

Hablemos de...

Interpretación, utilidad y limitaciones del metaanálisis

LUIS MIGUEL MOLINERO

Departamento de Bioestadística. ALCE ingeniería. Las Rozas. Madrid.

Introducción

En general, con el término *metaanálisis* se denomina a la metodología utilizada en la recopilación de estudios sobre un determinado tema de investigación y al conjunto de técnicas estadísticas que permiten resumir los resultados.

Para llevar a cabo un metaanálisis se deben identificar de manera sistemática todos los trabajos realizados hasta la fecha sobre el asunto de interés, de acuerdo con un protocolo predeterminado. De cada estudio se obtendrá un resumen de los datos pertinentes, para con todos ellos proceder a su análisis estadístico, tanto para el cálculo de un efecto global como para cuantificar la heterogeneidad presente en los resultados, y si no existiese homogeneidad entre los estudios, investigar las discrepancias.

Después de un enorme entusiasmo inicial, las discrepancias entre las conclusiones extraídas de algunos metaanálisis y los hallazgos encontrados en macroensayos aleatorios han llevado a un planteamiento mucho más crítico del papel del metaanálisis. Así, se profundiza mucho más en el análisis de la heterogeneidad entre estudios y sus posibles causas, en la influencia de las características de los pacientes incluidos y en el análisis de sensibilidad de los resultados. Por otra parte, no se debe perder de vista que en todo caso el metaanálisis es un estudio observacional, con las implicaciones que de ello se derivan.

Metaanálisis: metodología utilizada en la recolección de estudios sobre un determinado tema de investigación; incluye el conjunto de técnicas estadísticas que permiten resumir los resultados y analizar sus discrepancias.

Puntos clave

El metaanálisis es una herramienta útil para sintetizar información; sin embargo, su auténtico valor no reside únicamente en el cálculo del efecto global medio.

Las diferentes pruebas estadísticas no son capaces de corregir la heterogeneidad.

El tener en cuenta que un trabajo publicado puede en el futuro ser incluido en un metaanálisis, contribuye a mejorar la calidad de la presentación de datos y a aumentar la motivación para la publicación de trabajos con resultados que no rechazan la hipótesis nula ("estudios negativos").

Los problemas propios del metaanálisis se acrecientan cuando se trata de estudios observacionales y epidemiológicos.

El metaanálisis sigue siendo una metodología controvertida que precisa más investigación en cuanto a concordancia de resultados con grandes ensayos clínicos y que debe ser considerada como generadora de hipótesis, no como herramienta de comprobación.

Evolución del metaanálisis en la bibliografía médica

Recopilar, sintetizar y resumir los conocimientos existentes ha sido una necesidad constante en la medicina, pero el concepto de metaanálisis con toda la metodología que le es propia no es demasiado lejano. Su presencia en la bibliografía médica ha experimentado un auge exponencial a partir de 1987 del orden de 100 metaanálisis en esa fecha a más de 1.000 en 1997¹. Las causas más probables de esa eclosión son fundamentalmente dos²: el aumento de información acaecido a partir de 1940, reflejado en el incremento del número de revistas biomédicas que pasó de 2.300 a más de 25.000, con alrededor de más de 9 millones de artículos publicados por año; en segundo lugar, el auge del movimiento denominado "me-

El indudable auge del número de metaanálisis en la bibliografía médica se debe al aumento de la información y del número de publicaciones, a la facilidad de acceso a éstas, a la existencia de bases de datos informatizadas y a la corriente de opinión denominada "medicina basada en la mejor evidencia".

dicina basada en la mejor evidencia", liderado fundamentalmente por el grupo de colaboración Cochrane³ que, basándose precisamente en la revisión sistemática de los trabajos realizados en diferentes áreas, busca dotar a la práctica de la medicina de los argumentos más objetivos posible. Por otra parte, no se puede olvidar el nacimiento y auge de las redes de información, que están cambiando a velocidad vertiginosa las formas de comunicación y de compartir conocimientos, que incidirá sin ninguna duda todavía más en esa tendencia. En su libro, Hunt⁴ presenta una amena historia de los orígenes y evolución del metaanálisis, así como sus aspectos controvertidos.

Razones para el metaanálisis

Valoración del efecto global

La principal motivación original del metaanálisis radicaba en que entre diversos estudios sobre el mismo tema es muy probable que exista variación entre los resultados, sobre todo si éstos se efectuaron en muestras pequeñas o si la magnitud del resultado es modesta (ligero beneficio de la intervención o del tratamiento, ligera influencia del factor de riesgo). La discrepancia de algunos estudios puede deberse precisamente al azar, por lo que agrupando todos los estudios relevantes se puede aumentar la potencia estadística y, de este modo, reducir el efecto del error aleatorio y conseguir estimaciones globales más precisas del efecto o de la magnitud del factor de riesgo.

Aunque algunas revisiones sistemáticas finalizan con el resumen y la discusión de los resultados individuales, en el metaanálisis propiamente dicho los resultados se combinarán, siempre que sea posible, en una estimación global del efecto. Precisamente, la estimación global del efecto es lo que ha generado la principal fuente de controversia, aduciéndose en contra de ese cálculo razones tanto clínicas como biológicas o incluso estadísticas. Para el cálculo de un efecto global, la situación ideal es aquella en la que se cuenta con bastantes estudios de pequeño tamaño, muy homogéneos tanto en su diseño como en los resultados, lo que permitirá obtener una sólida estimación global del efecto. Desgraciadamente, esto es la excepción y, en muchas ocasiones, lo que se encuentra es un conjunto de estudios con resultados heterogéneos donde la obtención de una medida global del efecto no resuelve las discrepancias. Así, es de una importancia primordial examinar la presencia de heterogeneidad entre los estudios, no sólo desde un punto de vista estadístico, sino también desde un punto de vista clínico.

Análisis de la heterogeneidad

En la actualidad constituye otra de las motivaciones de un metaanálisis, incluso con mayor importancia que el mero cálculo de una estimación del efecto global: un adecuado análisis de la heterogeneidad, intentar buscar explicaciones a la discrepancia de resultados sobre un determinado asunto, permite comprobar si existe coherencia entre los estudios efectuados en diferentes lugares, facilita la comparación entre los resultados de estudios con diferentes criterios de inclusión y posibilita el análisis de los factores que pueden afectar a la variación de los resultados. Por tanto, el análisis de la heterogeneidad entre estudios constituye hoy día uno de los objetivos primordiales de un metaanálisis, más allá de la mera obtención de un mágico efecto global resumen.

Fases del metaanálisis

Elaboración de un protocolo de estudio

Las fases de un metaanálisis bien realizado son muy similares a las de una investigación primaria, con la salvedad de que ahora la unidad de observación, en lugar de ser los pacientes con una determinada enfermedad, son los estudios existentes en un área definida. Por ello, la primera tarea debe consistir en la elaboración de un protocolo de investigación que describa de manera razonada el motivo para realizar el metaanálisis, los objetivos que se persiguen, la hipótesis que se investiga, el ámbito en el que se va a efectuar la búsqueda de los diferentes estudios y los métodos que se emplearán en esa búsqueda, así como los criterios de inclusión y exclusión de estudios candidatos.

Después se deberá proceder a resumir los datos a partir de los diferentes trabajos de forma bien estructurada, para evitar errores y facilitar su posterior análisis. Todo esto debe quedar bien reflejado en el documento que se publique, de tal manera que a partir de él pueda reproducirse el metaanálisis por otras personas.

Análisis del sesgo de publicación

Una de las reticencias que desde el primer momento se ha planteado sobre la verosimilitud en la determinación de una medida de efecto global a partir de un metaanálisis de estudios es si éstos son representativos de la realidad. Este hecho viene determinado por la indudable presencia de sesgo de publicación; así, el número de estudios con efecto positivo que se publican es superior al de aquellos en los que no se probaron diferencias⁷. Se ha comprobado, además, que la probabilidad de que un trabajo con resultado estadísticamente significativo fuera publicado es superior a la de aquellos que no encuentran tales diferencias, independientemente de la relevancia clínica de las conclusiones. Por otra parte, estos estudios tardan menos en ser publicados y son citados con más frecuencia, por lo que aumenta la probabilidad de que aparezcan en una referencia bibliográfica. Incluso puede haber investigadores que ejerzan una autocensura en ensayos en los que observan resultados con sentido contrario, quizá de pequeña magnitud, a lo que comúnmente está admitido en un momento concreto.

Todas estas circunstancias pueden ocasionar que el cálculo del efecto global de un metaanálisis esté claramente sesgado en sentido positivo al no haberse incluido posibles estudios no publicados debido precisamente a la ausencia de un efecto neto.

Sesgo de publicación: los resultados de los metaanálisis corren grave riesgo de presentar un sesgo que sobrepase la eficacia del tratamiento o intervención, o la influencia del factor de riesgo, debido a que los trabajos con resultados estadísticamente significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados que los que no arrojan diferencias, una vez aceptados se publican más rápidamente, se publican en revistas de más impacto y son citados con más frecuencia.

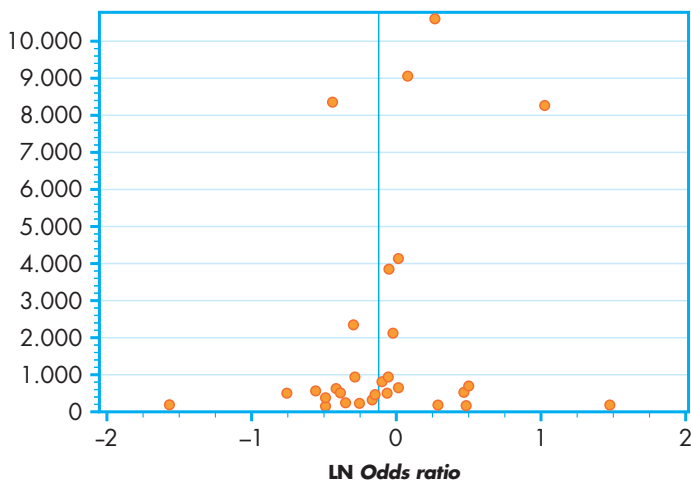


Figura 1. Gráfico de embudo.

La valoración del sesgo de publicación es difícil. Con bastante frecuencia se utiliza una herramienta gráfica para comprobar de forma visual su posible existencia, que se conoce como “gráfico de embudo”⁶ (fig. 1), en el que se representa la medida del efecto en el eje horizontal (x) y el tamaño del estudio (o alguna medida que indique la precisión del efecto estimado) en el eje vertical (y). En ausencia de sesgo de publicación, los estudios de pequeño y gran tamaño se distribuirán de forma simétrica a ambos lados de la estimación global del efecto. La magnitud para los estudios de gran tamaño, más precisos, estará más cerca del valor global, mientras que los estudios más pequeños o imprecisos mostrarán más dispersión alrededor de ese valor. La falta de simetría en la forma de ese embudo puede estar indicando que existe un sesgo de publicación.

Aunque la idea de este gráfico es sencilla y, por tanto, atractiva, tiene dos limitaciones importantes: si el número de estudios no es elevado, su utilidad es dudosa y no existe una interpretación cuantitativa de éste, de tal manera que, como se representa en la figura 1, no es fácil delimitar la presencia de asimetría. Con el fin de superar la subjetividad del análisis de un gráfico, en la bibliografía se describen algunos métodos para estimar, a partir de los estudios conocidos, el número de estudios sin publicar que pudiera existir. Es importante señalar que, aunque debido a las suposiciones en las que se basan estos métodos son aparentemente más objetivos que el análisis de un gráfico, su utilidad es realmente dudosa¹. El más conocido es el denominado método del “archivador” (*file drawer*) de Rosenthal¹, en el cual se intenta res-

El auge de los metaanálisis está contribuyendo a la creación de un nuevo clima de opinión a favor de la publicación de estudios con resultados en los que no se encuentren diferencias, a homogeneizar la presentación de datos, a aumentar la calidad de la presentación de resultados estadísticos y a presentar también los valores observados aunque éstos no resulten estadísticamente significativos.

ponder a la pregunta: ¿cuántos estudios con efecto medio nulo sería necesario incluir en el metaanálisis para que el resultado global obtenido deje de ser estadísticamente significativo? Aunque la pregunta así planteada resulta atractiva, la debilidad de las suposiciones sobre las que se sustenta su cálculo hacen que este parámetro sea bastante artificial. Otro tanto se puede decir del resto de métodos empleados para valorar el posible sesgo de publicación o su influencia en el resultado¹.

Lo interesante del problema que ocasiona el sesgo de publicación en la validez de los resultados de un metaanálisis es que ha contribuido, por un lado, a crear un estado general de opinión que está favoreciendo la publicación de estudios con resultados en los que se acepta la hipótesis nula y, por otra parte, a desechar la mala costumbre de reflejar únicamente en los trabajos la magnitud de los resultados estadísticamente significativos y no de aquellos que resultaron ser no significativos.

Metodología estadística

Puesto que son dos los objetivos fundamentales del metaanálisis, también hay dos aspectos importantes en cuanto a la metodología estadística: por un lado, la **cuantificación del efecto global** y, por otro, el **análisis de la posible presencia de heterogeneidad** estadística entre los estudios. Al margen de estas consideraciones puramente analíticas, habrá que tener en cuenta otras de carácter esencialmente clínico o fisiológico.

Cuantificación del efecto global

Elección de la medida del efecto. El primer aspecto importante, y no siempre fácil, desde el punto de vista metodológico radica en la elección de la medida a utilizar para cuantificar el efecto estudiado. Éstas pueden clasificarse en tres grandes grupos, según el tipo de datos del que se derivan: basadas en datos de tipo binario (vivo/muerto, enfermo/sano, efecto adverso no/sí, etc.); medidas obtenidas a partir de datos continuos (colesterol, presión sanguínea, etc.), y resultados basados en una escala ordinal (p. ej., nivel de gravedad). En muchos casos, la elección de la medida vendrá obligada por los propios datos de los estudios disponibles, lo cual no siempre es obvio, entre otras causas debido a la dificultad de interpretación de los datos presentados en los estudios o incluso a su inconsistencia o, lo que es peor, a su mala calidad. En este artículo no vamos a entrar en detalles y remitimos al lector a la bibliografía publicada al respecto^{1,7,8}, pero sí queremos destacar la importancia de la elección. Por ejemplo, en el caso muy frecuente de resultados de tipo binario, habrá que tomar decisiones en cuanto a si se utiliza una medida relativa de efecto (riesgo relativo, *odds ratio*) o una medida absoluta (diferencia absoluta de riesgo, número de pacientes a tratar)⁹. Si la tasa en el grupo control no es similar en todos los estudios, no es correcto emplear una medida, como la reducción absoluta de riesgo, para estimar el efecto global y habrá que utilizar una medida relativa, como puede ser la *odds ratio* o el riesgo relativo. Por sus buenas propieda-

des estadísticas es habitual utilizar la *odds ratio*, pero la decisión no debe ser automática sino meditada, ya que la interpretación de la *odds ratio* como aproximación del riesgo relativo sólo es válida para tasas pequeñas, mientras que para sucesos frecuentes la *odds ratio* no es una buena aproximación del riesgo relativo¹⁰.

Medidas para la detección de heterogeneidad. La magnitud de la estimación del efecto en cada trabajo será diferente, debido en parte al error de muestreo, ya que cada estudio no es más que una muestra de la población de los estudios efectuados y de los que podrían haberse realizado. No obstante, a menudo, la variación de la estimación del efecto entre estudios es suficientemente grande como para no poder atribuirse únicamente a esa causa. Existen diferentes pruebas estadísticas para contrastar la hipótesis nula de homogeneidad entre estudios, y la más empleada es la que se conoce como *Q* de Cochran¹¹.

Sin embargo, estas pruebas de heterogeneidad presentan problemas importantes. Su valor depende del tamaño de cada estudio y, cuando los tamaños o el número de estudios son pequeños, el valor de *Q* será bajo, incluso con presencia plausible de heterogeneidad, por lo que en general estas pruebas suelen tener una baja potencia estadística. Por esto es habitual situar el punto de corte en 0,1 en lugar del habitual 0,05. Además, cuando se combinan estudios muy extensos se puede dar la situación inversa, que se rechaza la hipótesis nula de homogeneidad cuando en realidad las diferencias en la magnitud de los efectos en los diferentes estudios no tiene relevancia clínica. De todo ello se deduce que hay que interpretar con cautela el valor de *Q* obtenido. En cualquier caso, siempre se deben investigar la presencia y las posibles causas de heterogeneidad clínica.

Estimación del efecto global. A la hora de combinar los valores individuales en una medida global existen diferentes alternativas; las más conocidas se basan en dos modelos: el **modelo de efectos fijos** o el **modelo de efectos aleatorios**.

En el modelo de efectos fijos se supone que no existe heterogeneidad entre los estudios y que todos ellos estiman un mismo efecto.

El modelo de efectos aleatorios supone que los estudios constituyen a su vez una muestra aleatoria de una hipotética población de estudios posibles y que, por tanto, existen dos fuentes de variación: la variación interna de cada estudio y la variación entre estudios. Al considerar esta fuente adicional de variación (entre estudios), la estimación de este modelo es en general

En la práctica, las pruebas estadísticas para verificar la homogeneidad entre los estudios analizados en un metaanálisis tienen muy poca potencia, por lo que lo verdaderamente importante será analizar si existe heterogeneidad clínica entre los estudios y entre las características de los pacientes incluidos en cada estudio.

A la hora de combinar los resultados individuales en una única medida global, con su intervalo de confianza, existen diferentes modelos; los más conocidos son los denominados "modelo de efectos fijos" y "modelo de efectos aleatorios". En general, aunque no siempre, el segundo modelo produce estimaciones más conservadoras del efecto global, al tomar en consideración la variabilidad entre estudios.

más conservadora y suele producir intervalos de confianza más amplios que el basado en un modelo de efectos fijos. Si esa varianza es cero (homogeneidad entre estudios), las conclusiones obtenidas con ambos modelos coinciden. No hay unanimidad a la hora de considerar qué modelo se debe aplicar. En cualquier caso, la utilización del modelo de efectos aleatorios no es una excusa para dejar de analizar la presencia de las posibles causas de la heterogeneidad, así como su posible influencia en los resultados. El método de efectos aleatorios es, en general, más conservador que el de efectos fijos —no siempre—; sin embargo, tiende a dar mayor peso a los estudios pequeños, y precisamente a aquellos con un posible sesgo mayor, dando así más énfasis a resultados de peor calidad que el modelo de efectos fijos¹².

Además de los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios, existen otras posibilidades (modelos basados en estimación según máxima verosimilitud, modelos bayesianos), que no se van a comentar en este artículo.

Análisis de heterogeneidad

Por razones clínicas y biológicas, y debido a las ya comentadas limitaciones de las pruebas estadísticas para verificar la homogeneidad de los estudios incluidos en un metaanálisis, es necesario explorar la presencia y causas de heterogeneidad entre estudios, ya que éstas pueden ser de toda índole. Los trabajos pueden diferir en el diseño (controles hospitalarios, controles extraídos de medicina laboral; estudios caso-control o de cohortes; comparación de dos tratamientos, o tratamiento-placebo, etc.). Pueden diferir en la forma de administración del tratamiento (vía oral o intravenosa), en las dosis empleadas, en el período de dosificación o en el principio activo. Las tasas de cumplimiento del tratamiento pueden ser diferentes. Es posible que el efecto de una intervención o tratamiento, o de un factor de riesgo, sea distinto en diferentes subgrupos de pacientes con unas características determinadas, por lo que si la proporción de pacientes con esas características difiere en cada estudio, es previsible que también existan diferencias en los resultados^{1,14}.

Para investigar la heterogeneidad se emplean fundamentalmente dos métodos: **análisis de subgrupos o estratificación** y métodos de regresión, que se conocen con el nombre de **meta-regresión**.

Mediante estos métodos se puede investigar tanto la influencia de las características de los estudios como las de los pacientes incluidos, pero los resultados obtenidos deben ser interpretados desde un punto de vista puramente exploratorio y no confir-

Para analizar la heterogeneidad entre estudios se puede efectuar el metaanálisis estratificando en subgrupos: publicados/no publicados, estudios de gran tamaño/pequeño tamaño, según nivel de calidad, por países, etcétera.

matorio, ya que podrían deberse solamente al azar o a la presencia de factores de confusión¹⁵.

Análisis de subgrupos. La idea del análisis de subgrupos o estratificación consiste en comprobar si el resultado global del metaanálisis varía al efectuar los cálculos agrupando los datos, según diferentes características de los estudios (estudios publicados en revistas con revisión previa frente a resúmenes de congresos, estudios de gran tamaño frente a pequeño tamaño, estudios según un determinado nivel de calidad, según fecha de publicación, etc.) o según las características de los pacientes incluidos (pacientes con hemorragia activa frente a pacientes sin actividad hemorrágica, pacientes alcohólicos frente a pacientes no alcohólicos etc.)¹.

Metarregresión. El término metarregresión describe el análisis en el que las características de los estudios o de los sujetos incluidos en cada estudio se usan como variables explicativas en un modelo de regresión multivariante, en el que la variable dependiente es el efecto medido o alguna medida de la desviación del efecto de cada estudio respecto al efecto global.

Aquí la unidad de observación está constituida por cada estudio o cada subgrupo de estudios, y a la hora de estimar los coeficientes de la ecuación de regresión se emplean métodos que ponderan la intervención de cada estudio en esa estimación, de acuerdo con su precisión (proporcional al tamaño del estudio e inversamente proporcional a la variabilidad del estudio).

Dado que el número de estudios que intervienen en un metaanálisis suele ser pequeño, el número de variables independientes que intervienen en la ecuación de regresión no debe ser elevado.

La metarregresión es otra herramienta que permite explorar la influencia de las posibles variables explicativas (bien de los propios estudios, bien de las características de los pacientes incluidos en cada estudio) en el efecto observado. Es una regresión en la que la variable dependiente es el efecto medido en cada estudio y las variables independientes las características del estudio o de los pacientes que pueden influir en ese resultado.

Análisis de sensibilidad

El objetivo de un análisis de sensibilidad es evaluar la estabilidad de los resultados obtenidos ante pequeños cambios en los datos y cuantificar así la robustez de los resultados frente a variaciones en las hipótesis sobre las que se sustentaron el análisis y los métodos utilizados².

Cuando las conclusiones generales son firmes, no varían de forma importante al introducir modificaciones en el análisis de sensibilidad y aumenta la confianza en su validez.

El primer paso de un análisis de sensibilidad consiste en repetir los cálculos extrayendo cada vez uno de los estudios.

Se puede representar gráficamente el resultado del análisis repetido excluyendo un estudio, frente al efecto global calculado con todos los estudios y su intervalo de confianza. Esto nos permite visualizar cómo afecta cada estudio al resultado general (fig. 2).

El análisis de subgrupos o estratificado, descrito anteriormente, también puede contemplarse como un análisis de sensibilidad: incluir o excluir estudios en los que hay alguna ambigüedad en cuanto a si cumplen o no los criterios de inclusión; incluir/excluir los estudios no publicados; incluir/excluir los estudios con menor calidad metodológica; en el caso de valores ausentes se pueden utilizar técnicas estadísticas de imputación de valores y comprobar cómo afectaría esto a los resultados³.

Los valores de frecuencia pequeños en algunos estudios pueden afectar de forma importante a los resultados. Se puede entonces rehacer el análisis introduciendo pequeños cambios en los valores y comprobar si esas pequeñas perturbaciones afectan poco o mucho a los resultados generales. Por ejemplo, ¿cómo cambiaría el resultado general si en lugar de 1/20 hubiéramos encontrado 0/20 o 2/20? Las conclusiones generales no deberían modificarse sensiblemente.

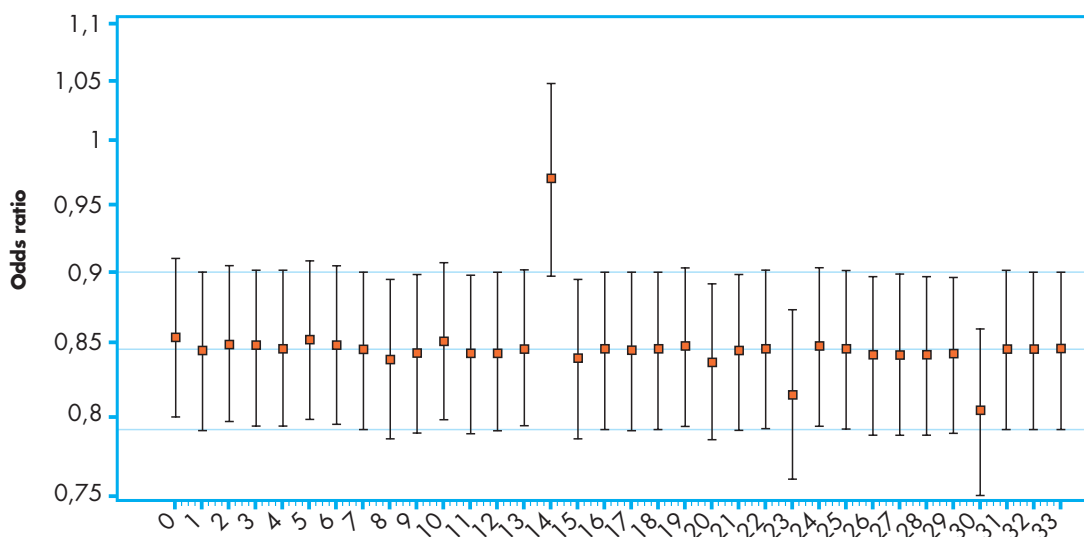


Figura 2. Gráfico de sensibilidad excluyendo del análisis un estudio cada vez.

Metaanálisis de estudios observacionales y epidemiológicos

En los estudios epidemiológicos sobre factores de riesgo puede ser difícil llegar a confirmar estadísticamente la relación entre la exposición al factor y la enfermedad. Así, cuando la prevalencia o la incidencia son muy bajas, o el efecto del factor aunque posiblemente real no es de gran magnitud, el uso del metaanálisis aparece como una interesante herramienta de investigación en estudios epidemiológicos.

Si bien la idea original del metaanálisis era combinar estudios experimentales (aleatorios) de pequeño tamaño cuyo resultado individual no llegaba a tener significación estadística, el auge de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos enseguida produjo también la aparición de metaanálisis de estudios no experimentales, en los que los resultados eran contradictorios. Sin embargo, las técnicas estadísticas de combinación de estudios no pueden resolver las contradicciones.

La metodología estadística a emplear en los metaanálisis de estudios no experimentales es idéntica a la utilizada cuando se combinan ensayos clínicos, pero a las precauciones y consideraciones tenidas en cuenta hay que añadir todavía otras nuevas. En primer lugar, numerosos autores han señalado que en general los estudios no aleatorios suelen ser más optimistas que los aleatorios a la hora de estimar la magnitud de los efectos¹⁷. Por esto, siempre que en un metaanálisis se incluyan estudios de los dos tipos será preciso evaluar el efecto global y su modificación al analizar por separado cada tipo de estudio.

En segundo lugar, los estudios observacionales, por las características del propio planteamiento, están más expuestos a un mayor sesgo que los experimentales. El sesgo de publicación a favor de los trabajos con resultado significativo suele ser también mayor en los estudios observacionales.

En tercer lugar, es preciso considerar además la existencia de un sesgo de investigación; así, los estudios ecológicos se

Los estudios observacionales y epidemiológicos suelen estimar valores superiores de los efectos que los estudios experimentales aleatorios. El sesgo de publicación también es mayor. Las características de la presentación de datos, más dispares y a menudo de peor calidad, hace que los metaanálisis de este tipo de estudios se deban considerar con reservas.

inician porque existen bases racionales para suponer una asociación. Por ejemplo, se piensa que ha aumentado la incidencia de casos de cáncer en un lugar determinado después de la colocación de antenas de telefonía. Es muy extraño que alguien inicie un trabajo porque piensa que no hay ningún problema. Nadie realiza trabajos de investigación sobre el efecto de la contaminación electromagnética en lugares donde no hay antenas. Evidentemente, en estos casos los estudios incluidos en el metaanálisis raramente se pueden considerar como una muestra del “universo de estudios posibles”⁸. Este problema no se presenta en los estudios prospectivos.

Por último, las dificultades con el manejo de datos son todavía mayores cuando se combinan estudios no experimentales, ya que la disparidad en la metodología de presentación de resultados hace muy difícil lograr parámetros comunes para combinar. Por citar algunos problemas: utilización de diferentes grupos de riesgo, clasificación de variables continuas en categorías con intervalos diferentes, utilización de medidas de riesgo a partir de los coeficientes de diferentes ecuaciones de regresión logística, selección de factores de confusión diferentes, ausencia de información en cuanto al error estándar de los coeficientes de la ecuación logística, emparejamiento caso-control para factores diferentes en los distintos estudios y un largo etcétera.

Una vez más, es importante destacar que un adecuado análisis de los factores que pueden ser responsables de la heterogeneidad entre los estudios es de mayor importancia que la idea simplista de buscar una medida de efecto global cuando existen resultados contradictorios en estudios no experimentales. Los métodos estadísticos no pueden “corregir” ni “ajustar” esa disparidad.

Presentación de resultados

Con el ánimo de mejorar y homogeneizar la calidad en la presentación de resultados de los metaanálisis el grupo QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) publicó un documento y una guía al respecto¹⁸, donde se destacan los siguientes puntos que como mínimo se deben exigir en todo metaanálisis:

- Descripción de la motivación para el metaanálisis, del problema que se aborda y de las preguntas que se pretende responder *a priori* con el estudio.
- Descripción de la metodología utilizada en la revisión: estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y de exclusión, cómo se extrajeron los datos de los estudios y cómo se resumieron.
- Relación de estudios candidatos que fueron excluidos y, si es posible, indicación del motivo.
- Detalles de los estudios que fueron incluidos: descripción del diseño, características de los pacientes, tipo y características de la intervención o tratamiento, tipo de resultados que se presentaban, calidad del estudio, etcétera.
- Resultados del metaanálisis, con todas las consideraciones que se han hecho en este artículo, y descripción de los métodos estadísticos utilizados.
- Análisis de sensibilidad.
- Discusión de los resultados y de sus posibles implicaciones.

Limitaciones y utilidades del metaanálisis

Desde sus orígenes el metaanálisis ha sido y sigue siendo una técnica controvertida, sobre todo cuando se ha limitado a un ingenuo cálculo del efecto global, dado que la metodología estadística no puede “corregir” o “ajustar” las discrepancias entre estudios, y mucho menos lograr que resultados contradictorios se combinen en una única medida. Sin embargo, un correcto metaanálisis sí puede ayudar de manera notoria a la interpretación y definición del campo de aplicación de los resultados.

Aunque probablemente la principal utilidad de los metaanálisis es generar hipótesis, en muchas ocasiones se utilizan para fundamentar la toma de decisiones, amparados en la corriente de medicina basada en la evidencia. Además, la aparente precisión con la que se efectúa el cálculo de una estimación en un metaanálisis puede disuadir de la realización de estudios posteriores sobre ese asunto, lo que se ha destacado como un inconveniente por algunos autores¹. En este sentido, el metaanálisis no puede sustituir a los ensayos clínicos de gran tamaño. Sin embargo, cuando éstos no existen constituyen una guía para la práctica clínica e incluso para el diseño de futuros ensayos.

La discrepancia entre metaanálisis y “megaensayos” clínicos es un hecho escasamente estudiado¹⁹⁻²², pero de gran

Las discrepancias observadas entre resultados de metaanálisis y de grandes ensayos clínicos indican que éstos no deben ser sustituidos. Así, el metaanálisis debe ser una herramienta para la generación de hipótesis más que para la toma de decisiones.

En cualquier caso, el metaanálisis es una buena herramienta para sintetizar el gran volumen de información disponible e incrementa la objetividad a la hora de sistematizar el conocimiento actual y permite la búsqueda de explicaciones a situaciones contradictorias.

interés. Le Lorier et al²¹ analizaron las diferencias entre los resultados de 12 ensayos de gran tamaño y 19 metaanálisis previamente publicados que comprendían un total de 40 variables. Llamativamente, solamente en 26 casos existía coincidencia en la dirección del efecto y la significación estadística entre ensayo clínico y metaanálisis. Además, en 4 casos el metaanálisis hubiese llevado a adoptar un tratamiento ineficaz y en un caso a rechazar un tratamiento eficaz. A pesar de que este estudio procede de una época en la cual el objetivo del metaanálisis era fundamentalmente la búsqueda de un efecto global, resalta la precaución necesaria a la hora de interpretar los resultados de los metaanálisis como herramientas de decisión.

Está claro que no tiene sentido efectuar metaanálisis sobre aspectos en los que existe una certeza casi absoluta. Por esto, y casi por definición, serán siempre objeto de controversia. No obstante, como cualquier metodología aplicada con seriedad, rigor y autocritica, sin dejarse obnubilar por el aparato matemático, probablemente no tiene contrapartida y constituye la mejor herramienta posible en un mundo cada vez más desbordado por el volumen de información que precisa ser sintetizada.

– Hay que hacer especial hincapié en la utilización de gráficos para la presentación de resultados, el más habitual es el denominado *forest plot* o gráfico de efectos (fig. 3), en el que se presentan ordenados en vertical, según un cierto criterio (p. ej., por fecha de publicación), los resultados obtenidos en cada estudio, con su intervalo de confianza del 95%, así como el efecto global y su intervalo de confianza. Dado que los estudios con menor precisión son los que tienen mayor impacto visual (líneas horizontales más largas debido al mayor intervalo de confianza), se suele representar el valor medio de cada estudio mediante un símbolo (cuadrado o rombo) cuya área es proporcional al peso con el que interviene el estudio en el cálculo global (inversamente proporcional a la varianza), para así resaltar de alguna manera los estudios más precisos.

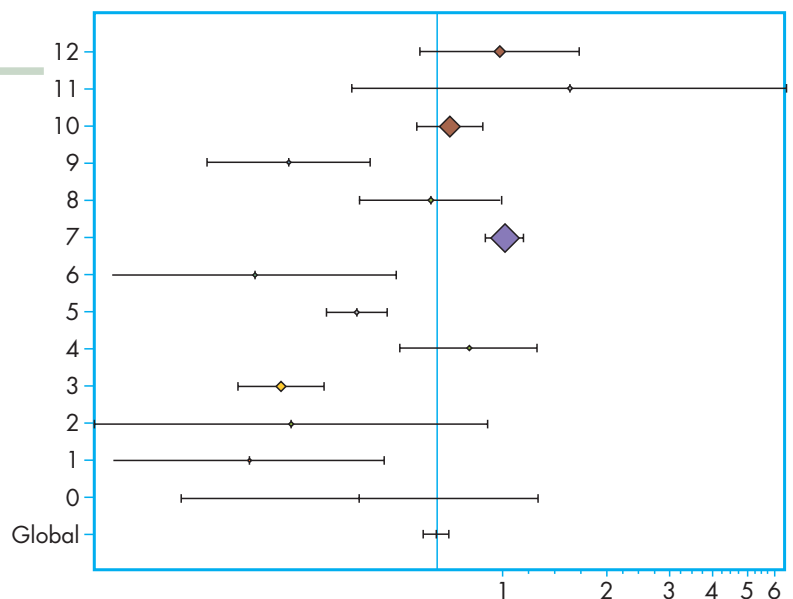


Figura 3. Gráfico de efectos (forest plot). Odds ratio en escala logarítmica.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

La referencia 1 es un libro de fácil lectura y no requiere un gran bagaje matemático, recomendable para todo aquel que desee profundizar en el tema. La referencia 8 es otro monográfico sobre metaanálisis, más completo que el anterior pero que necesita mayor formación estadística para su comprensión. Tiene una muy buena y amplia bibliografía.

- Petitti DB. Metaanalysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. Nueva York: Oxford University Press, 2000.
- Olkin I. Diagnostic statistical procedures in medical metaanalyses. Stat Med 1999;18:2331-41.
- Oxman AD (editor). The Cochrane Collaboration handbook: preparing and maintaining systematic reviews. Oxford: Cochrane Collaboration, 1996.
- Hunt M. How science takes stock: the story of meta-analysis. New York: Russell Sage Foundation, 1997.
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. BMJ 1997;315:640-5.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder CH. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629-34.
- Fleiss JL. The statistical basis of metaanalysis. Stat Methods Med Res 1993;2:121-45.
- Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for Meta-analysis in Medical Research. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento: reducción absoluta del riesgo, reducción relativa del riesgo y riesgo relativo. Semergen 2000;26:535-6.
- Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can *odds ratio* mislead? BMJ 1998;316:989-91.
- Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. Biometrics 1954;10:101-29.
- Bailey KR. Inter-study differences: how should they influence the interpretation and analysis of results? Stat Med 1987;6:351-8.
- Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analysis be trusted? Lancet 1991; 338:1127-30.
- Sharp SJ, Thompson SG, Altman DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. BMJ 1996;313:735-8.
- Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. Lancet 1998;351:123-7.
- Van Houwelingen HC, Ardens LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. Stat Med 2002;21:589-624.
- Miller JN, Colditz GA, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. Stat Med 1989;8:455-66.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999;354:1896-900.
- Cappelleri JC, Ioannidis JP, Schmid CH, deFerranti SD, Aubert M, Chalmers TC, et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials. JAMA 1996; 276:1332-8.
- Villar J, Carroli G, Belizan JM. Predictive ability of meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 1995;345:772-6.
- LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997;337:536-42.
- Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Issues in comparisons between meta-analysis and large trials. JAMA 1998;279:1089-93.
- Moses LE, Mosteller F, Buehler JH. Comparing results of large clinical trials to those of meta-analysis. Stat Med 2002;21:793-800.



GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA CONTINUADA

www.ghcontinuada.com

Apúntese a lo último en programas formativos: la información a medida

Un novedoso programa a la medida del especialista:

- Flexible: permite escoger los módulos que más le interesen.
- Útil: le facilita el acceso a las últimas novedades de la especialidad.
- Multimedia: incorpora las tecnologías más avanzadas. Vídeos, textos interactivos y actualizaciones inmediatas.
- Independiente: cuenta con el aval de la Asociación Española de Gastroenterología y la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Permitirá la obtención de créditos oficiales del Sistema Nacional de FMC (en trámite).

SUSCRIBETE

www.ghcontinuada.com



CÓDIGO DE BARRAS



TELÉFONO DEL CLIENTE 3 53 5



INTERNACIONALES



FAX 32 113

LET N E S U S C R I C I O N

Nombre y apellidos _____ NF _____
 Dirección _____
 Teléfono _____
 E-mail _____

IMPRENTA

Mensual 21,35 €
 Estudiantes 15,25 €
 Suscripción gratuita y gratuita (GH) y suscripción AEHE 17,2 €

CELEBRACIONES

MI
 Escoja el módulo que desea recibir _____
 Institución _____
 Nombre y apellidos _____
 Teléfono _____

ESTUDIANTE
 Escoja el módulo que desea recibir _____
 Institución _____

FINANCIACIÓN

Cheque o transferencia bancaria
 Tarjeta de crédito (VISA, MasterCard, Eurocard, etc.)
 Método de pago (tarjetas de crédito, etc.)
 Datos de tarjeta de crédito: _____
 Número de tarjeta: _____
 Fecha de caducidad: _____
 Nombre del titular: _____
 Dirección: _____

Este documento es una copia de un documento original que forma parte de un archivo digitalizado de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. El archivo digitalizado se encuentra en el sitio web de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. Este documento es una copia de un documento original que forma parte de un archivo digitalizado de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. El archivo digitalizado se encuentra en el sitio web de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza.



Actualización **Enfermedad de Crohn**

Fisiopatología de la enfermedad de Crohn

Natalia Borrueal y Francisco Guarner

Avances en el diagnóstico

Fernando Gomollón y Javier P. Gisbert

Tratamiento

Maria Esteve

Enfermedad perianal

Joaquín Hinojosa y Rafael Alós



Implicaciones clínicas de la investigación básica

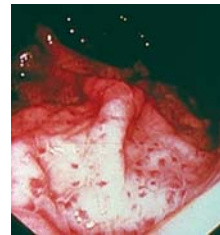
Estudio diagnóstico del paciente
con elevación de las transaminasas

Claudio Rodríguez y Leopoldo Martín

El lugar en terapéutica de...

Los bloqueadores beta en el tratamiento
de la gastropatía de la hipertensión portal

Ramón Planas y Rosa M.^a Morillas



Revisión técnica diagnóstica

Estudio inmunológico en la celiacía

Isabel Polanco

Ensayos clínicos y práctica clínica

Tratamiento combinado con lamivudina
e interferón en la hepatitis B

Mónica G. Espiga y Manuel Rodríguez



Prevención de...

Pancreatitis post-CPRE

Rafel Campo y Enric Brullet

Ventana a otras especialidades

Detección precoz del cáncer de próstata

Mercè Marzo



Hablemos de...

Ensayos clínicos e Industria farmacéutica

Josep Maria Piqué