Metaanálisis en Ciencias de la Salud

Aurelio Tobías
aurelio.tobias@gmail.com

Contenidos

- Introducción
- Revisión sistemática
- ¿Qué resultados combinar?
- ¿Cómo combinar resultados?
- Análisis de la heterogeneidad

Introducción

- **Metaanálisis** es el análisis de resultados obtenidos en estudios individuales con la finalidad de integrarlos (*Glass 1976*)
- Básicamente consiste en calcular un **efecto promedio**
- **Metaanálisis** es la evaluación cualitativa y cuantitativa, síntesis e integración estructurada de información procedente, en forma de resultados, de diferentes fuentes de información o de estudios independientes sobre un mismo tema (*Janieck 1989*)

El primer metaanálisis …

REPORT ON CERTAIN ENTERIC FEVER INOCULATION STATISTICS.

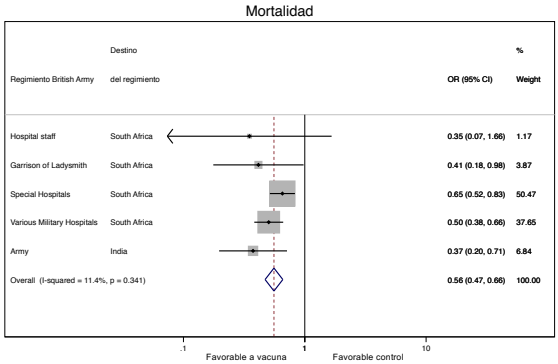
PROVIDED BY LIEUTENANT-COLONEL R. J. S. SIMPSON, C.M.G., R.A.M.C.

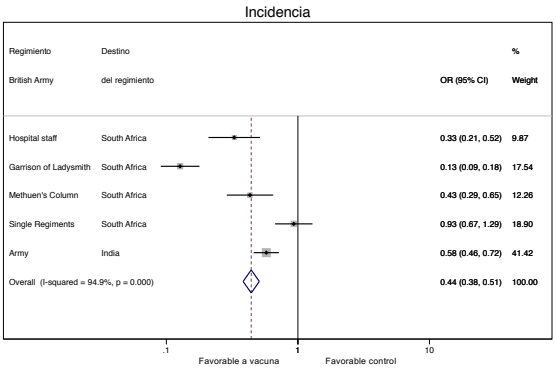
BY KARL PEARSON, F.R.S.,

Professor of Applied Mathematics, University College, London.

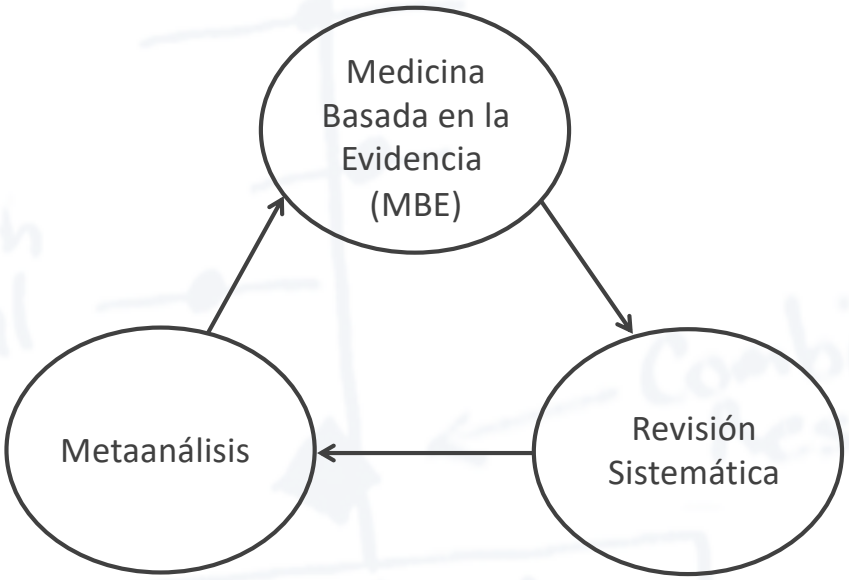
THE statistics in question were of two classes: (A) Incidence (B) Mortality Statistics. Under each of these headings the data belonged to two groups: (i) Indian experience; (ii) South African War experience. These two experiences were of a somewhat different character. That for India covered apparently the European army, of whatever branch and wherever distributed; that for South Africa was given partly by locality, partly by column, and partly by special hospital. Thus the Indian and South African experiences seem hardly comparable. Many of the groups in the South African experience are far too small to allow of any definite opinion being formed at all, having regard to the size of the probable error involved. Accordingly, it was needful to group them into larger series. Even thus the material appears to be so heterogeneous, and the results so irregular, that it must be doubtful how much weight is to be attributed to the different results.

The following groups were made on the basis of Lieutenant-Colonel Simpson's table (see Appendix A).





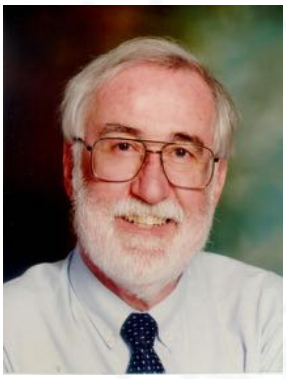
Introducción



Medicina Basada en la Evidencia

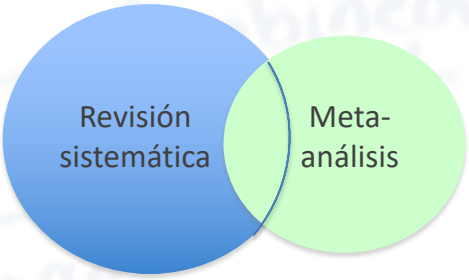
- *Utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes*

  (Sackett et al. 1996)



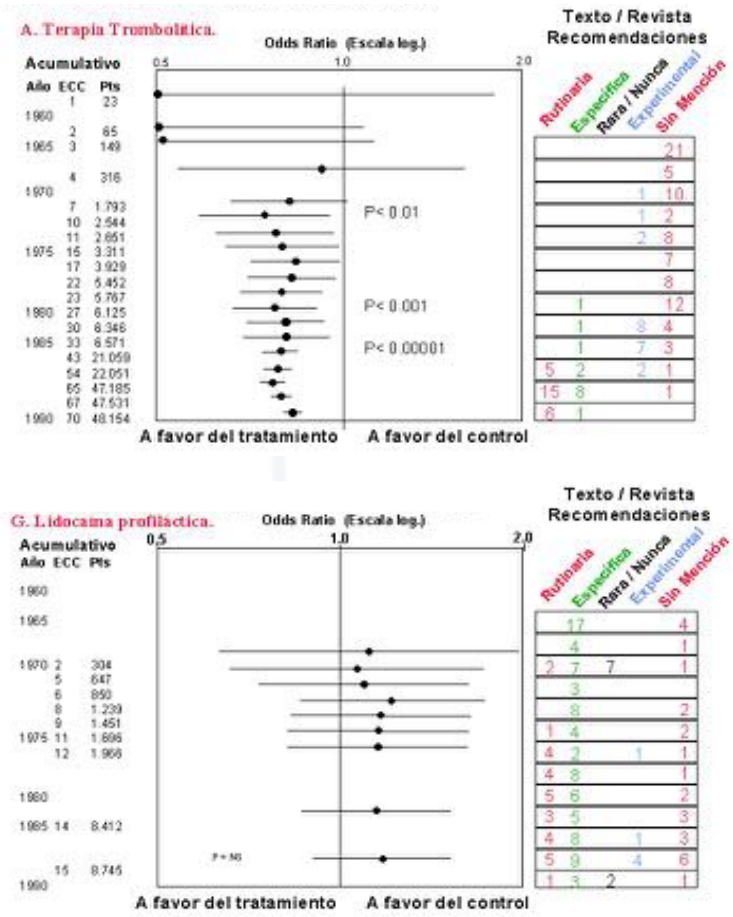
Revisión sistemática

- Revisión de una **cuestión formulada claramente**, que utiliza **métodos sistemáticos** y explícitos para **identificar, seleccionar y evaluar críticamente** la investigación relevante, y para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión
- Se pueden utilizar o no métodos estadísticos (**meta-análisis**) para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos



Etapas de la Revisión Sistemática

- Pregunta PICO
- Búsqueda bibliográfica
- Lectura crítica
- Metaanálisis
- Reportar resultados con guía PRISMA

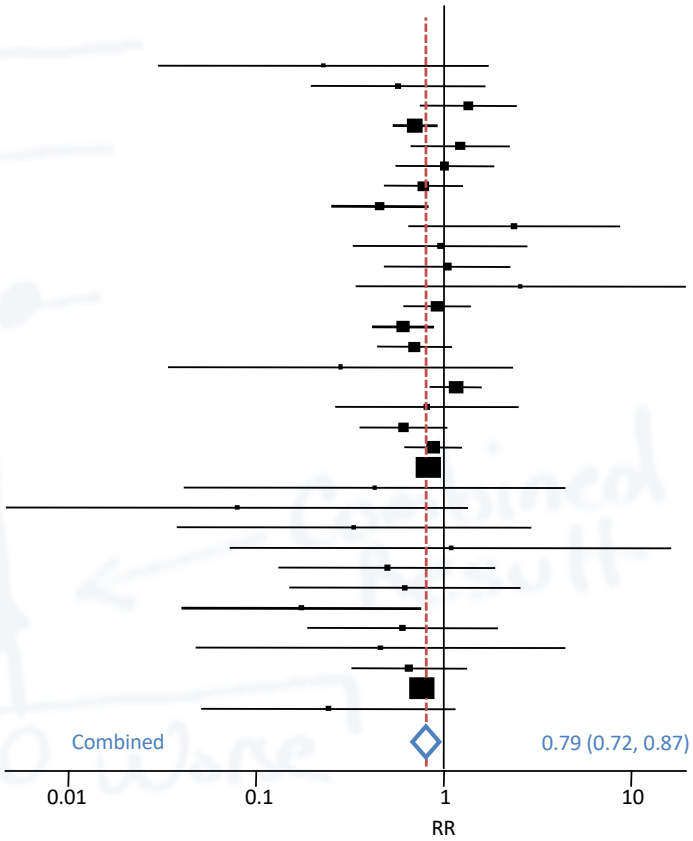


(Antman et al. 1992)

Metaanálisis

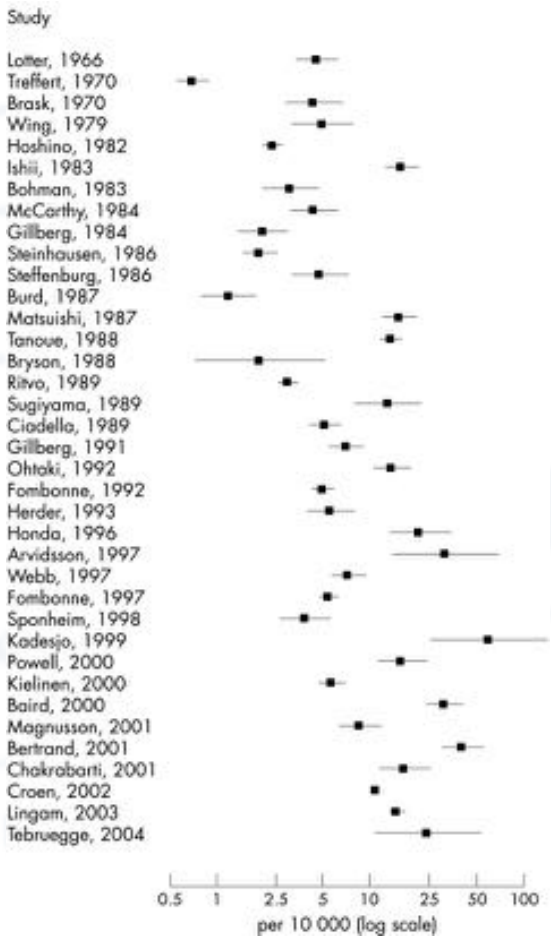
- **Aumentar la precisión**
  - Capacidad para detectar un efecto estadísticamente significativo, o para estimar un efecto con un intervalo de confianza más preciso
- Evaluar la **consistencia de los resultados**
  - Cuantificar la variación entre los estudios
- **Responder preguntas** que no se plantean en los estudios individuales
  - Identificar diferencias entre los estudios

Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC.
Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction.
N Engl J Med 1992;327:248-254



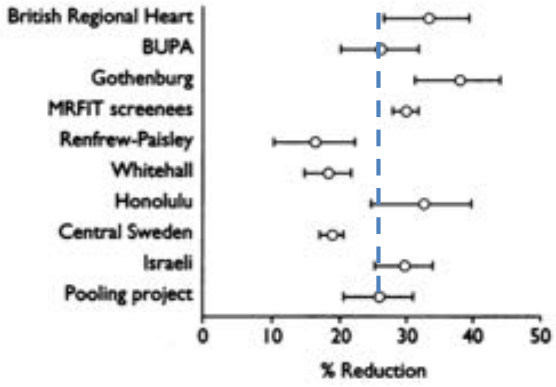
IV streptokinase for acute MI (3 months mortality)

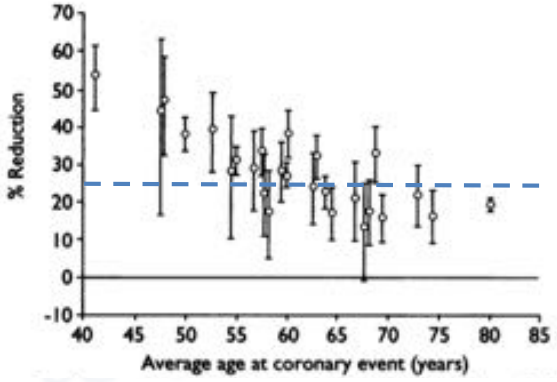
Williams JG, Higgins JP, Brayne CE.
Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders.
Arch Dis Child 2006;91:8-15



Prevalence of typical autism

Thompson SG.
Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated.
Br Med J 1994;309:1351-5





Risk of IHD associated with 0.6 mmol/l serum cholesterol reduction.

¿Qué resultados combinar?

- ¿En qué medida estadística se fija el clínico?
  - ¡El valor p!
- ¿Qué es el **valor p**?
  - La probabilidad de observar una diferencia entre tratamientos tan, o más, grande como la que hemos observado en nuestros datos, suponiendo H_0 cierta
  - Pero … **NO considera el sentido ni la magnitud** de la diferencia (efecto) entre tratamientos, porque NO es una medida del efecto
  - **NO se recomienda** utilizar el valor p para metaanálisis

¿Qué resultados combinar?

- Variable de **respuesta** (Y) **binaria**
  - Diferencia absoluta de riesgo (**DR**)
  - Riesgo relativo (**RR**)
  - Razón de odds (**OR**)
- Variable de **respuesta** (Y) **continua**
  - Diferencia de medias (**D**)

¿Qué datos recoger?

- La **medida del efecto** muestra un **efecto promedio**
- Todo efecto promedio debe ser acompañado de una **medida de variabilidad**

- Medidas de variabilidad

Int. Conf.: $(a_\theta; b_\theta)$

Error Std.: $s_\theta = (b_\theta - a_\theta)/(2x1.96)$

Varianza: $s^2_\theta = s_\theta \times s_\theta$

- o alternativamente

Varianza: s^2_θ

Err. Std.: $s_\theta = \sqrt{s^2_\theta}$

Int. Conf.: $\theta \pm 1.96 \times s_\theta$

¿Qué resultados combinar?

- Respuesta binaria
  - Tabla 2x2

	Respuesta (y)	
Tto. (x)	*Si*	*No*
Si	a	b
No	c	d

$P_{(y=Si)}$
a/(a+b)
c/(c+d)

  - Medida (absoluta) en escala aditiva
    - DR = (a/(a+b)) – (c/(c+d))
  - Medidas (relativas) en escala multiplicativa
    - RR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))

¿Qué resultados combinar?

- Respuesta binaria
  - Tabla 2x2

	Respuesta (y)	
Tto. (x)	*Si*	*No*
Si	a	b
No	c	d

$Odds_{(y=Si)}$
a/b
c/d

  - Medida (absoluta) en escala aditiva
    - DR = (a/(a+b)) – (c/(c+d))
  - Medidas (relativas) en escala multiplicativa
    - RR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))
    - OR= (a/b) / (c/d)

¿Qué resultados combinar?

- Respuesta binaria y tratamiento binario
  - Tabla 2x2

	Respuesta (y)	
Tto. (x)	*Si*	*No*
Si	a	b
No	c	d

  - Medida, y su varianza, en escala aditiva
    - DR con $s^2_{DR} = (ab/(a+b)^3)-(cd/(c+d)^3)$
  - Medidas, y sus varianzas, de escala multiplicativa a additiva
    - log(RR) con $s^2_{log(RR)} = (1/a)-(1/(a+b))+(1/c)-(1/(c+d))$
    - log(OR) con $s^2_{log(OR)} = (1/a)+(1/b)+(1/c)+(1/d)$

¿Qué resultados combinar?

- Respuesta continua
  - Tabla de medias

	Respuesta (y)		
Tto. (x)	*n*	*media*	*(ds)*
Si	n_1	m_1	(s_1)
No	n_2	m_2	(s_2)

  - Diferencia de medias, y su varianza
    - $D = m_1 - m_2$ con $s^2_D = ((n_1-1)s_1^2+(n_2-1)s_2^2)/(n_1+n_2-2)$
  - Diferencia estandarizada de medias, y su varianza
    - $d = (m_1 - m_2)/s$ con $s^2_d = (n_1+n_2)/(n_1n_2)+d^2/2(n_1+n_2-2)$

      con $\sqrt{((n_1-1)s_1^2+(n_2-1)s_2^2)/(n_1+n_2-2)}$

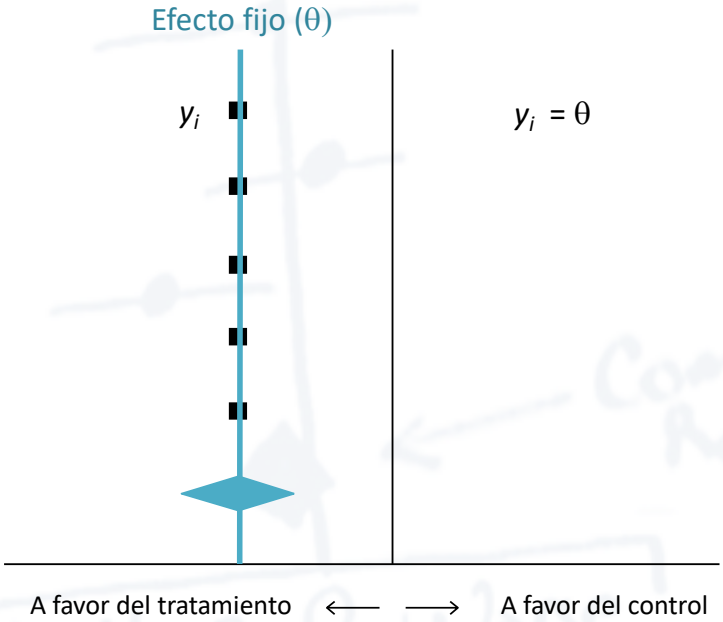
¿Qué datos recoger?

- Datos **secundarios**
  - Medida del efecto
  - Medida de variabilidad de la efecto
- Datos **primarios resumidos**
  - Celdas de la tabla 2 × 2
  - Celdas de la tabla de medias
- Metaanálisis permite **combinar**
  - Medidas del efecto en escala (simétrica) aditiva
  - Misma medida del efecto y misma medida de variabilidad en todos los estudios incluidos en el metaanálisis

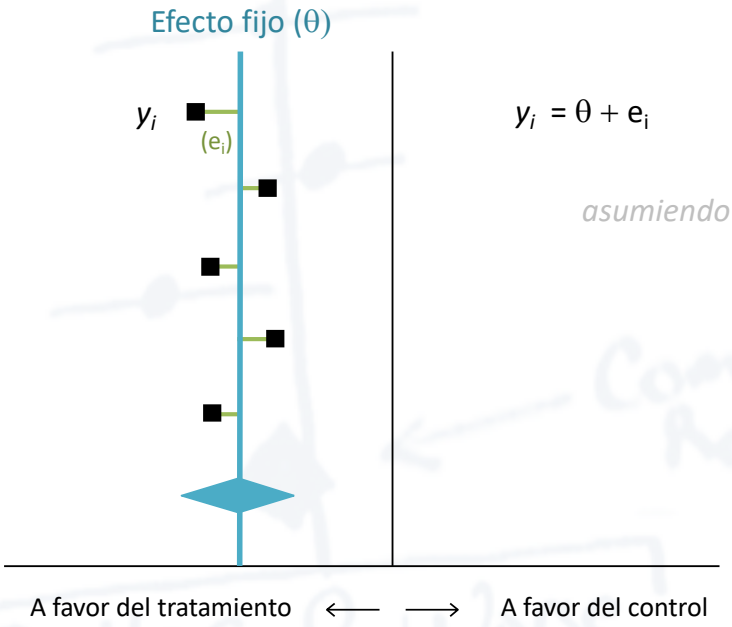
¿Cómo combinar resultados?

Statistical analysis. *We estimated a pooled RE with 95% CI based on a fixed- and random- effects model depending on the heterogeneity of the analysis. Statistical heterogeneity among studies included in the meta-analysis was assessed using the Q and* I^2 *statistics.*

Modelo de efectos fijos



Modelo de efectos fijos



asumiendo $e_i \sim N(0, s_i^2)$

Modelos para metaanálisis

- ***Efectos Fijos***
  - Asume homogeneidad de efectos

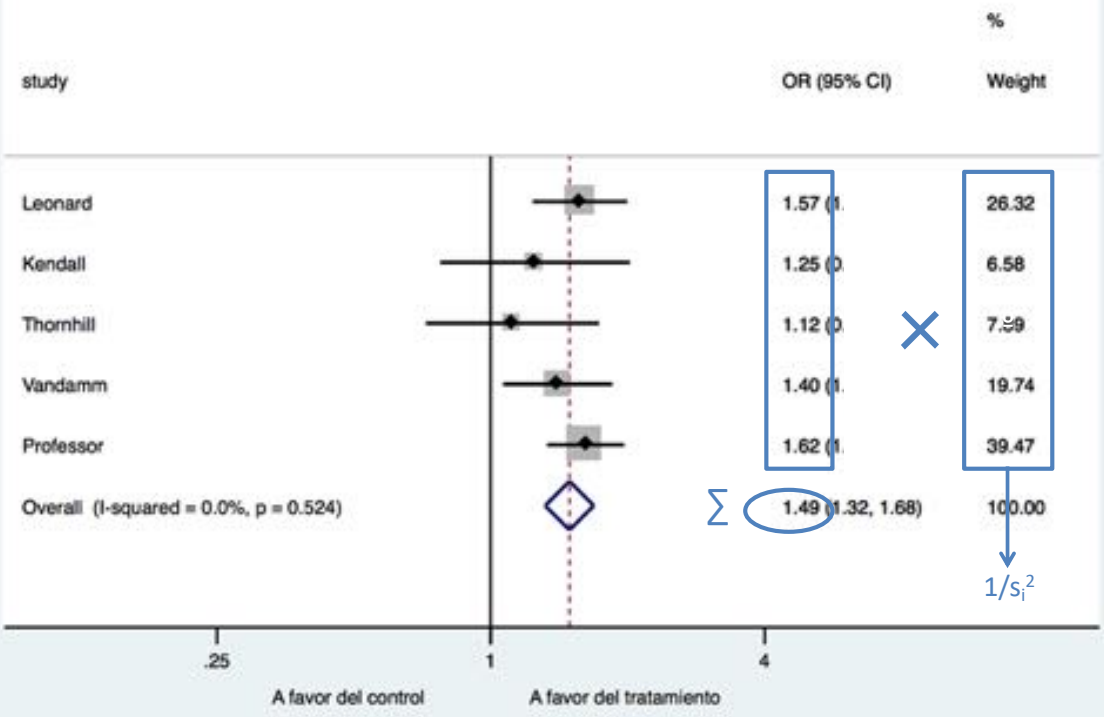
    H_0: $y_1 = y_2 = \ldots = y_k$
- Estimador combinado

$$\hat{\theta} = \sum w_i y_i / \sum w_i$$

$$\text{con } s^2_{\hat{\theta}} = 1 / \sum w_i$$

  - Pesos $\mathbf{w_i = 1/s_i^2}$
  - *Método del inverso de la varianza (Cochran 1937)*

Borenstein et al. *"Introduction to Meta-analysis"* (Capítulo 19, página 151)



Modelos en metaanálisis

- ***Efectos Fijos***
  - Todos los estudios comparten un mismo efecto común del tratamiento
  - El metaanálisis estima este único efecto
- Ventaja
  - Sencillo de entender y fácil de calcular
- Limitación
  - Asumir homogeneidad de efectos

Heterogeneidad

- **Prueba de heterogeneidad**

$$H_0: y_1 = y_2 = \ldots = y_k$$

$$Q = \sum w_i \left(y_i - \hat{\theta}\right)^2 \sim \chi^2_{k-1}$$

  - Problema de potencia estadística. Baja con pocos estudios y demasiada con muchos estudios

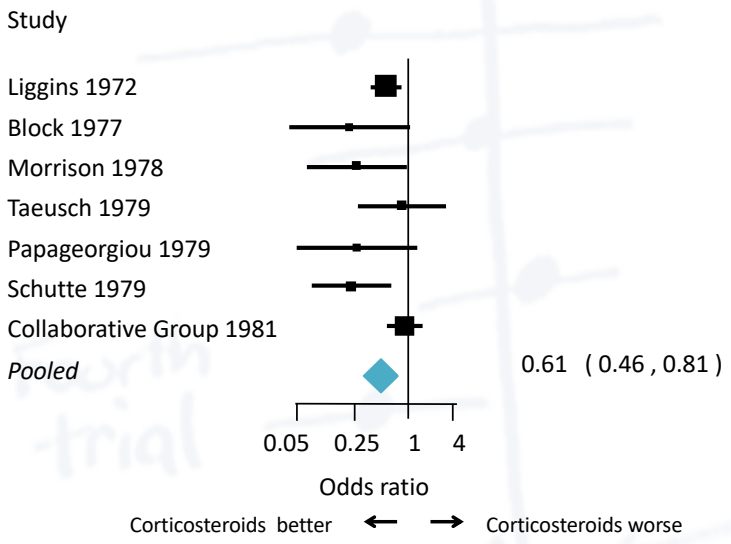
- **Índice de heterogeneidad**

$$I^2 = \frac{Q - (k-1)}{Q} \times 100\%$$

con $I^2=0$ si $I^2<0$

  - Proporción de la variabilidad total explicada por la heterogeneidad
  - Valores de I^2 de 25%, 50% y 75% pueden considerarse como heterogeneidad baja, moderada, alta y muy alta

Ensayos del logo de la *Colaboración Cochrane*: Corticosteroides para el parto prematuro (*1981*)



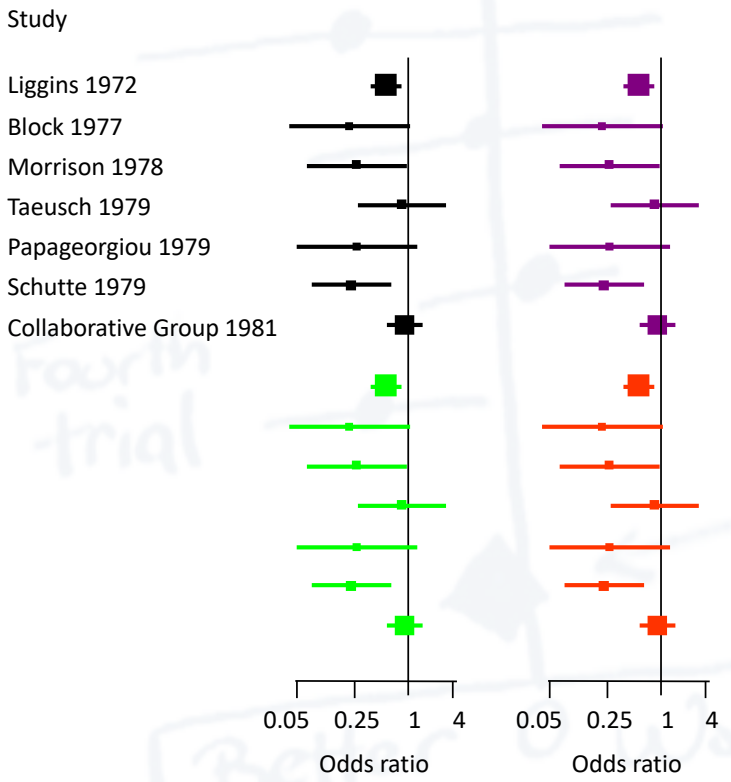
Heterogeneidad

Q = 11.2 (6 df), p = 0.08

I^2 = 46%

(Cortesía de S Thompson y JPT Higgins)

Ensayos del logo de la *Colaboración Cochrane*: Corticosteroides para el parto prematuro (*1981*)



Heterogeneidad

Q = 11.2 (6 df), p = 0.08

I^2 = 46%

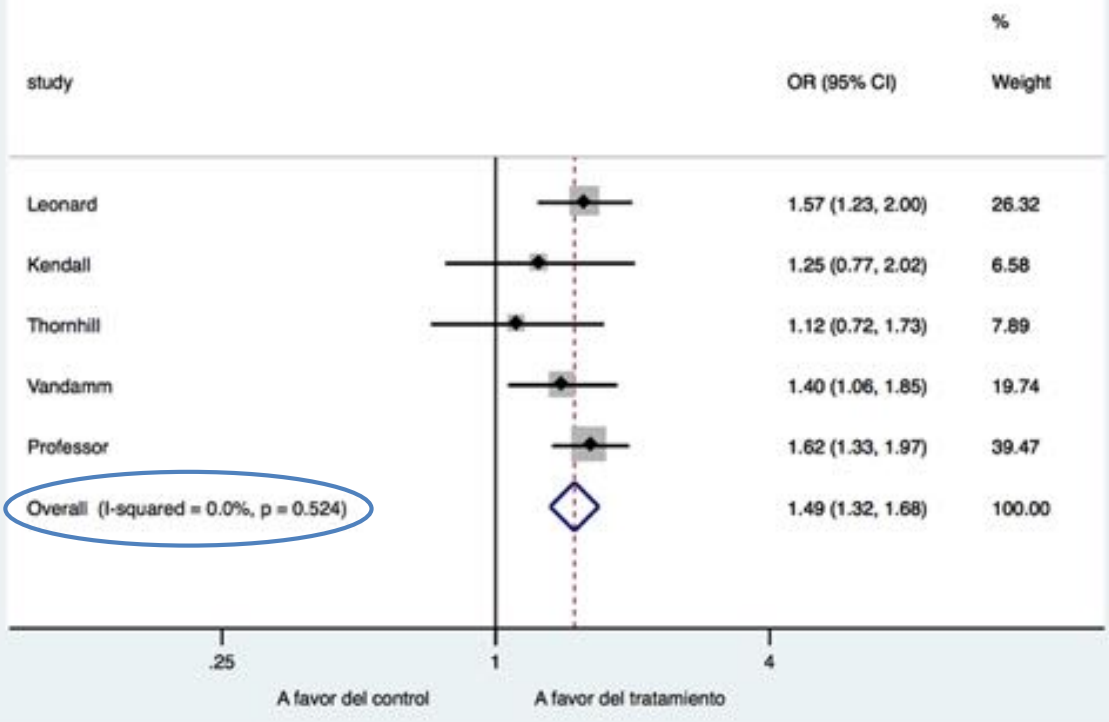
Heterogeneidad

Q = 44.7 (27 df), p = 0.02

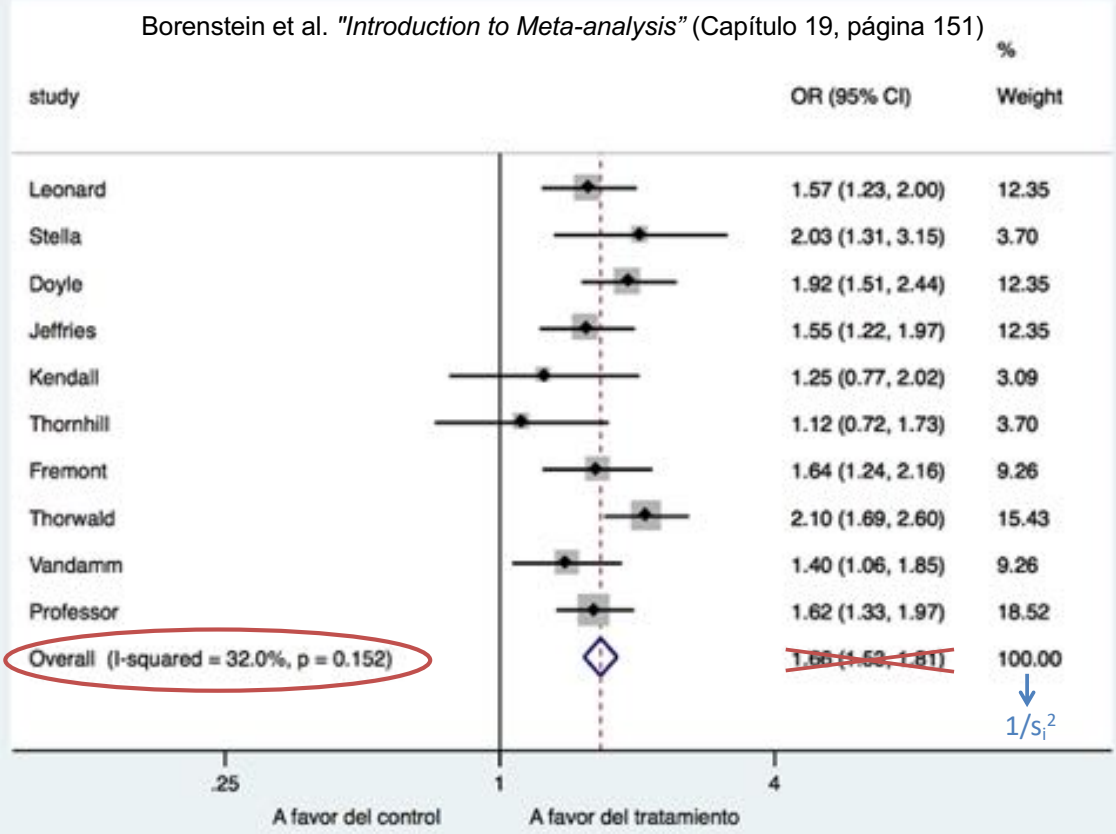
I^2 = 40%

(Cortesía de S Thompson y JPT Higgins)

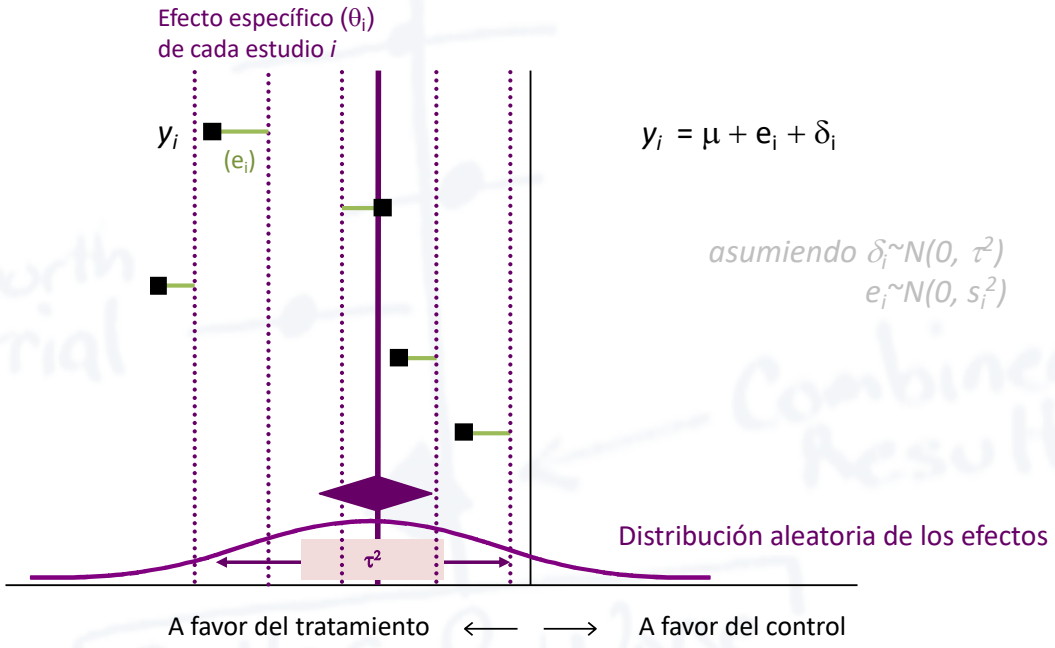
Borenstein et al. *"Introduction to Meta-analysis"* (Capítulo 19, página 151)



Borenstein et al. *"Introduction to Meta-analysis"* (Capítulo 19, página 151)



Modelo de efectos aleatorios



$y_i = \mu + e_i + \delta_i$

asumiendo $\delta_i \sim N(0, \tau^2)$
$e_i \sim N(0, s_i^2)$

Modelos para metaanálisis

- ***Efectos Fijos***
  - Asume homogeneidad de efectos

    H_0: $y_1 = y_2 = \ldots = y_k$
- Estimador combinado

$$\hat{\theta} = \sum w_i y_i / \sum w_i$$

$$\text{con } s^2_{\hat{\theta}} = 1 / \sum w_i$$

  - Pesos $w_i = 1/s_i^2$
  - Método del inverso de la varianza (*Cochran 1937*)

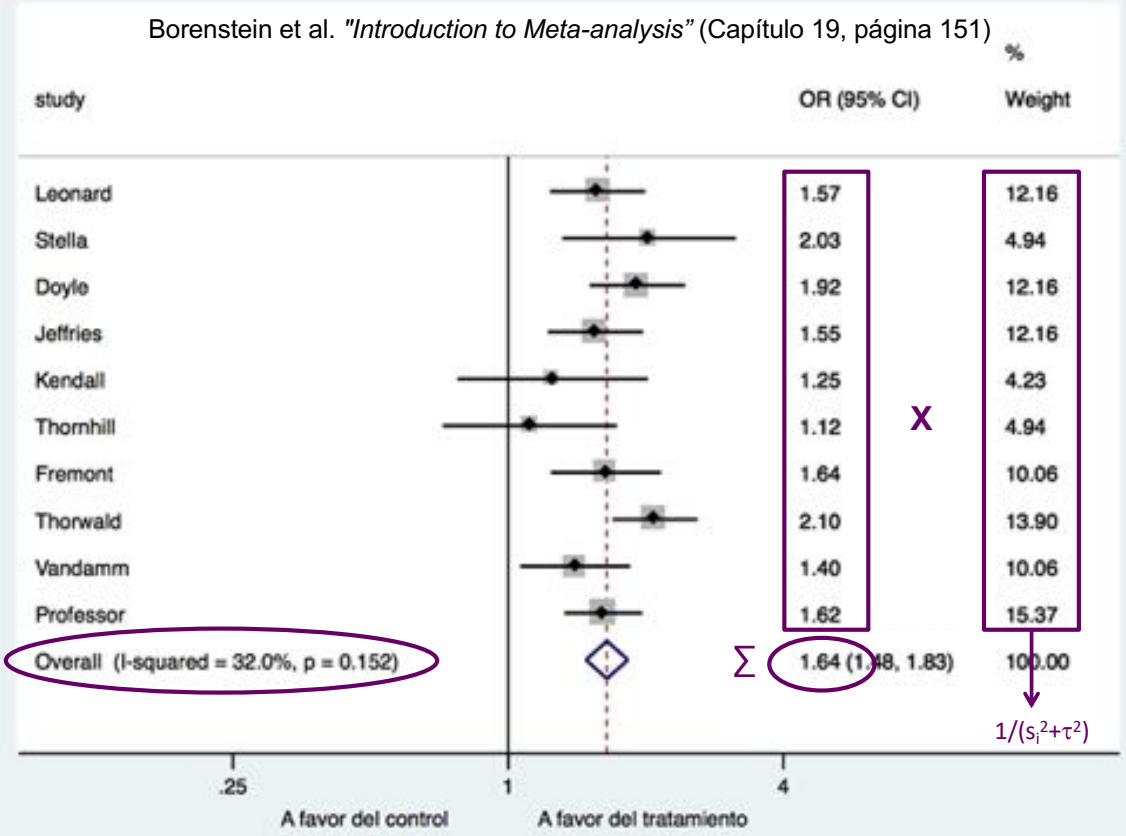
- ***Efectos Aleatorios***
  - Asume que las medidas del efecto se distribuyen aleatória-mente con media y varianza fijas
- Estimador combinado

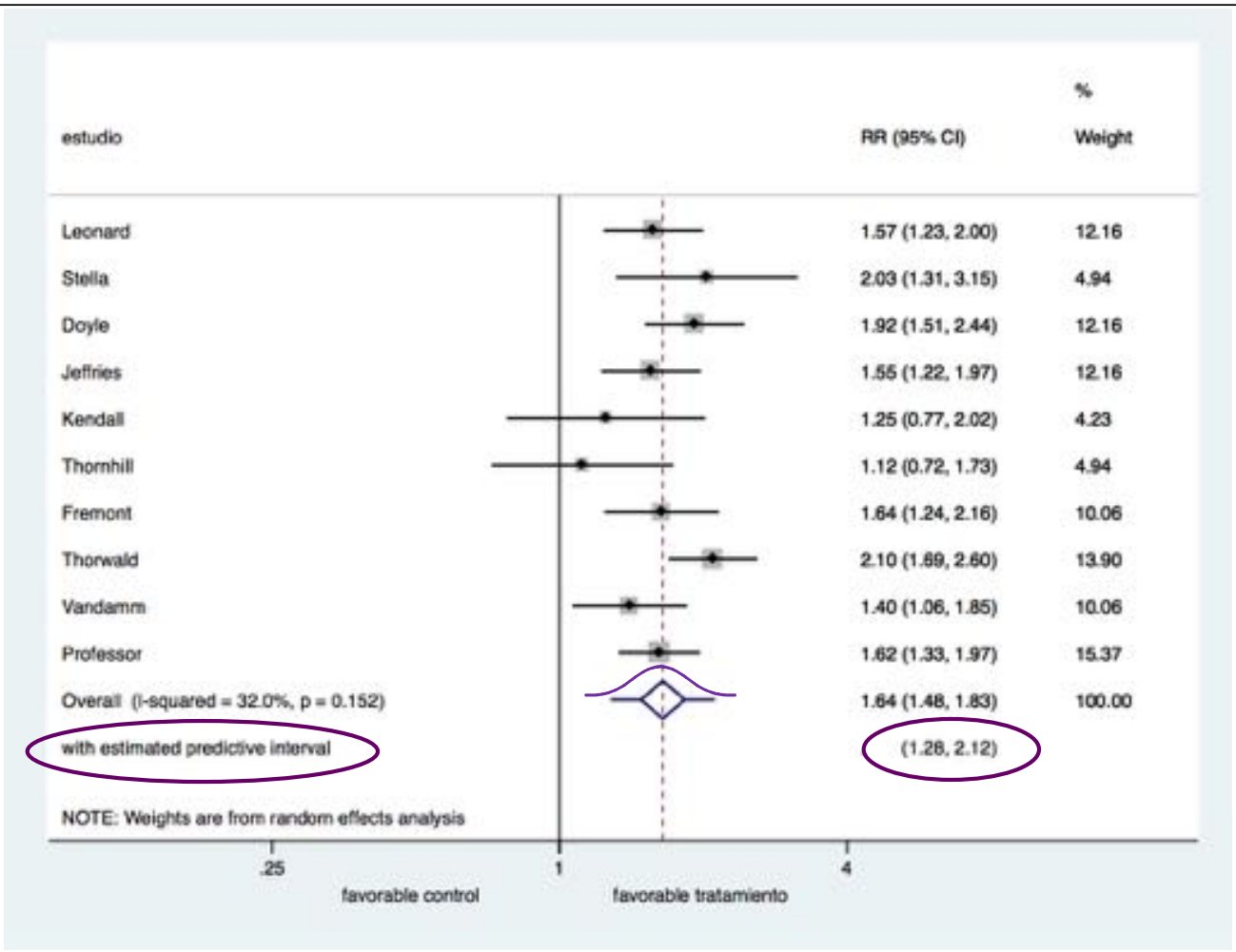
$$\hat{\mu} = \sum w_i^* y_i / \sum w_i^*$$

$$\text{con } s^2_{\hat{\mu}} = 1 / \sum w_i^*$$

  - Pesos $\mathbf{w_i^* = 1/(s_i^2+\tau^2)}$
  - *Método de DerSimonian y Laird (1986)*

Borenstein et al. *"Introduction to Meta-analysis"* (Capítulo 19, página 151)



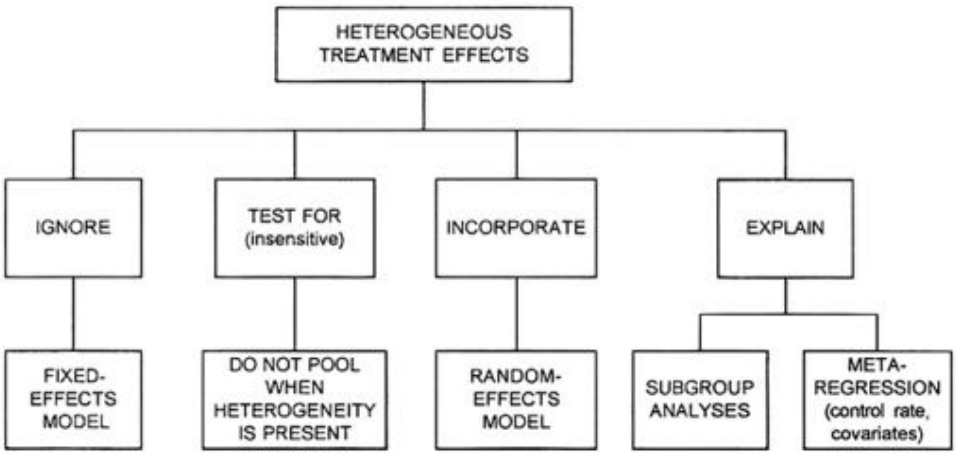


Modelos en metaanálisis

- *Efectos Fijos*
  - Todos los estudios comparten un mismo efecto (fijo) común del tratamiento
  - El metaanálisis estima este único efecto
- Ventaja
  - Sencillo de entender y fácil de calcular
- Limitación
  - Asumir homogeneidad de efectos

- ***Efectos Aleatorios***
  - Distintos efectos del tratamiento distribuidos aleatoriamente entre estudios
  - El metaanálisis es un promedio de estos efectos
- Ventaja
  - Considera variabilidad, *intra-* y *entre-* estudios (τ^2)
- Limitación
  - No explica por que los efectos son distintos entre los estudios

Heterogeneidad

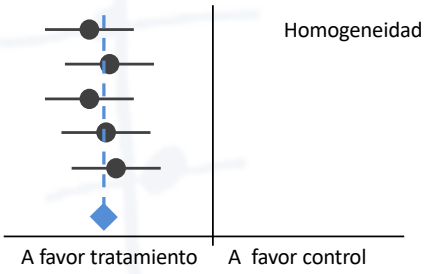


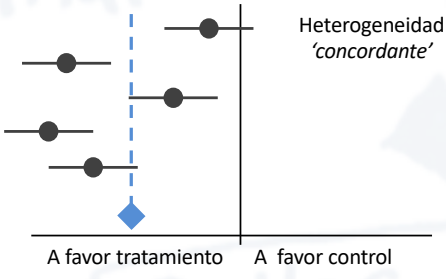
(Lau et al. 1997)

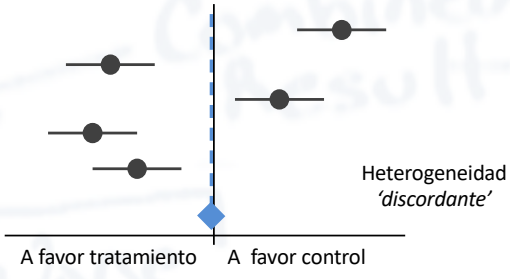
¿Qué es la heterogeneidad?

- La heterogeneidad estadística es la variación en los efectos reales, que puede manifestarse en la **variación observada mayor de lo esperado por azar**
- Estudios realizados en **diferentes lugares, tiempos y poblaciones** conducen a resultados diferentes *entre*-estudios
- La heterogeneidad **no debe ser ignorada**

¿Qué es la heterogeneidad?







(Tobías 2006)

Causas de la heterogeneidad

1. Diferencias en diseños (sesgo)

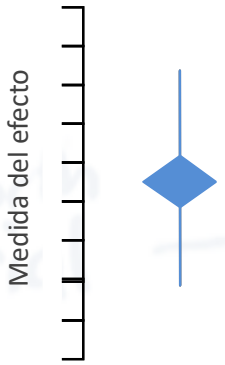
- Variaciones en el diseño
  - Con *vs.* sin asignación aleatoria
  - Grupos paralelos *vs.* cruzados
- Desarrollo del estudio
  - Cegamiento, tipo de análisis, imputación
- Desgaste
  - Abandonos

2. Diferencias en poblaciones (diversidad)

- Participantes
  - Características
  - Criterios de elegibilidad
- Intervenciones
  - Composición, dosis, duración, control
- Medidas de respuesta
  - Definición de evento, forma de medir la respuesta

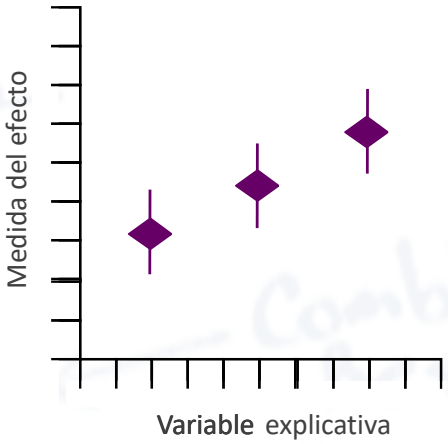
Visiones del metaanálisis

Visión sintética



Modelos de efectos fijos y/o aleatorios

Visión analítica

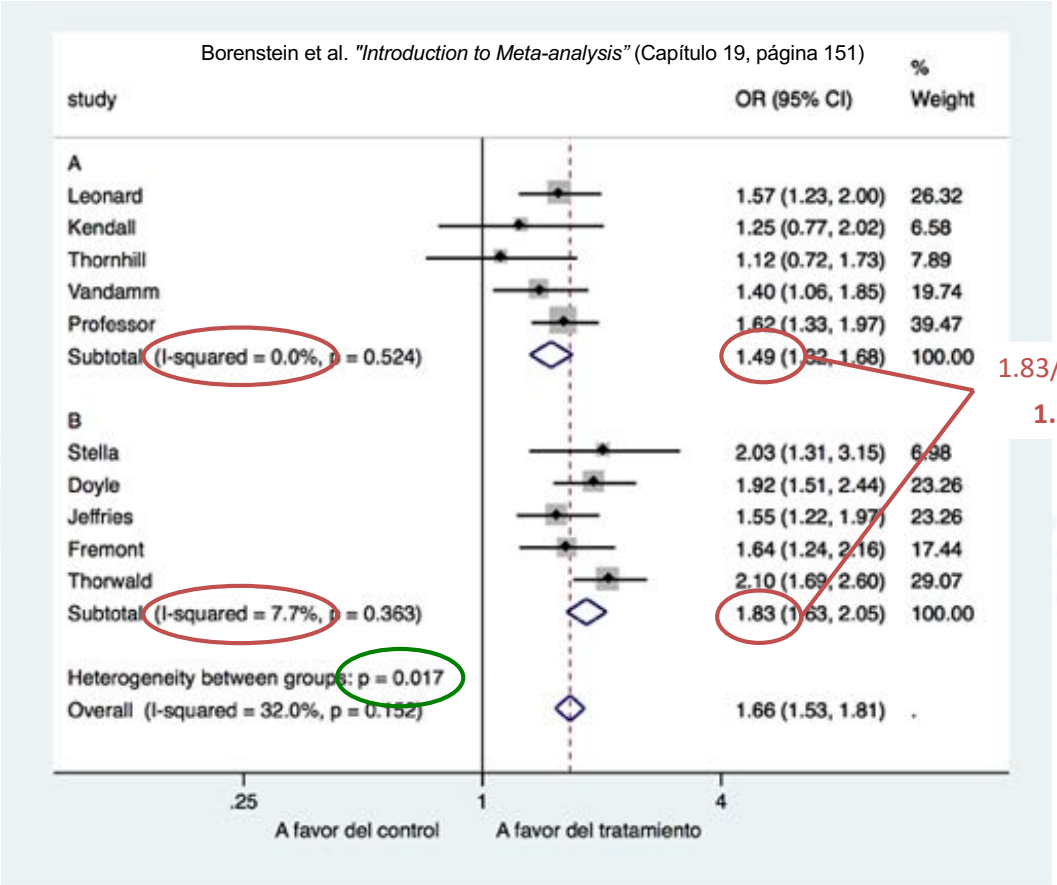


Metaanálisis por subgrupos

(Tobías 2006)

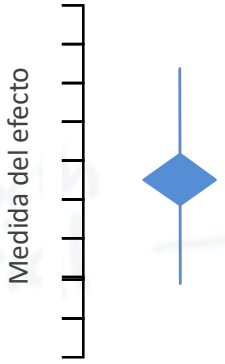
Metaanálisis por subgrupos

- Metaanálisis estratificados para investigar posibles fuentes de heterogeneidad
- Definir subgrupos a partir de características del diseño y/o población de cada estudio
- Cada subgrupo ha de ser homogéneo internamente, pero los subgrupos han de heterogéneos entre ellos

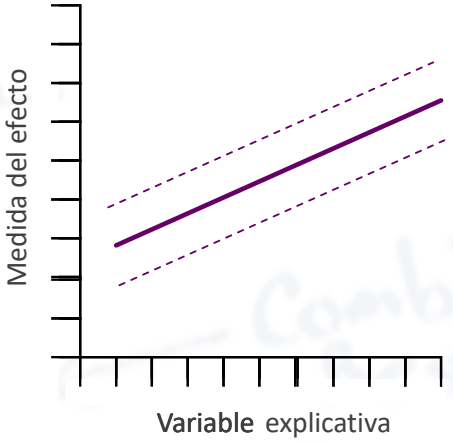


Visiones del metaanálisis

Visión sintética



Visión analítica



Modelos de efectos fijos y/o aleatorios

Metaregresión

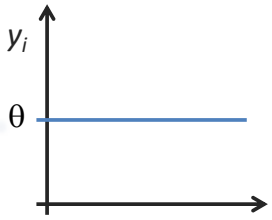
(Tobías 2006)

Metaanálisis como modelo lineal

- Efectos fijos

  $y_i = \theta + e_i$

  $e_i \sim N(0, s_i^2)$

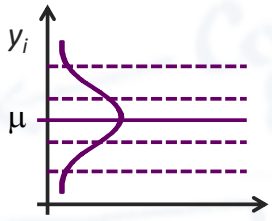


- Efectos aleatorios

  $y_i = \mu + \delta_i + e_i$

  $\delta_i \sim N(0, \tau^2)$

  $e_i \sim N(0, s_i^2)$



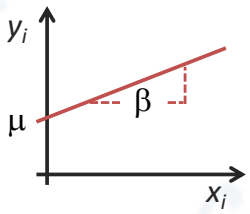
Metaregresión

- Metaanálisis como modelo de regresión lineal ponderado con efectos aleatorios

$$y_i = \mu + \beta x_i + \delta_i + e_i$$

$$\delta_i \sim N(0, \tau^2)$$

$$e_i \sim N(0, v_i)$$



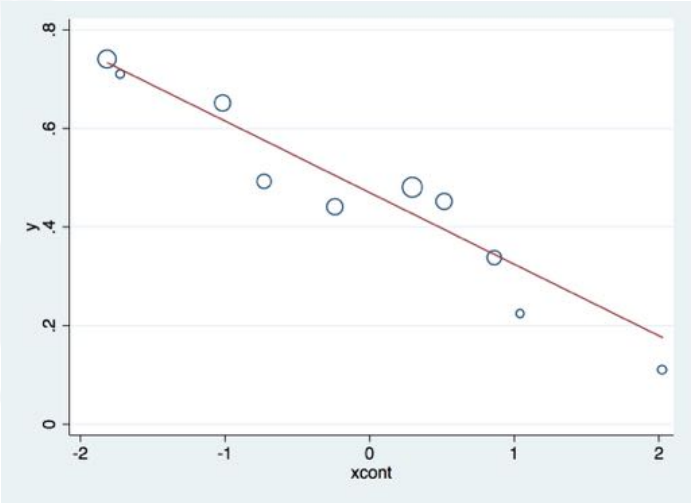
con variable explicativa (x) que identifica

- Características del diseño de los estudios
- Características de las poblaciones de los estudios

```
Meta-regression                                          Number of obs   =      10
Method of moments estimate of between-study variance     tau2            =       0
% residual variation due to heterogeneity                 I-squared_res   =    0.0%
Without Knapp-Hartung modification
------------------------------------------------------------------------------
           y |     exp(b)   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
      xgrupo |   1.228626   .1059453     2.39   0.017     1.037576    1.454854
       _cons |   1.489275   .0935683     6.34   0.000     1.316726    1.684435
------------------------------------------------------------------------------

              A (xgrupo = 0): _cons          = 1.489
              B (xgrupo = 1): _cons*xgrupo = 1.486*1.228 = 1.825


Subgroup meta-analysis

                           |     RR    [95% Conf. Interval]
---------------------------+--------------------------------------------------
       A - D+L pooled RR   |   1.489     1.317      1.684
       B - D+L pooled RR   |   1.828     1.619      2.064
---------------------------+--------------------------------------------------
...
Overall Test for heterogeneity between sub-groups:
                  5.70          1        0.017
```

```
Meta-regression                                         Number of obs   =       11
Method of moments estimate of between-study variance    tau2            =   .06269
% residual variation due to heterogeneity                I-squared_res   =   60.81%
Without Knapp-Hartung modification
------------------------------------------------------------------------------
       logRR |     exp(b)   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
       xcont |   .8648592   .0365624    -3.43   0.001     .7960866    .9395728
       _cons |   1.599766   .0710516    10.58   0.000     1.466397    1.745266
------------------------------------------------------------------------------
```

logRR = 0.470 - 0.145*x



Limitaciones

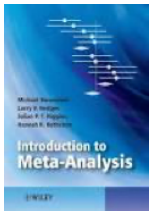
- **Pocos estudios** incluidos en el metaanálisis (bajo poder estadístico)
- Estudia **relaciones observacionales** (*sesgo de confusión*)
- Variables con **definición arbitraria de grupos** y/o agregadas (falacia ecológica o *sesgo de agregación*)
- **Demasiadas variables** relacionadas con características de diseños y poblaciones (*sesgo de interpretación*)

Resumen

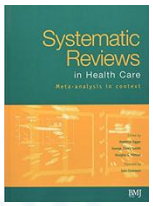
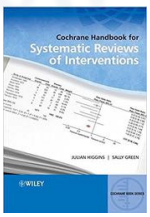
- En caso de heterogeneidad,
  - El modelo de efectos fijos es inapropiado
  - El modelo de aleatorios no explica las diferencias *entre*- estudios
- Identificar variables explicativas de heterogeneidad, relacionadas con el diseño y poblaciones de estudios, con metaanálisis por subgrupos y/o metaregresión
- Evaluar y evitar sesgos de análisis, confusión e interpretación

Bibliografía adicional

- Borestein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. ***Introduction to Meta-analysis*** (mainly Chapters 4, 5, 11, 12, 13, 16, 19 and 20). Wiley: Chichester, 2009



- Egger M, Davey-Smith G, Altman D (Eds.). ***Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context 2nd Edition***. BMJ Books, 2001



- Higgins JPT, Green S (Eds.). ***Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions***. The Cochrane Collaboration, 2011 [http://handbook-5-1.cochrane.org]