

El metanálisis: Un método de estadística de integración

HÉCTOR I. GARCÍA

Se hace una revisión del metanálisis como método de combinación de datos de estudios independientes, presentando sus conceptos y las áreas de investigación en salud en las que se aplica; se detallan sus objetivos y los aspectos metodológicos esenciales, asimilándolos a los del diseño de un protocolo de investigación. Se enumeran algunos de los métodos estadísticos y de los problemas de su aplicación.

PALABRAS CLAVE

**METANÁLISIS
REVISIÓN CUANTITATIVA
SÍNTESIS CUANTITATIVA
AGREGACIÓN DE DATOS
REVISIÓN DE LITERATURA**

INTRODUCCIÓN

Es difícil precisar el momento en que surgió el metanálisis, ya que existen divergencias entre los autores que tratan el tema. Para algunos se encuentra en el uso por Pearson de datos agregados en 1904 (1) y para otros en los trabajos de combinación de valores de P de Tippett en 1931, Fisher y Pearson en 1932 y Cochran en 1937 (2).

Sin embargo, el término metanálisis sólo fue introducido en la literatura en 1976 por Glass (3), en un estudio sobre la eficacia de la psicoterapia; lo definió como el "análisis estadístico de una serie numerosa de datos aislados de la literatura, realizado con el propósito de integrar los resultados"; a partir de ese momento comenzó a emplearse como método específico.

El prefijo *meta* puede entenderse en alguna de sus acepciones en inglés: Algo que acontece más tarde que o simultáneamente con; algo que es más comprensivo que su precursor. Algunos sinónimos utilizados incluyen: Revisión cuantitativa, síntesis cuantitativa, agregación y agregación de datos.

El metanálisis tiene su origen en las ciencias sociales, especialmente la educación y la psicología y aún no alcanza a tener 20 años de existencia. A comienzos de la década de los años 80 empezó a ser utilizado por los científicos del área de la salud en ensayos clínicos, investigación en servicios y salud pública.

A pesar de su juventud, la popularidad y extensión de este método son cada día mayores; se publican desde 1990 más de 500 artículos por año (4), los cuales incluyen investigaciones, guías para facilitar

DOCTOR HÉCTOR IVÁN GARCÍA GARCÍA, Médico, Máster en Salud Pública, Profesor Auxiliar, Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

su uso, nuevas técnicas de manejo estadístico de la información y métodos de recolección de los datos (1).

El método tradicional de agrupación de diferentes estudios relacionados con un tema común en salud se ha denominado revisión de literatura o revisión narrativa. Su debilidad radica en que no existen normas sobre cómo conseguir los datos primarios o cómo integrarlos; por lo tanto, no existe un estándar explícito para evaluar la calidad de la revisión, dependiendo aquélla de la perspicacia, experiencia y opinión del revisor.

Otras técnicas utilizadas han sido el análisis replicativo secundario (revisión de los datos originales de los sujetos) y el análisis de marcador o conteo de votos.

CONCEPTOS Y CAMPOS DE APLICACIÓN

El metanálisis no implica un enfoque uniforme y único que sólo requiera aplicación mecánica. Por el contrario, en la actualidad existen diversos enfoques para hacerlo, algunos de los cuales incluyen además de la integración estadística con base en una gran variedad y sofisticación de métodos (5-7), el metanálisis cualitativo, que permite establecer criterios para la selección y análisis de los estudios que se van a incluir (8).

En psicología y educación, metanálisis es el proceso que utiliza métodos estadísticos para combinar resultados de diferentes estudios. El procedimiento inicial no prestaba mucha atención a la calidad de las diferentes características de los estudios originales.

En salud, el metanálisis es una evaluación y síntesis sistemática, organizada y estructurada, de un problema de interés, con base en los resultados de varios estudios independientes realizados sobre él (5). Una definición complementaria considera metanálisis a cualquier método sistemático que use análisis estadísticos para combinar datos de estudios independientes en la obtención de una estimación numérica del efecto global de un procedimiento o una variable particular sobre un resultado específico (3).

En un sentido metodológico, los resultados de los diferentes estudios se convierten en una nueva unidad de observación y el sujeto de estudio es un nuevo grupo de datos, similar a los grupos de sujetos

en el estudio original. Es un "estudio de estudios" o "epidemiología de sus resultados".

Desde el ámbito de los ensayos clínicos, donde se ha aplicado con mayor frecuencia (9-12), el metanálisis se ha extendido a otros campos como los estudios de valores normales, ocurrencia de enfermedades, factores etiológicos a través de estudios observacionales: Casos y controles, cohorte, corte (13-14), pronóstico y validación de tecnologías diagnósticas. También se ha utilizado en el diseño y evaluación de políticas de salud pública (15), definición de prioridades para la prevención de enfermedades, estudios de dosis-respuesta (16-17) y experimentos con animales (18), entre otros.

OBJETIVOS

Algunos de los objetivos que se reconocen en el metanálisis son los siguientes (1,8):

a. Evitar el efecto producido por las variaciones del muestreo en una serie de pequeños estudios y por lo tanto comprobar la existencia de un efecto en la dirección de interés. En otras palabras, si los datos de varios estudios están disponibles y se pueden combinar se incrementan el tamaño muestral y el poder estadístico.

b. Confirmar hipótesis u otra información generada en estudios preliminares o exploratorios.

c. Identificar errores producidos en diversos estudios y que por su magnitud únicamente puedan ser identificados mediante su agrupación.

d. Buscar asociaciones adicionales a los objetivos centrales de las investigaciones originales y que por su escasa frecuencia no pudieron ser detectadas en estudios individuales.

e. Generar nuevas hipótesis que justifiquen su posterior investigación, en dos aspectos: Reconocer cuáles son las variables de mayor relevancia y cuáles las comparaciones más apropiadas y ayudar a decidir entre organizar un gran estudio en un solo sitio o varios pequeños en diferentes lugares.

f. Adicionar los tamaños del efecto cuantificado en los estudios y su variabilidad a los resultados de revisiones tradicionales previas.

g. Fortalecer la recolección y revisión sistemática de estudios individuales y estimular el reporte de los criterios usados en ellas.

METODOLOGÍA

Es tal la importancia que en la actualidad se atribuye al metanálisis, que autores como Mulrow, citada por Dickersin y Berlin (1), han sugerido que antes de intentar realizar cualquier investigación se debería aplicar este método estadístico de revisión, con el fin de establecer la confiabilidad de los resultados ya conocidos sobre el tema y buscar áreas específicas que necesiten ser investigadas, sea porque hay pocos datos disponibles o porque ellos sugieren hipótesis de interés.

Esta sugerencia se ha hecho a partir de la condición que para elaborar cualquier protocolo de investigación, es necesario realizar una revisión y apropiación del conocimiento producido sobre el tema.

Aunque existen diversos enfoques en el metanálisis se reconocen como sus componentes los siguientes (3,5):

a. Definición del problema y de los criterios para la admisión de investigaciones: Implica la definición explícita y precisa de la medida del efecto que se estimará o de los parámetros que se van a estimar en alguno de los modelos de efectos.

De igual forma se deben definir las variables que se van a estudiar: Las de resultado o efecto, incluyendo sus categorías, las de exposición, las intervinientes, las de posible confusión y las modificadoras del efecto.

Los criterios de inclusión y exclusión están relacionados con los objetivos de los estudios, su diseño metodológico, el tamaño muestral, el tipo y características de las exposiciones tanto en los grupos de estudio como en los controles y las condiciones del seguimiento de las poblaciones.

b. Localización de las investigaciones: Debe establecerse un método sistemático de localización de estudios a través de consulta con colegas y especialistas o en bases de datos, comunicaciones con investigadores en universidades, centros y organizaciones no gubernamentales, que permita obtener resultados de investigaciones no publicadas, lo cual ayuda a reducir el llamado sesgo de publicación.

c. Clasificación y codificación de las características de los estudios.

Cuantificación de las características de los estudios en una escala común: Es necesario definir la

medida de asociación que cuantifica el efecto, bien sea el riesgo relativo o la razón de disparidad (RD) para variables dicotómicas o modelos de regresión de incidencia (denominados coeficientes para la exposición) para variables ordinales y polinómicas. Con ella se calculan medidas o funciones estimadas de resumen que permitan hacer comparaciones.

d. Agrupación de los datos de las distintas investigaciones y determinación de relaciones entre las características de los estudios (análisis e interpretación): Este es el metanálisis propiamente dicho. Sus fundamentos estadísticos se discutirán más adelante.

e. Presentación de los resultados

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

1. Re-análisis estadístico de informes publicados

Se describirá a continuación el procedimiento sugerido por Greenland (5) que permite llegar a medidas normalizadas para realizar luego su comparación estadística.

Debido a que los datos y resultados publicados tienen una gran heterogeneidad o son muy escasos, se deben construir estimadores de resumen del efecto. Cuando hay información suficiente son dos los pasos que se siguen: En primer lugar la extracción del estimador específico del estudio y su error estándar y luego la combinación de esos estimados en un estimador o función de resumen.

Cuando la información existente es incompleta como para permitir utilizarla con algunos cálculos sencillos, existen métodos estadísticos complejos que permiten hacerlo: Ajustes usando estimadores externos de confusión tales como factorización de riesgos relativos y ajuste de coeficientes; ajustes para sesgos de selección y clasificación; tasas y razones de regresión; estimación desde informes que emplean categorías amplias de exposición y estimación de coeficientes desde informes que sólo presentan promedios.

2. Análisis estadístico

Una vez se han revisado y reanalizado estadísticamente los estudios se pueden hacer directamente las comparaciones. Ellas se basan en la regresión

ponderada, la cual considera el resultado estimado de cada estudio como una variable dependiente con un peso correspondiente. La elección del peso ponderado que se va a asignar a cada estudio varía según el método que se utilice y requiere necesariamente cálculos con aplicaciones de computador.

Los métodos básicos de metanálisis son:

2.1 Análisis descriptivo y gráfico.

Además de toda la información básica de cada estudio, se presenta la información reanalizada (estimación puntual del efecto, error estándar) en forma de tabla, lo cual permite visualizar la variación de los resultados. También se presenta en forma gráfica a través de un histograma ponderado de los resultados.

2.2 Combinación de valores p.

El método más conocido es el producto de valores p de Fisher.

2.3 Combinación de estimados.

Se hace a través de la combinación ponderada de los estimados obtenidos en el reanálisis de todos los estudios individuales, sea a través de medias ponderadas, método de Mantel-Haenzel o método de máxima verosimilitud. Su validez depende de la homogeneidad de los estudios: Igual o similar valor del efecto.

2.4 Modelos de efectos fijos. (19)

Se basa en el supuesto que los verdaderos riesgos relativos o medida del efecto son constantes en los diferentes estudios considerados y tiene en cuenta la variación debida al muestreo de unos estudios a otros.

Se puede sustituir la hipótesis de un efecto fijo por la de un conjunto de efectos fijos que son el reflejo de la medida del efecto en subgrupos de interés.

2.5 Modelos de efectos aleatorios.

Parten de reconocer que existe variación en los efectos de los estudios; los estudios que se incluyen en el metanálisis se consideran una muestra de la población de estudios y sus efectos se consideran como desconocidos que tienen una variabilidad entre ellos, como una parte integrante de los datos.

Bajo la existencia de heterogeneidad de los datos este modelo tiende a ampliar la varianza de los estimados y por lo tanto los intervalos de confianza.

2.6 Métodos de regresión.

Se puede obtener un mayor poder en la identificación de heterogeneidad en los efectos de los estudios, y por tanto es posible conformar más de dos grupos de estudios, por medio de la estimación de un modelo de regresión: "metarregresión".

No es necesario agrupar los estudios previamente ya que los resultados individuales se pueden introducir al análisis.

Problemas del metanálisis

Los problemas más críticos son el diseño de los estudios originales, la calidad de los datos y el bosquejo de las estrategias del mismo metanálisis. Aparte de ellos, otros problemas son los mismos que tiene la revisión narrativa, en la que se hacen menos evidentes dado su carácter poco estructurado y explícito. Aunque los problemas en el metanálisis son reales, no lo descalifican cuando se utiliza con buen criterio. Algunos de ellos son:

a. El efecto del sesgo de publicación: "El que se genera cuando la publicación de los resultados se basa en la dirección o en la significación de los resultados" (20). Este sesgo es análogo al de selección en los estudios individuales.

b. Notificación de resultados en forma incompleta o no estandarizada.

c. No control sobre la calidad de los estudios revisados.

d. Pequeños tamaños muestrales en los estudios individuales, aunque existen algunos métodos estadísticos para manejo de tamaños muestrales menores de 30 sujetos.

e. Los efectos estudiados son multivariados más que univariados (21).

f. La heterogeneidad de los estudios: Los resultados de los estudios discrepan debido a su diseño o a la variación aleatoria, es decir a la heterogeneidad clínica (22).

Existen autores (1) para quienes la heterogeneidad es una ventaja potencial, ya que es probable que a partir de ella se obtenga mayor información que a partir de un efecto restringido en una muestra individual. Estos autores proponen modelos matemáticos para calcular medidas de heterogeneidad que permitan elegir el modelo óptimo según el objetivo planteado.

La utilización de aplicaciones de computador es una condición esencial para los cálculos de las medidas ponderadas y especialmente en los modelos en los cuales la información es escasa, como en los modelos de regresión multivariada.

En conclusión, el metanálisis tiene ventajas y desventajas y puede ser excelente o pésimo como cualquier otra actividad humana; no salva una mala investigación original ni vuelve obsoleto un excelente estudio. No hay una buena síntesis si en su base no hay una adecuada investigación original. Desafortunadamente este método estará lejos del alcance de nuestras posibilidades hasta que estemos en capacidad de desarrollar aplicaciones o tengamos acceso a las ya diseñadas por los centros de investigación de Estados Unidos e Inglaterra.

SUMMARY

META-ANALYSIS: AN STATISTICAL INTEGRATION METHOD

A review is presented on metanalysis as a method for combining independent studies. It includes concepts, health research areas, objectives and essential methodological aspects. Some statistical methods and the problems of their application are enumerated.

BIBLIOGRAFÍA

1. DICKERSIN K, BERLIN JA. Meta-analysis: State of the science. *Epidemiol Rev* 1992; 14: 154-176.
2. DÁVILA J, MARTÍNEZ S, MARTÍNEZ MC, GARDUÑO J. Meta-análisis: Un método alternativo de investigación clínica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 576-582.
3. THACKER SB. Meta-analysis: A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988; 259: 1685-1688.
4. MULROW CD. Rationale for systematic reviews. *Brit Med J* 1994; 309: 597-599.
5. GREENLAND S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.
6. LAIRD NM, MOSTELLER F. Some statistical methods for combining experimental results. *Inter J Technol Assess Health Care* 1990; 6: 5-30.
7. BERKEY CS, HOAGLIN DC, MOSTELLER F, COLDITZ GA. A random-effect regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995; 14: 395-411.
8. JENICEK M. *Epidemiology: The logic of modern medicine*. 1a ed. Montreal: EPIMED International, 1995.
9. NAYLOR CD. Two cheers for meta-analysis: problems and opportunities in aggregating results of clinical trials. *Can Med Ass J* 1988; 138: 891-895.
10. KASSIRER JP. Clinical trials and meta-analysis. *N Eng J Med* 1992; 327: 273-274.
11. CLARKE MJ, STEWARD LA. Obtaining data from randomised controlled trials: how much do we need for reliable and informative meta-analyses?. *Brit Med J* 1994; 309: 1007-1010.
12. CONDE A, KAFURY AC, ARANA O. Metanálisis de la administración de aspirina para prevenir los trastornos hipertensivos del embarazo. *Colombia Méd* 1995; 26: 16-20.
13. JONES DR. El metanálisis en los estudios observacionales. *Bol Of San Pan* 1993; 115: 438-445.
14. SHAPIRO S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 771-781.
15. MANN C. Can meta-analysis make policy?. *Science* 1994; 266: 960-962.
16. SMITH SJ, CAUDILL P, STEINBERG KK, THACKER SB. On combining dose-response data from epidemiological studies by meta-analysis. *Stat Med* 1995; 14: 531-544.
17. DUMOUCHEL W. Meta-analysis for dose-response models. *Stat Med* 1995; 14: 679-685.
18. MCKNIGHT B. Considerations in the conduct of meta-analysis using data from animal carcinogenicity experiments. En: VAINO H, MAGGE PN, MCGREGOR DB, McMICHAEL AJ, EDS. *Mechanisms of carcinogenesis in risk identification*. Lyon: IARC, 1992: 557-569.
19. JONES D. Meta-analysis: Weighing the evidence. *Stat Med* 1995; 14: 137-149.
20. DICKERSIN K. Sobre la existencia y los factores de riesgo del sesgo de publicación. *Bol Of San Pan* 1994; 116: 435-446.
21. EYSENCK HJ. Meta-analysis and its problems. *Brit Med J* 1994; 309: 789-791.
22. THOMPSON SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *Brit Med J* 1994; 309: 1351-1355.