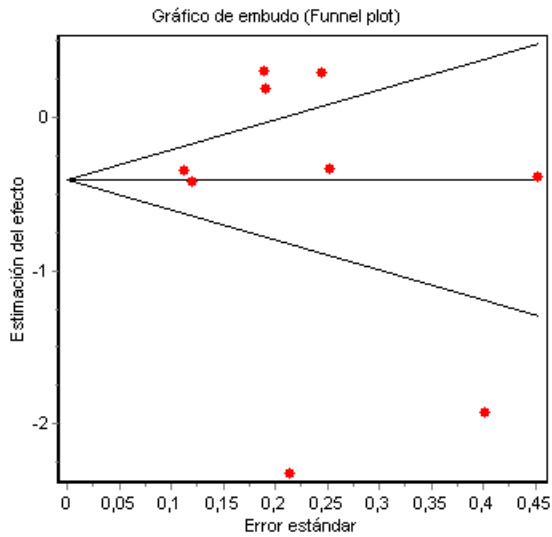
Estadístico Z Valor p

 0,9383 0,3481

Prueba de Egger

Estadístico t gl Valor p

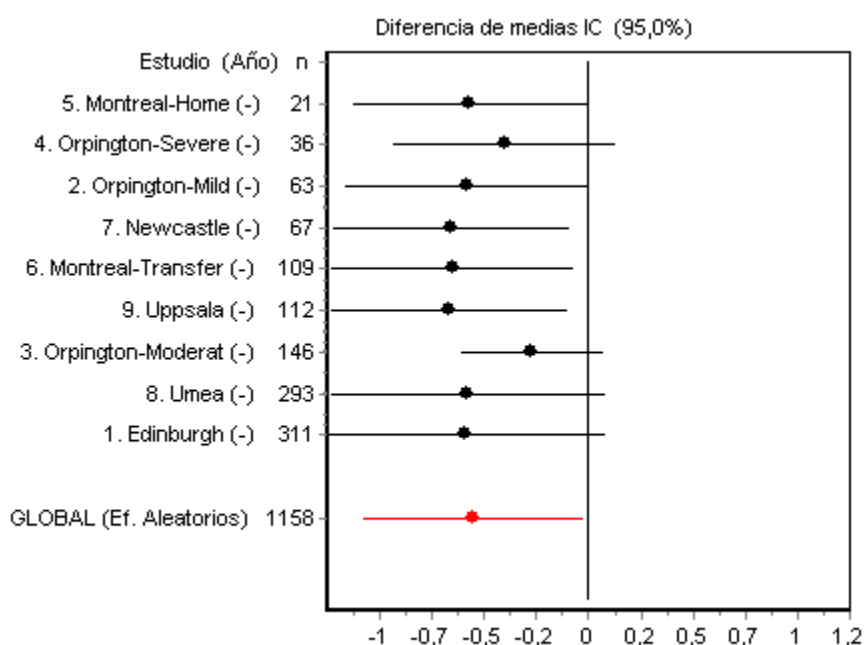
 -0,5157 7 0,6220



ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Estudio omitido	Año	n	d	IC (95,0%)		Cambio relativo (%)
				L.Inferior	L.Superior	
5. Montreal-Home	--	1137	-0,5520	-1,0968	-0,0071	2,70
4. Orpington-Severe	--	1122	-0,3897	-0,9061	0,1267	-27,49
2. Orpington-Mild	--	1095	-0,5627	-1,1285	0,0031	4,69
7. Newcastle	--	1091	-0,6406	-1,1898	-0,0915	19,19
6. Montreal-Transfer s	--	1049	-0,6324	-1,1926	-0,0722	17,67
9. Uppsala	--	1046	-0,6473	-1,1966	-0,0980	20,44
3. Orpington-Moderat	--	1012	-0,2617	-0,5887	0,0654	-51,31
8. Umea	--	865	-0,5594	-1,1965	0,0777	4,08
1. Edinburgh	--	847	-0,5692	-1,2139	0,0754	5,91
GLOBAL		1158	-0,5375	-1,0487	-0,0262	

Gráfico de influencia



La prueba de Dersimonian y Laird's junto al gráfico de Galbraith indican heterogeneidad entre los estudios. Por tanto, debe utilizarse un modelo de efectos aleatorios para dar una estimación combinada de la diferencia estandarizada de medias. La estimación ponderada, bajo ese modelo [$d=-0,5375$ e IC(95%): $[-1,0487 ; -0,0262]$) indica un efecto significativo de los cuidados especializados en la reducción de la estancia media en el hospital.

Por otra parte, no hay evidencia estadística de sesgo de publicación (pruebas de Begg e Egger) y ninguno de los estudios modifica sustancialmente el resultado global si se elimina del meta-análisis (análisis de sensibilidad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook TD, Cooper H, Cordray DS, Hartmann H, Hedges LV, Light RJ, Louis TA, Mosteller F. *Meta-analysis for explanation: A casebook*. New York: Russell Sage Foundation; 1992.
2. Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 33: 559-61.
3. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher* 1976; 5: 3-8.
4. Chalmers I, Dickersin K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *BMJ* 1992; 305: 786-8.
5. *Cochrane Collaboration Handbook*. Disponible en: <http://www.cochrane.org>.
6. Schulz KF. Randomized controlled trials. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 4: 245-56.
7. Beral V. "The practice of meta-analysis": discussion. Meta-analysis of observational studies: a case study of work in progress. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 165-6.
8. Spitzer WO. The challenge of meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1-4.
9. Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ* 1997; 315: 617-9.
10. Petitti DB. *Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis in medicine*. New York: Oxford University Press; 1994.
11. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315: 640-5.
12. Ioannidis JPA. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998; 279: 281-6.
13. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996; 347: 1024-6.
14. Kassirer JP, Angell M. Redundant publications: a reminder. *N Engl J Med* 1995; 333: 449-50.
15. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of cover duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997; 315: 635-4.
16. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Jüni P, Klassen T, Le Lorier J, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996; 347: 363-6.
17. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997; 350: 326-9.

18. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 207-16.
19. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309: 1286-91.
20. Chalmers TC, Smith H, Blackburn JB, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
21. Jadad A, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
22. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316: 140-4.
23. Emerson JD, Burdick E, Hoaglin DC, Mosteller F, Chalmers TC. An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials. *Control Clin Trials* 1990; 11: 339-52.
24. Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 290-6.
25. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352 (9128): 609-13.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
27. Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 206-15.
28. Galbraith R. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* 1988; 7: 889-94.
29. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-33.
30. Silagy C, Ketteridge S. Physician advice for smoking cessation. En: Lancaster T, Silagy C, Fullerton D. Editores. *Tobacco Addiction Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews* [Updated 01 September 1997]. No.4. Oxford: The Cochrane Collaboration; 1997. Disponible en Cochrane Library.
31. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 121-49.
32. Light RJ, Pillemer DB. *Summing up: The science of reviewing research*. Cambridge MA: Harvard University Press; 1984.

33. Begg CB, Mazumbar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-101.
34. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detect by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
35. Delgado M. Metaanálisis. UD 8. En: Doménech JM. Editor. *Diseño de estudios sanitarios*. Barcelona: Signo; 2001.
36. Chalmers TC, Lau J. Meta-analytic stimulus for changes in clinical trials. *Stat Methods Med Res* 1993; 2(2): 161-72.
37. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 45-57.
38. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers T. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial Infaction. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
39. Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 290-6.
40. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 771-8.
41. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 21(337): 536-42.