

Glosario de metanálisis

Miguel Delgado-Rodríguez

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Jaén, Jaén (España)

El presente glosario es una actualización en castellano de un glosario previamente publicado en inglés.¹ Entre paréntesis se indica la equivalencia de los términos en este idioma.

análisis de sensibilidad (*sensitivity analysis*): existen diferentes tipos. En la valoración de la heterogeneidad, el análisis de sensibilidad trata de la inclusión/exclusión de estudios específicos. En el uso de técnicas estadísticas de combinación, consiste en la repetición del análisis de combinación mediante varios métodos, para valorar si se alcanzan los mismos resultados y si éstos se alteran por la calidad de los estudios individuales y el sesgo de publicación.

calidad de un estudio (*study quality*): valoración global de un estudio según un protocolo probado y validado. Dado que las diferentes escalas de calidad dan resultados divergentes,² deben interpretarse con precaución los análisis basados en una puntuación global de la calidad. Resulta más fácil en los ensayos clínicos que en los estudios de observación. Los evaluadores deberían utilizar procedimientos que los mantuvieran enmascarados con respecto a la información que puede influir en la evaluación.

Colaboración Cochrane (*Cochrane Collaboration*): organización internacional llamada así en honor a Archibald Cochrane y cuyo objetivo es ayudar a los profesionales a adoptar decisiones bien informadas sobre la asistencia sanitaria por medio de la preparación, diseminación y actualización continua de revisiones sistemáticas de ensa-

yos clínicos sobre los efectos de las intervenciones sanitarias. Estas revisiones se publican en la Cochrane Database of Systematic Reviews, disponible en CD-ROM.³ Se pueden encontrar más detalles en la siguiente dirección de Internet: www.cochrane.org.

combinación (*pooling*): estimación de una magnitud de efecto resumen (o combinada) tras la agregación de las magnitudes de efecto de los estudios individuales.

estadístico Q (*Q statistic*): prueba de la ji al cuadrado para valorar la heterogeneidad de los estudios incluidos en un metanálisis, en la que la magnitud del efecto de cada estudio individual se compara con el estimador combinado. Por su validez, potencia estadística y facilidad de cálculo, esta prueba de heterogeneidad es la mejor elección.⁴

Glass, Gene V.: psicólogo de la educación que acuñó el término «meta-analysis» (metanálisis en castellano) en 1976.⁵

gráficos en árbol de navidad (*Christmas tree plots*): gráfico que se utiliza para detectar el sesgo de publicación, en el que en el eje de ordenadas se representa el tamaño del estudio (o el error estándar del parámetro que se pondera en sentido decreciente) y en el de abscisas el parámetro que mide la magnitud del efecto. Se traza un eje vertical que pasa por el valor ponderado global. La asimetría con relación al eje (sobre todo en la parte baja del árbol) indica sesgo de publicación.

gráficos en embudo (*funnel plots*): conjunto de métodos gráficos para representar la existencia de un posible sesgo de publicación. Muestra la relación entre la magnitud del efecto (eje de ordenadas) y el tamaño del estudio (eje de abscisas), que se puede medir de distintas maneras (error estándar de la magnitud del efecto, su inverso, el tamaño de la muestra o el número de efectos observados). Se dibuja una línea horizontal que pasa por el valor ponderado global. Si no hay sesgo de publicación aparece la forma de un embudo típico (simetría con relación a la línea dibujada).

heterogeneidad (*heterogeneity*): significa que hay variabilidad estadística entre los estu-

dios que se combinan. Puede proceder de muchas fuentes (más numerosas en los estudios de observación que en los diseños experimentales): características de la población del estudio (por ejemplo, el riesgo subyacente del efecto o subgrupos diferentes de alto o bajo riesgo), variaciones en el diseño del estudio (tipo de diseño, métodos de selección, fuentes de información, manera de reunir la información), diferentes métodos estadísticos y distintos esquemas de ajuste de los factores de confusión. Dado que las pruebas estadísticas de heterogeneidad tienen poca potencia estadística, se recomienda utilizar como punto de corte una $p < 0,1$ (no $0,05$). Si hay heterogeneidad, el estimador ponderado no tiene sentido, ya que ello significa que hay más de una magnitud de efecto verdadera en los estudios que se combinan.⁶

homogeneidad (*homogeneity*): lo opuesto a heterogeneidad.

inverso de la varianza (*inverse of variance*): el tipo más común de ponderación utilizado para combinar diferentes estudios individuales en un estimador ponderado. Se puede aplicar a muchas medidas de magnitud del efecto.^{7,8}

magnitud del efecto (*effect size*): estimador estandarizado no escalar de la relación entre una exposición y un efecto. En sentido general, este término se aplica a cualquier medida de la diferencia en el resultado entre los grupos de estudio; de tal manera que el riesgo relativo (*relative risk*), la razón de *odds* (*odds ratio*) y la diferencia de riesgos (*risk difference*) son «magnitudes de efecto». Cuando la magnitud del efecto se aplica a mediciones de variables continuas (como la media), su estimador común más usado es la diferencia media estandarizada, que se calcula como la diferencia de medias dividida por la desviación estándar. Esto es sobre todo útil cuando no hay una medida común a todos los estudios.⁹

metanálisis (*meta-analysis, overview*): el prefijo meta (del griego $\mu\epsilon\tau\alpha$) significa «después de». ¹⁰ Se puede definir como la sistemática identificación, valoración, síntesis y, si es

pertinente, la agregación estadística de todos los estudios sobre el mismo tema, siguiendo un método explícito y predeterminado.¹¹

metanálisis acumulado (*cumulative meta-analysis*): tipo de metanálisis en el que los estudios se combinan secuencialmente mediante la adición cada vez de un estudio nuevo según una variable ordinal. Por ejemplo, si la variable ordinal es el año de publicación, los estudios se ordenarán por ella, y a continuación se realizará un análisis combinado cada vez que aparezca un estudio. Muestra la evolución del estimador ponderado según la variable ordinal. Otras variables frecuentemente usadas en el metanálisis acumulado son la calidad del estudio, la frecuencia del efecto en el grupo de referencia, el tamaño de la diferencia entre los grupos y otras variables (por ejemplo, el tiempo medio transcurrido hasta el tratamiento).¹² Mide la contribución de un nuevo estudio a lo ya existente y también se puede utilizar como procedimiento para explicar la heterogeneidad.

metanálisis cualitativo (*qualitative meta-analysis*): parte del metanálisis que se refiere a la valoración de los métodos utilizados en cada estudio individual. En la actualidad se considera prácticamente sinónimo del concepto de revisión sistemática.

metarregresión (*meta-regression*): colección de métodos estadísticos (regresión lineal ponderada o no, regresión logística) para valorar la heterogeneidad, en los que la magnitud del efecto se enfrenta a una o más covariables.¹³ Es un procedimiento que se puede utilizar cuando el número de estudios no es muy abundante (< 20).

método de DerSimonian-Laird (*DerSimonian-Laird's method*): fue descrito por vez primera por Cochrane en 1954. Fue el primer modelo de efectos aleatorios y se aplicó a un modelo aditivo (diferencia de riesgos), ponderado por el inverso de la varianza.¹⁴

método de Egger (*Egger's method*): procedimiento para detectar un sesgo de publicación. Consiste en una regresión lineal simple de la magnitud del efecto dividida por su error estándar sobre el inverso del error estándar,

en la que se prueba si la ordenada en el origen es estadísticamente significativa con $p < 0,1$.¹⁵

método de Macaskill, Walter e Irwig (*Macaskill et al's method*): es mejor que el método de Egger para detectar un sesgo de publicación. Se realiza una regresión lineal simple entre la magnitud del efecto y el tamaño del estudio (el clásico *funnel plot*). Se recomienda ponderar la regresión por el inverso de la varianza del efecto global observado en cada estudio individual. Se investiga si la pendiente de la recta de regresión es distinta de cero o no. En el caso de estudios experimentales o de cohortes, el efecto es la enfermedad (curación, etc.); en estos casos se suman los efectos observados en los grupos que se comparan y el resultado se divide por el tamaño total del estudio (incidencia acumulada o tasa total).¹⁶

método de Mantel-Haenszel (*Mantel-Haenszel's method*): método estadístico de combinación de riesgos relativos y razón de *odds* de estudios individuales, que se describió para combinar estratos de un mismo estudio.¹⁷ Hay que conocer la distribución cruda de los datos, por lo que suele ser apropiado para los estudios experimentales aleatorizados, pero si los autores de los estudios originales proporcionan la información necesaria, puede aplicarse a cualquier tipo de estudio.

método de Peto (*Peto's method*): método estadístico para combinar estudios individuales, derivado del método de Mantel-Haenszel, en el que los efectos observados en el grupo índice se comparan con los esperados, ponderando por la varianza.¹⁸ Debería usarse sólo cuando el tamaño de muestra de las ramas de un estudio es similar y cuando la magnitud de efecto es próxima al valor nulo; en otras situaciones da un resultado sesgado (que es lo más habitual).¹⁹

modelo de efectos aleatorios (*random effects model*): método de combinación de magnitudes de efecto individuales en el que la heterogeneidad se incorpora al estimador resumen mediante la inclusión de un componente de la variabilidad entre los estudios. Supone que la muestra de estudios

incluidos en el análisis se extrae de una población de estudios. Este modelo no supone homogeneidad en las magnitudes de efecto de los estudios que se combinan; esto es, cada muestra de estudio tiene una verdadera magnitud de efecto. No hay acuerdo sobre si este modelo es más apropiado que el de efectos fijos para combinar estudios. Se recomienda cuando el número de estudios es pequeño,²⁰ siempre y cuando no haya sesgo de publicación, ya que es un método que da más importancia a los estudios pequeños.²¹

modelo de efectos fijos (*fixed effects model*): cualquier modelo estadístico en el que se asume homogeneidad del efecto en los diferentes estudios que se combinan, esto es, en el que la verdadera magnitud del efecto tiene un valor común y real para todos los estudios. En el estimador ponderado sólo se considera la varianza de cada estudio individual.

peso (*weighting*): la influencia dada a cada estudio individual en el análisis combinado. Hay diferentes tipos de ponderaciones: inverso de la varianza, por la distribución de los datos (Mantel-Haenszel), por la varianza de los casos esperados en la referencia (Peto), etcétera.

problema de la extracción de archivos (*file drawer problem*): término acuñado por Rosenthal para referirse al número de estudios con resultados no significativos estadísticamente ($p > 0,05$) que no se han publicado.²²

revisión sistemática (*systematic review*): síntesis de los resultados de varios estudios primarios mediante técnicas que limitan los sesgos y el error aleatorio. Estas técnicas incluyen la búsqueda de todos los estudios potencialmente relevantes y el uso de criterios explícitos y fiables en la selección de las investigaciones. La revisión sistemática cualitativa resume las investigaciones primarias u originales sin combinación estadística (metanálisis cualitativo). La revisión sistemática cuantitativa es sinónimo de metanálisis.²³

sesgo de búsqueda (*bias, search*): error sistemático introducido cuando la búsqueda se

centra en una sola base de datos (normalmente Medline). Las revistas escritas en inglés están más representadas en Medline; además, las revistas de un país (y de países vecinos o de similar idioma o cultura) donde se confecciona la base de datos también están proporcionalmente más representadas. Es recomendable consultar más de una base de datos, junto con una búsqueda manual de las referencias localizadas en cada estudio.

sesgo de idioma (*bias, language*): error sistemático introducido cuando la búsqueda de estudios potenciales de un metanálisis se centra en un solo idioma, en general el inglés. Es posible que los resultados significativos alcanzados en países de habla no inglesa se publiquen más frecuentemente en inglés que en su idioma nativo, por la mayor difusión alcanzada.²⁴

sesgo de publicación (*bias, publication*): sesgo introducido cuando los estudios publicados no representan adecuadamente todos los estudios realizados sobre un tema específico. Puede deberse a muchos hechos, aunque el mejor conocido es la tendencia a publicar resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) o clínicamente relevantes (magnitud del efecto alta, aunque no significativa). Otras variables que influyen en el sesgo de publicación son el tamaño de muestra (mayor sesgo en estudios pequeños), tipo de diseño (menor en los ensayos clínicos aleatorizados), financiación, conflicto de intereses, prejuicio frente a una asociación y el patrocinio.^{25, 26}

Bibliografía

1. Delgado-Rodríguez M. Glossary on meta-analysis. *J Epidemiol Commun Health* 2001; 55: 534-6.
2. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 1054-60.
3. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. *JAMA* 1995; 274: 1935-8.
4. Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 206-15.
5. Gene GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5: 3-8.
6. Colditz G, Burdick España, Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 371-82.
7. Normand SLT. Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med* 1999; 18: 321-59.
8. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Meth Med Res* 1993; 2: 121-45.
9. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.
10. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (21.ª ed.). Madrid: Espasa-Calpe; 1992.
11. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUORUM Group. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-2000.
12. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 45-57.
13. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med* 1999; 18: 2693-708.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
15. Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
16. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20: 641-54.
17. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-48.
18. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
19. Greenland S, Salvan A. Bias in the one-step method for pooling study results. *Stat Med* 1990; 9: 247-52.
20. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20: 825-40.
21. Greenland S. Meta-analysis. En: KJ Rothman y S Greenland. *Modern epidemiology* (2.ª ed.). Boston: Lippincott-Raven; 1998. p. 643-73.
22. Rosenthal R. The "file drawer problem" and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979; 86: 638-41
23. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-80.
24. Egger M, Zellweger-Zähner, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997; 350: 326-9.
25. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 207-16.
26. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-9.