Metaanálisis en Ciencias de la Salud

Aurelio Tobías
aurelio.tobias@gmail.com

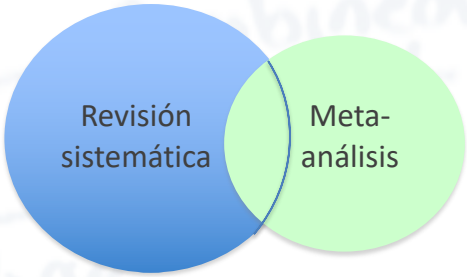
Introducción

- La ciencia es un **proceso acumulativo**
- No es de extrañar que a menudo, podamos encontrar **muchos estudios** que traten de contestar a **la misma pregunta** de investigación

- Es necesario un diseño de investigación para **sintetizar la literatura científica** sobre una cuestión en particular

¿Qué es una 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

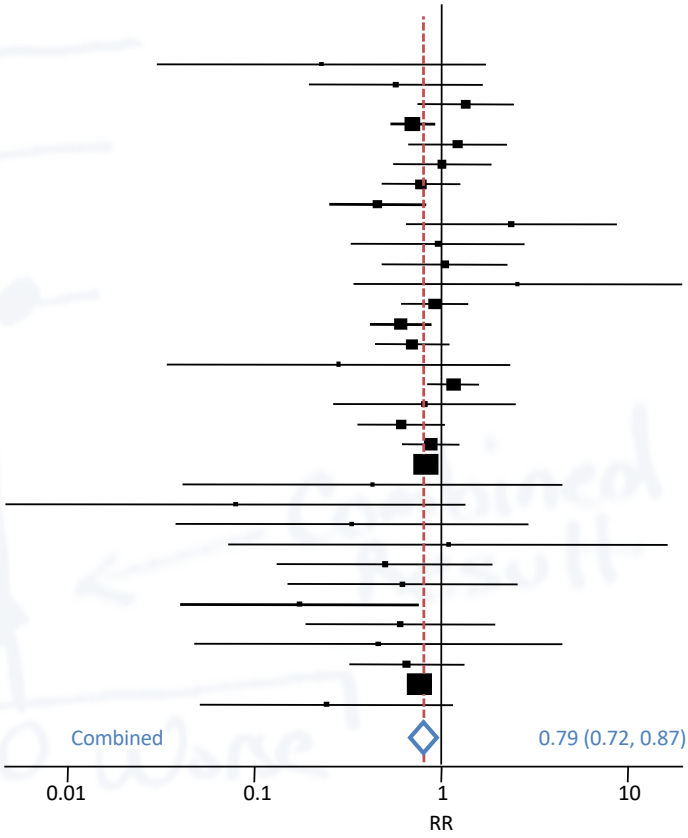
¿Qué es un metaanálisis?

- *Análisis de resultados obtenidos en estudios individuales con la finalidad de integrarlos'*(*Glass 1976*)
- *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*)
- Básicamente consiste en calcular un efecto promedio

¿Cuál es su objetivo?

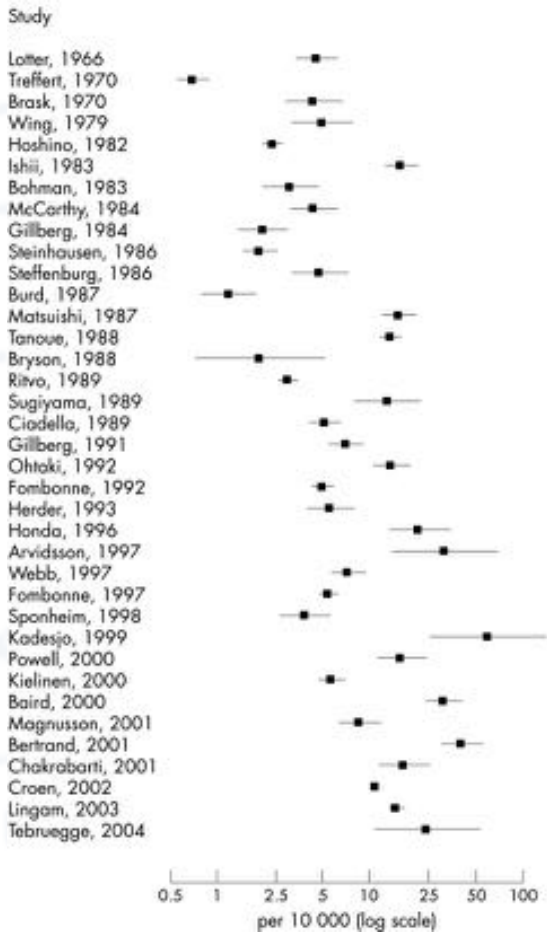
- Aumentar la potencia y la **precisión**
  - Capacidad para detectar un efecto estadísticamente significativo, o para estimar un efecto con un intervalo de confianza más preciso
- Evaluar la **consistencia** de los resultados
  - Cuantificar la variación entre los estudios
- **Responder preguntas** 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



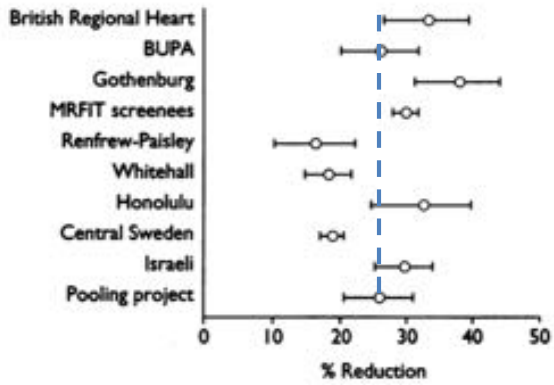
IV streptokinase for acute MI (3 months mortality)

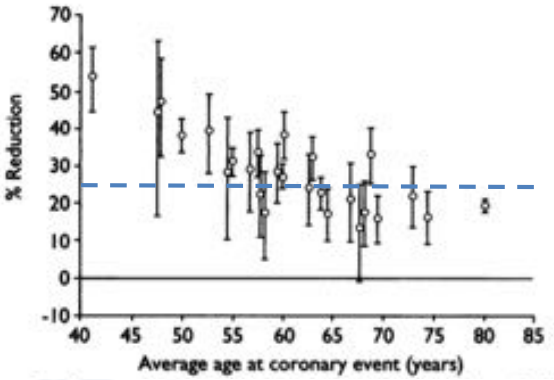
Williams JG, Higgins JP, Brayne CE.
Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders.
Arch Dis Child 2006;91:8-15



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?

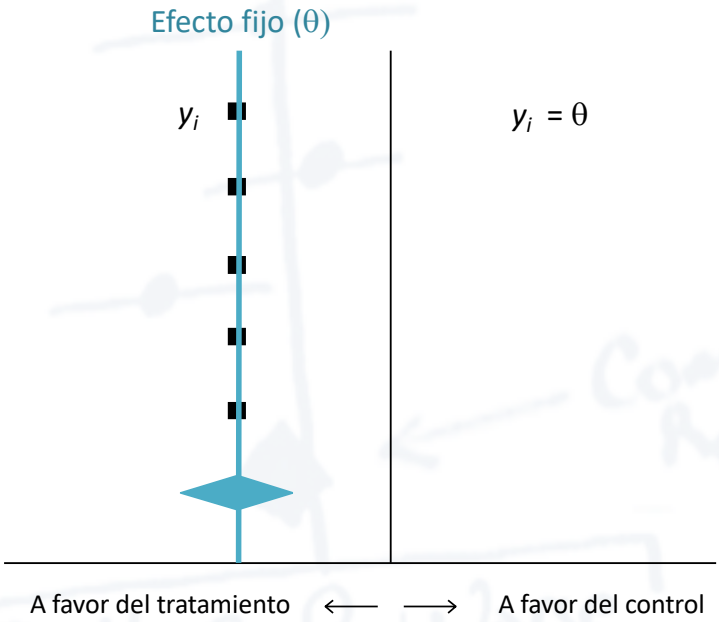
- Datos secundarios
  - **Medida del efecto y su variabilidad**
- Datos primarios resumidos
  - **Tabla 2x2 o tabla de medias**
- Datos primarios
  - **Metaanálisis de datos individuales** (IPD)

- Metaanálisis permite combinar
  - Misma **pregunta de investigación**
  - Mismo tipo de **diseño de estudio**
  - Misma **medida del efecto y su variabilidad**
  - Medidas del efecto en **escala aditiva** (simétrica)

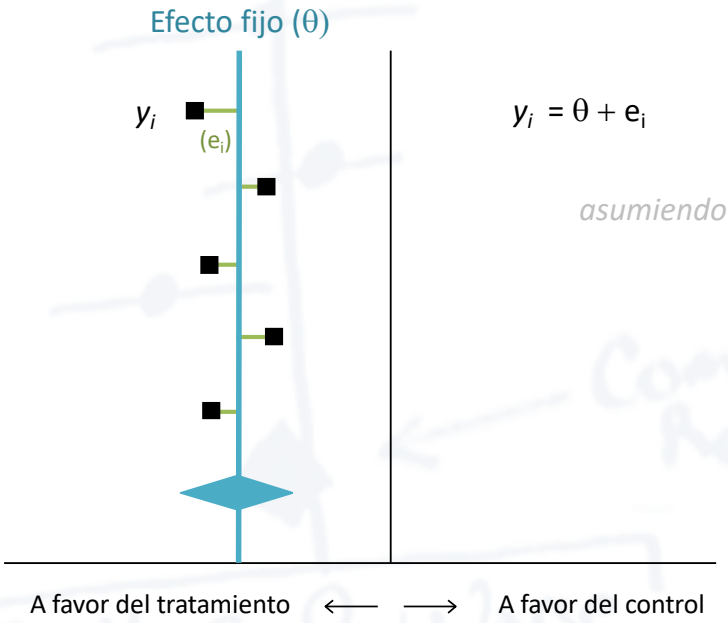
¿Cómo combinar resultados?

Statistical analysis. We estimated a pooled RE with 95% CI based on fixed- and random-effects models depending on the heterogeneity of the analysis. Statistical heterogeneity among studies included in the meta-analysis was assessed using the Q (10) and I^2 statistics (11).

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

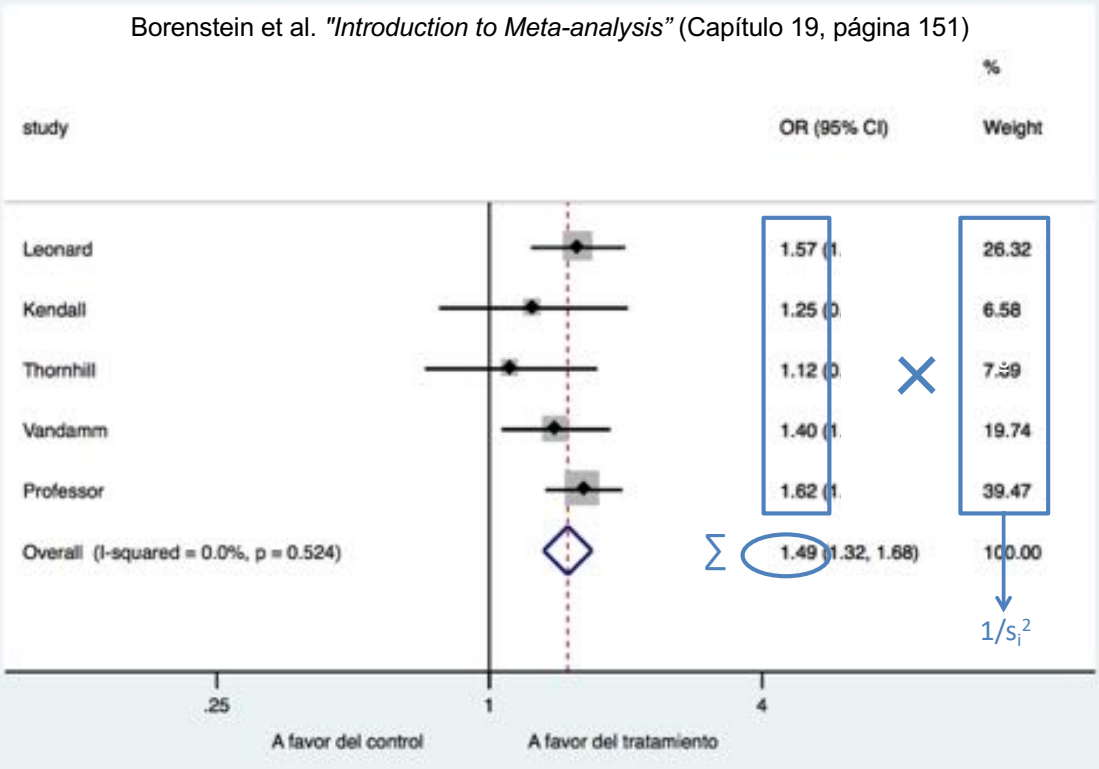
    H_0: $y_1 = y_2 = \ldots = y_k$
- Estimador combinado

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

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

  - 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)



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

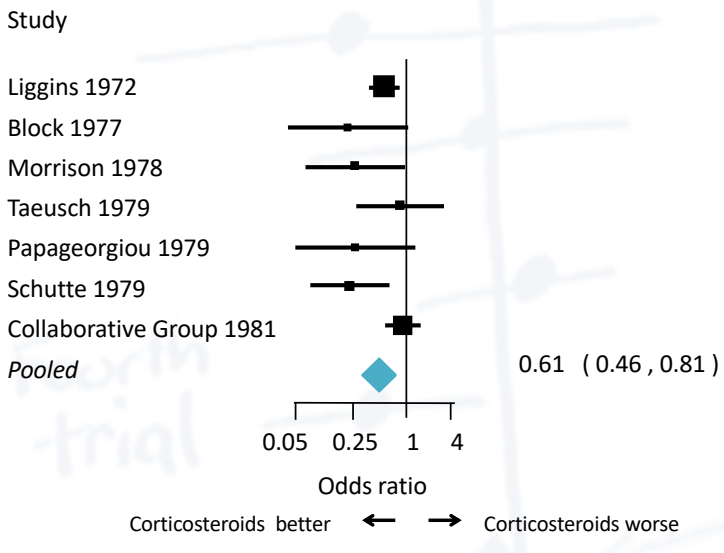
- **Índice de heterogeneidad**

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

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*)

THE COCHRANE COLLABORATION®

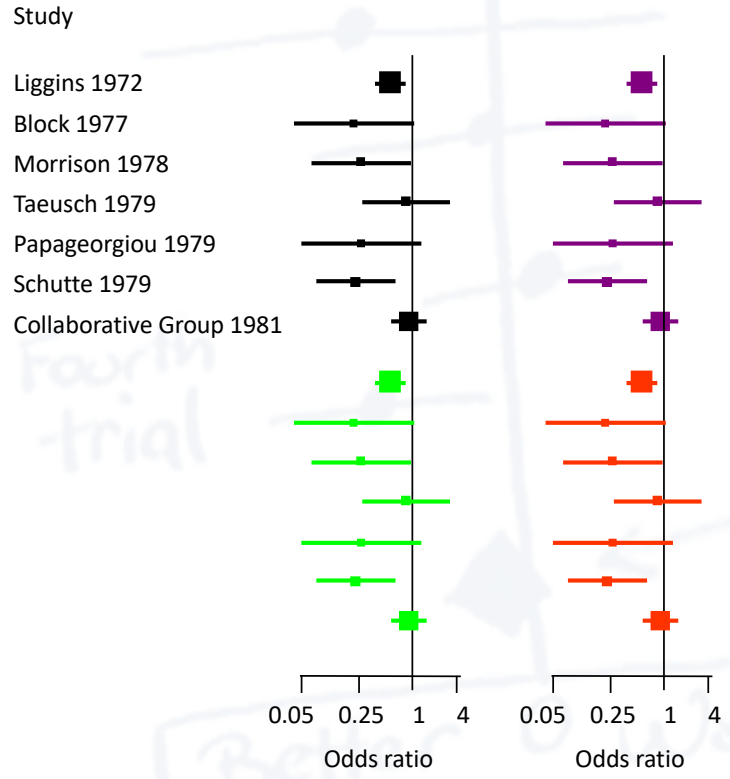
Heterogeneidad

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%

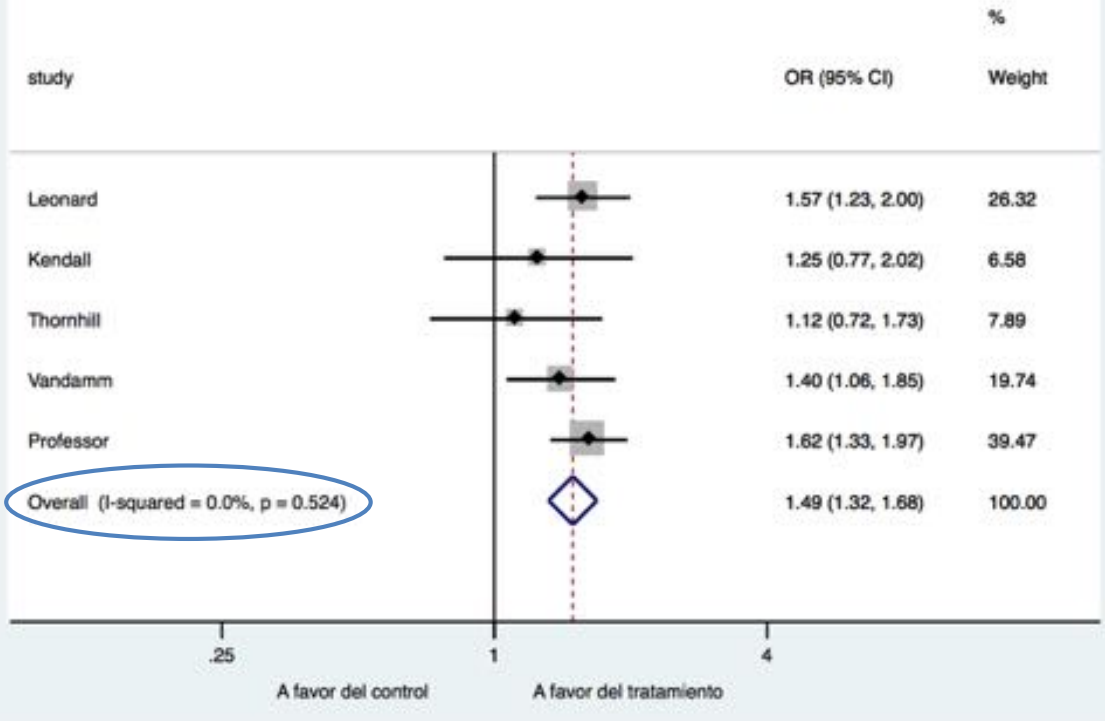
Heterogeneidad

Q = 44.7 (27 df), p = 0.02

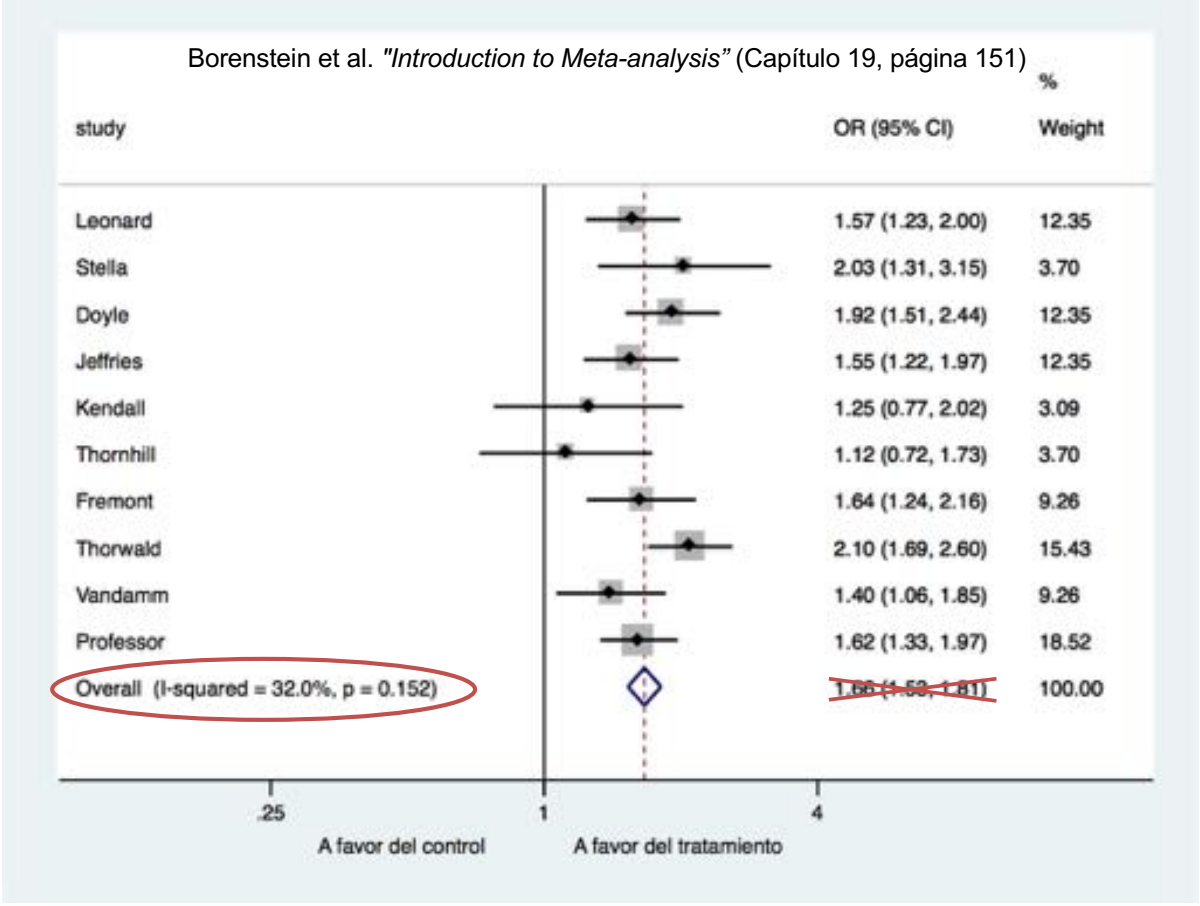
I^2 = 40%

(Cortesía de S Thompson y JPT Higgins)

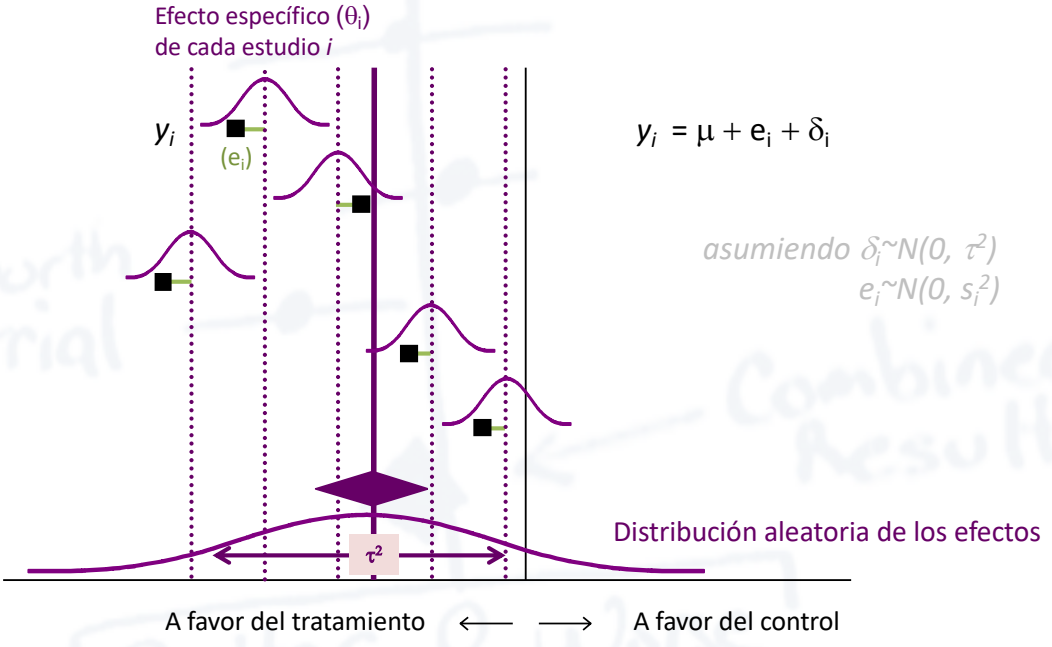
Borenstein et al. *"Introduction to Meta-analysis"* (Capítulo 19, página 151)



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

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

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

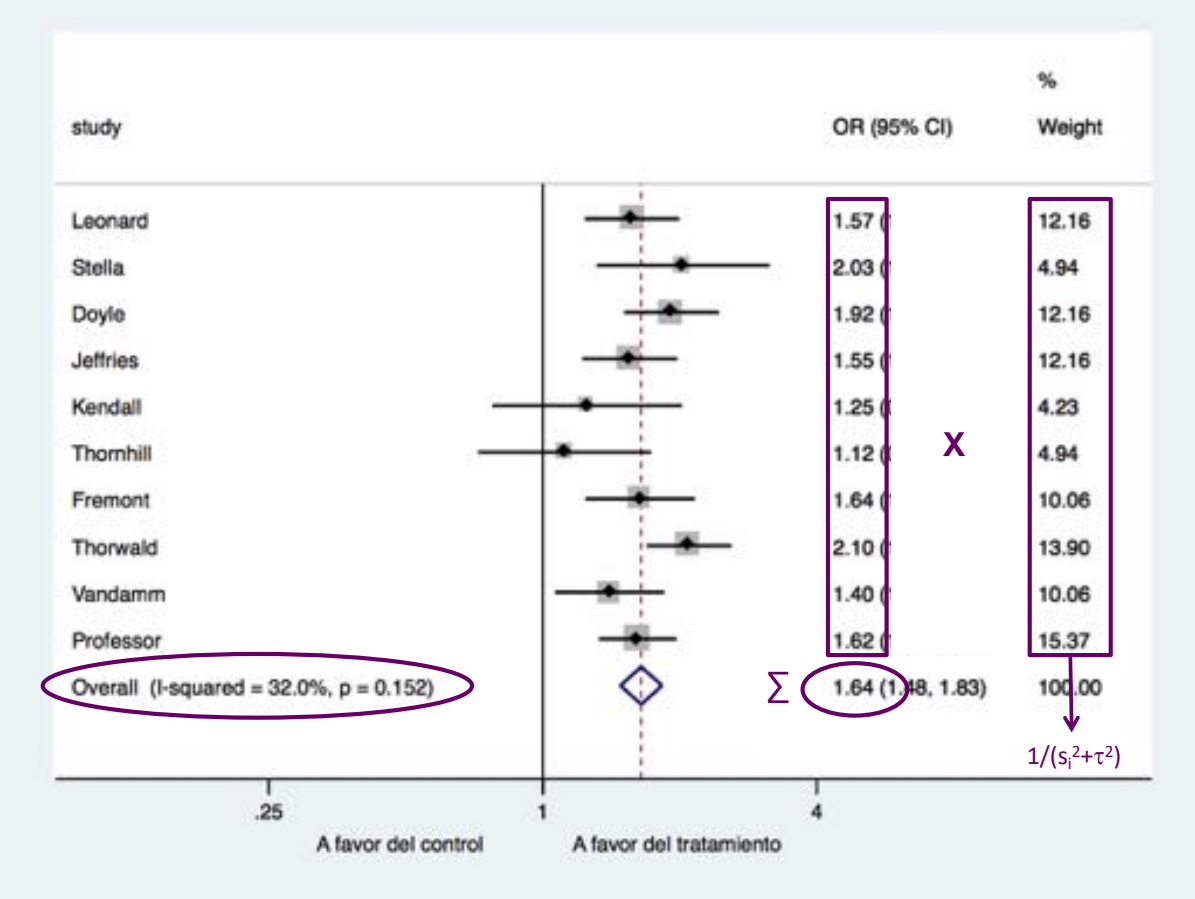
  - Pesos $w_i = 1/s_i^2$
  - Método del inverso de la varianza (*Cochran 1937*)

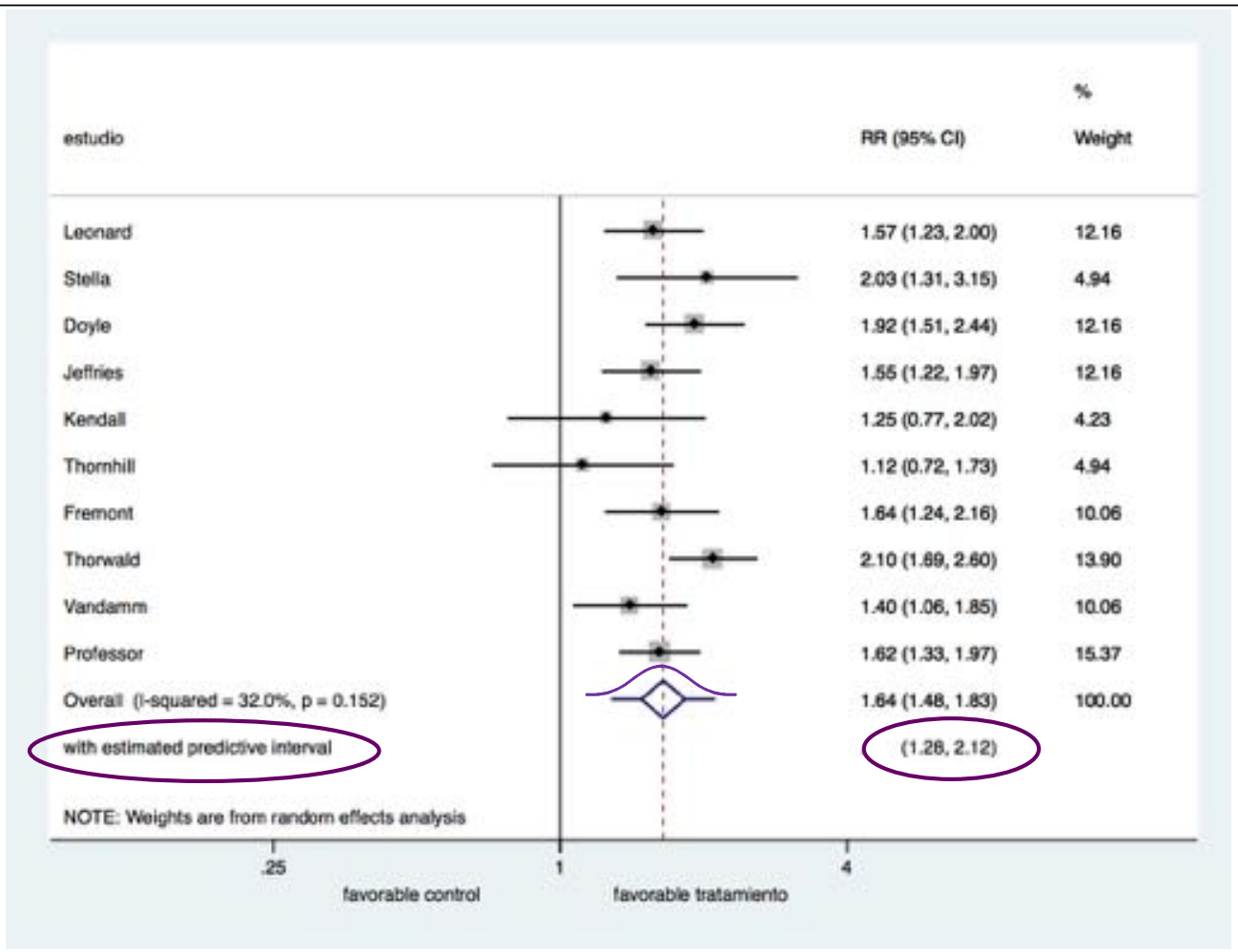
- ***Efectos Aleatorios***
  - Asume que las medidas del efecto se distribuyen aleatóriamente con media y varianza fijas
- Estimador combinado

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

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

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



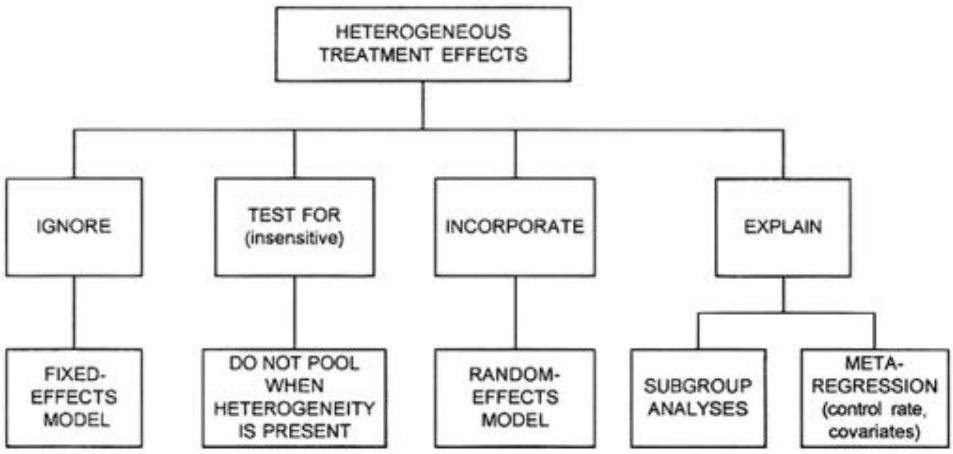


Modelos en metaanálisis

- ***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

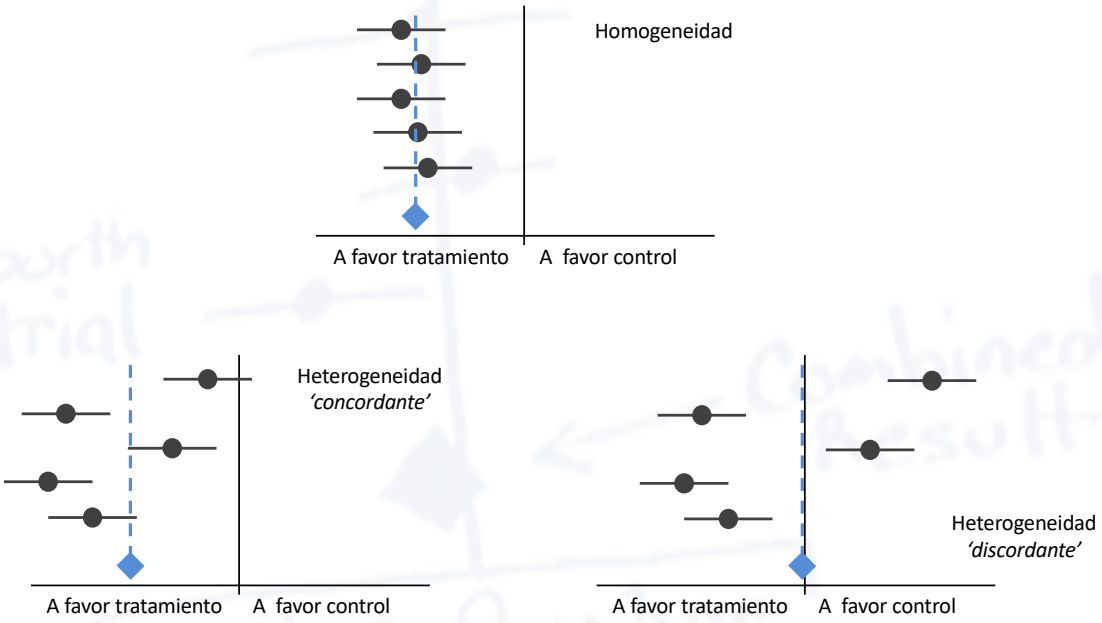


(Lau et al. 1997)

¿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)

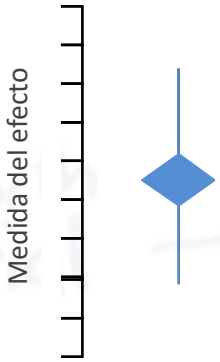
- Variaciones en el diseño
  - Con *vs.* sin asignación aleatoria
  - Grupos cruzados *vs.* paralelos
- Desarrollo del estudio
  - Cegamiento, tipo de análisis, imputación
- Desgaste
  - Abandonos

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

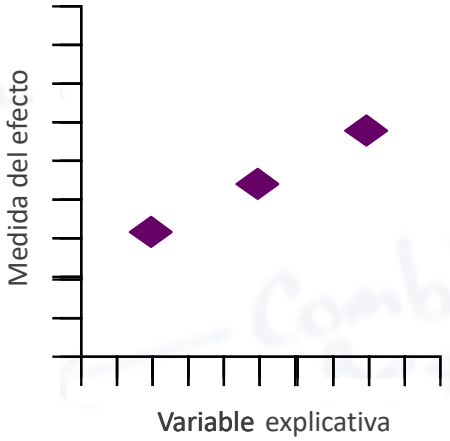
Visiones del metaanálisis

Visión sintética



Modelos de efectos fijos y/o aleatorios

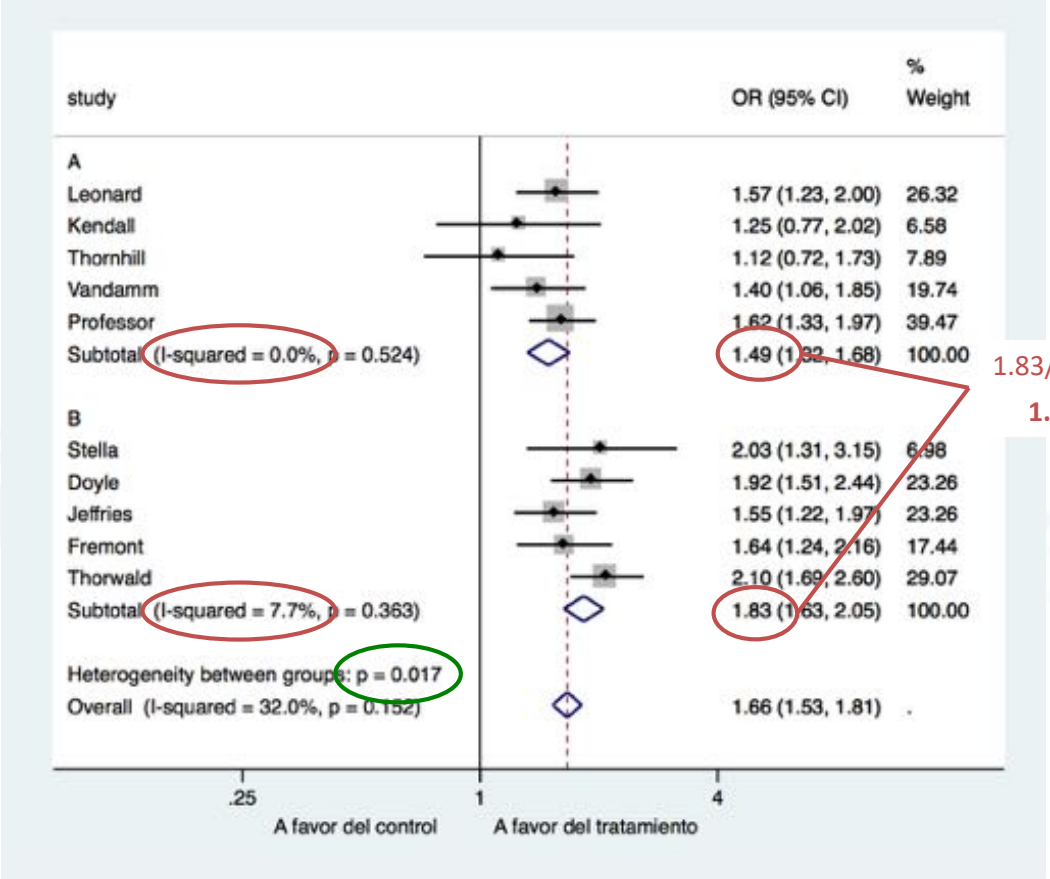
Visión analítica



Metaanálisis por subgrupos

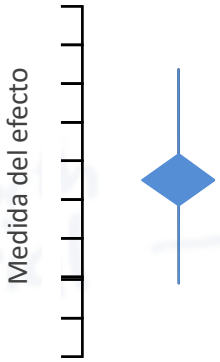
Metaanálisis por subgrupos

- 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



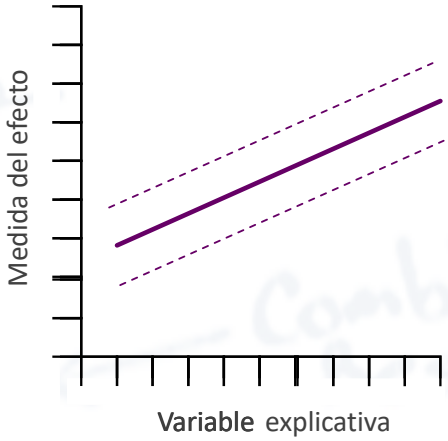
Visiones del metaanálisis

Visión sintética



Modelos de efectos fijos y/o aleatorios

Visión analítica



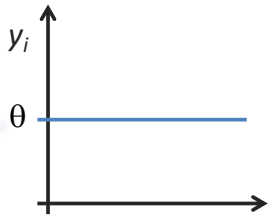
Metaregresión

Metaanálisis como modelo lineal

- Efectos fijos

$y_i = \theta + e_i$

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

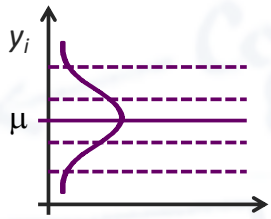


- Efectos aleatorios

$y_i = \mu + \delta_i + e_i$

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

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



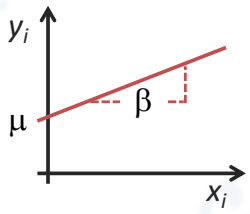
Metaregresión

- 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

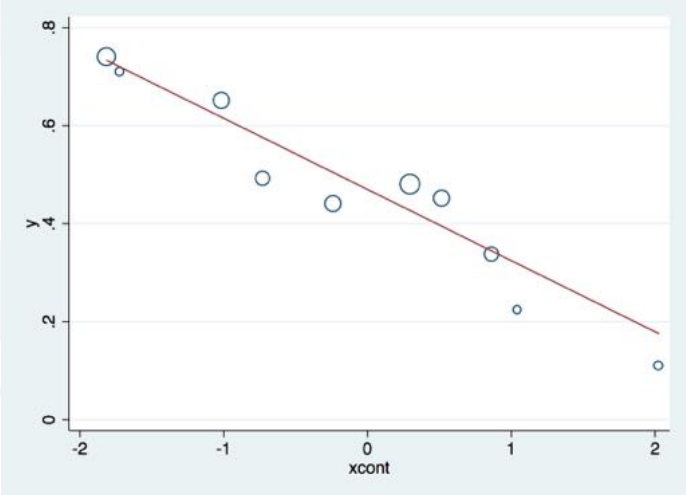
B (xgrupo = 1): _cons*xgrupo = 1.486*1.228 = 1.825

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

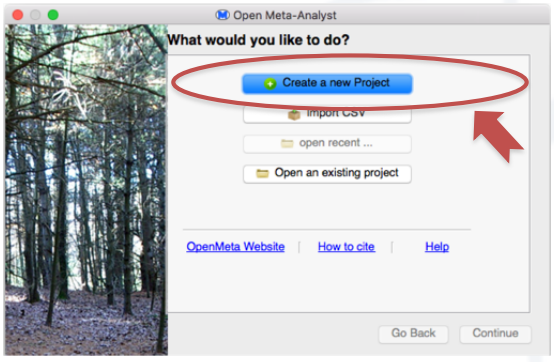


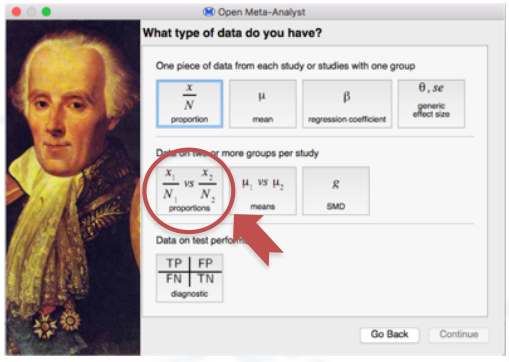
Limitaciones

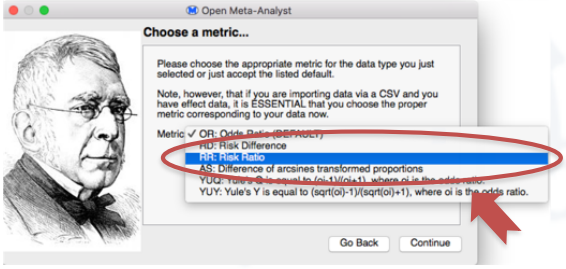
- **Pocos estudios** incluidos en el metaanálisis (bajo poder estadístico)
- Estudia **relaciones observacionales** (*sesgo de confusión*)
- Variables con **definición arbitraria de grupos** y/o agregadas (*sesgo de agregación*)
- **Demasiadas variables** relacionadas con características de diseños y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

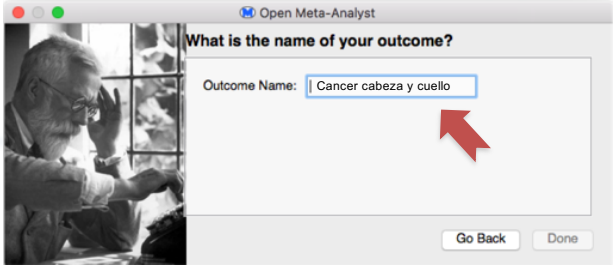
OpenMetaAnalyst

- http://www.cebm.brown.edu/openmeta/

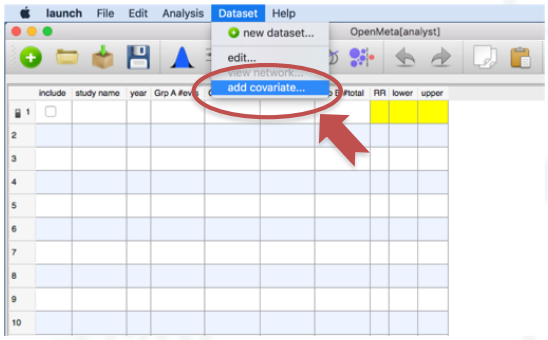


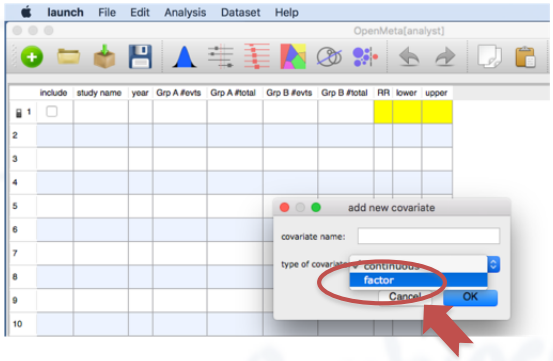


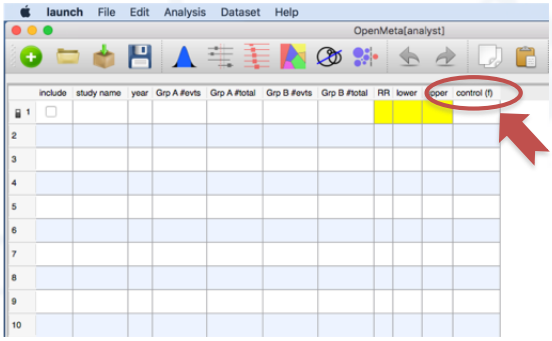




OpenMetaAnalyst



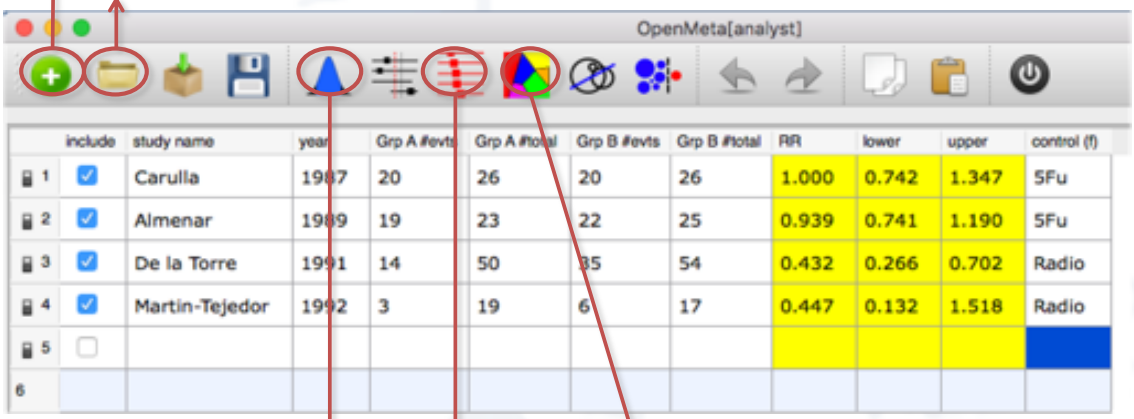




OpenMetaAnalyst

Abrir datos

Importar datos



Metaanálisis

Análisis por subgrupos

Metaregresión

Ejercicios

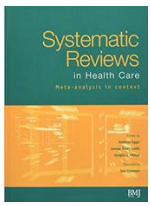
- **`gastrico.oma`** - 13 ensayos cínicos para evaluar el efecto de la quimioterapia adyuvante en remisión de cáncer gástrico (*Earle and Maroun 1999*)
- **`depresion.oma`** – 10 ensayos cínicos para evaluar el efecto el ejercicio físico para la depresión postparto (*Lawlor and Hopker 2001*)
- **`biomtx.dta`** - 20 ensayos clínicos para cuantificar la eficacia de agentes biológicos para reducir el dolor en pacientes con artritis reumatoide (*Kanters et al. 2014*)

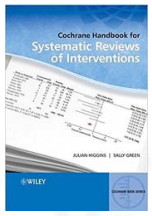
Resumen

- En caso de **heterogeneidad**,
  - El modelo de **efectos fijos es inapropiado**
  - El modelo de **efectos 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

- 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]
- 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





idaea

Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua

CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

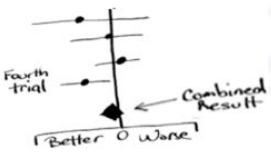
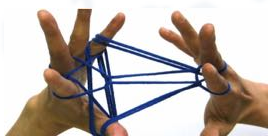
Gobierno de España
Ministerio de Economía y Competitividad

IDAEA – CSIC
C/ Jordi Girona 18–26
08034 Barcelona

Tel. 93 400 61 00
Fax 93 204 59 04

aurelio.tobias@idaea.csic.es
http://www.idaea.csic.es/

Técnicas Estadísticas para Metaanálisis en http://www.metaanalisis.weebly.com/



Comparaciones Indirectas y Metaanálisis en Red en http://www.metaanalisisenred.weebly.com/