

META-ANALISIS

Zeballos López Lourdes ¹

RESUMEN

Meta-análisis es un término que fue introducido en el campo de la medicina a partir de la década de los ochenta, y consiste en una revisión sistemática cuantitativa a través de la cual se realiza un análisis estadístico de un conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos, que tratan de un mismo tema, con el fin de identificar patrones consistentes, como también fuentes de variación entre los estudios, combinar e integrar los resultados para finalmente resumir y evaluar la evidencia. Es un método muy utilizado en medicina basada en la evidencia (MBE) y que se utiliza principalmente cuando los resultados obtenidos son contradictorios o presentan un tamaño insuficiente de la muestra o del grupo de estudio en el cual se realizó la investigación, lo que producirá una falta de potencia estadística del estudio científico realizado.

Según estudios realizados en los últimos años, la aplicación del meta-análisis se ha ampliado e incrementado en las investigaciones del campo médico siendo aplicado en la actualidad no sólo en los ensayos clínicos; sino también en estudios observacionales o en estudios descriptivos, estudios de evaluación de pruebas diagnósticas y estudios de evaluación de intervenciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE

Meta-análisis. Ensayo clínico. Evidencia científica.

INTRODUCCION

Meta-análisis, es una variedad de la revisión sistemática de tipo cuantitativa a través de la cual se realiza un análisis estadístico de un conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos que tratan de un mismo tema, combinándose cuantitativamente dichos resultados en un solo estimador puntual y sintetizándose en un solo valor numérico toda la evidencia relacionada con el tema de investigación con la finalidad de obtener una aproximación a la realidad, una estimación del efecto promedio de los diferentes estudios y de valorar la heterogeneidad o diferencia de los efectos de los mismos. ¹⁻⁵

El meta-análisis, es considerado como un procedimiento de investigación mediante el cual se mejora la calidad de las revisiones bibliográficas ya que provee los elementos para realizarlas metódicamente y dar resultados claramente interpretables, imponiendo una disciplina útil para sintetizar la información científica y manipular de forma organizada, información proveniente de un gran número de estudios independientes; sin embargo, su principal inconveniente sería la mezcla de estudios de diferente naturaleza y de diferente calidad metodológica.

Este procedimiento de investigación, que puede ser empleado en el área médica puede identificar con precisión los subgrupos de pacientes que pueden responder de forma diferente a una determinada intervención, y es utilizado para comprobar la consistencia de los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre una misma intervención en una misma patología, o para comprobar la consistencia de los

¹ Odontóloga Egresada UMSA

ensayos clínicos en los que se evalúa una intervención determinada de la cual se quiere saber el efecto provocado. De la misma forma, es útil para calcular el número de pacientes que deberían incluirse en ensayos clínicos futuros y para cuantificar la incidencia de los efectos indeseados infiriendo que si la misma es baja, requiere un elevado número de pacientes.²

PASOS PARA LA ELABORACION DE UN META-ANÁLISIS

La realización del meta-análisis comprende dos fases: en la primera fase se calculará el tamaño del efecto y su varianza para cada estudio, mientras que en la segunda se combinarán esos efectos en un modelo sintético estadístico.

Estas fases tienen una serie de pasos a seguir:

- a) **El primer paso consistirá en elaborar y definir un excelente protocolo de investigación** que describa las razones que justifiquen la realización del meta-análisis, los objetivos que se quieren alcanzar, la hipótesis que se investiga, el ámbito en el cual se buscarán los trabajos, los métodos empleados para llevar a cabo dicha búsqueda, los criterios de exclusión e inclusión de los estudios candidatos, para luego proceder a resumir los datos de forma bien estructurada a partir de los diferentes trabajos realizados con la precaución de no cometer errores para facilitar el posterior análisis de los estudios científicos.³⁻⁴

Una vez realizado el protocolo de investigación, se procederá a realizar cada uno de los pasos necesarios para la elaboración del meta-análisis entre los que se encuentran:

1. **Planteamiento de la hipótesis** o pregunta de investigación que se quiere responder tratando de realizar la misma de forma clara y concisa.
2. **Localización de los estudios de investigación** mediante una búsqueda exhaustiva, sistemática, objetiva y reproducible de los trabajos originales relacionados al tema objeto de estudio, que incluyan una base de datos electrónicos, una búsqueda detallada en las revistas relacionadas y búsquedas manuales de la literatura gris, como ser tesis doctorales, informes de instituciones públicas y privadas entre otros, además de ser importante el mantener comunicación con los investigadores que conocen el problema de interés, para solicitarles información o recabar información de laboratorios farmacológicos fabricantes en el caso de que se analicen efectos de medicamentos, ya que de la búsqueda bibliográfica dependerá en gran medida la calidad y validez final del meta-análisis.
3. **Concretar las medidas que se utilizarán para medir el efecto de interés** de acuerdo al tipo de respuesta a estudiar y al diseño de los estudios revisados, debiendo luego elaborar una lista lo más objetiva posible de los *criterios de exclusión e inclusión*, con el fin de evitar el sesgo de selección y establecer cuáles de los trabajos recuperados serán incluidos en el meta-análisis, encontrándose entre los criterios de selección utilizados, el tipo de diseño de los trabajos, el tamaño

muestral estudiado, la exhaustividad de la información que presentan o la comparabilidad en la definición de los factores de exposición de las intervenciones y de las respuestas estudiadas.

4. **Búsqueda de la información y de los datos relevantes de cada estudio original**, que será incorporado en el meta-análisis, debiendo buscarse información de interés a cerca del diseño, de los criterios de exclusión e inclusión o de selección de casos y controles, del periodo de selección, del periodo de seguimiento, de la aleatorización, del tipo de intervención, de las características de la población de estudio, de la calidad metodológica, de los resultados y de la descripción de variables del efecto de interés.

5. **Evaluación de la calidad de los estudios incluidos**, aspectos que en su conjunto son elementos esenciales a la hora de determinar la validez del meta-análisis.

La evaluación de la calidad de los estudios, puede realizarse a través de diferentes escalas de puntuación que en su mayoría toman en cuenta los mismos aspectos, como ser el diseño del estudio, el tamaño muestral, el control de sesgos, el seguimiento, la aleatorización y el enmascaramiento, es decir que se deben enmascarar los artículos o documentos electrónicos examinados de tal forma que no se pueda saber en qué revista han sido publicados.

6. **Análisis estadístico y métodos estadísticos para combinar estudios**, análisis que debe permitir la obtención de un valor agregado, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra de cada ensayo y su heterogeneidad, siendo las técnicas estadísticas más empleadas para realizar dicho análisis las de Mantel y de Haenszel modificada por Peto que combina los valores de razones de ventajas de los ensayos incluidos y por lo tanto utiliza una escala multiplicativa de los efectos. Encontrándose varios métodos estadísticos para combinar estudios, pero tres son los fundamentales y son el modelo de efectos fijos, de efectos aleatorios y el modelo bayesiano.

7. **Análisis de la heterogeneidad de los estudios** que puede llevarse a cabo mediante distintas pruebas estadísticas entre las que destacan las pruebas Q; sin embargo debido a que estas pruebas presentan una potencia estadística muy baja el análisis del grado de heterogeneidad de los estudios, suele realizarse mediante métodos gráficos como el gráfico de L' Abbe o el gráfico de Galbraith los cuales permiten inspeccionar visualmente la falta de homogeneidad entre los estudios recopilados. En caso de existir heterogeneidad entre los estudios incluidos en la investigación, los investigadores pueden optar por no realizar el meta-análisis y de ser posible por identificar la causa de la heterogeneidad.

8. **Combinación de los resultados**, que se realizará a

través de un método de combinación determinado de acuerdo al tipo de respuesta a ser estudiada (binaria o continua) y a los resultados obtenidos del análisis de heterogeneidad.

9. **Identificación del sesgo de publicación**, ya que en el meta-análisis, como en cualquier otro estudio, pueden existir sesgos, siendo uno de los más importantes, el sesgo de publicación, cuya posibilidad y cuantía puede ser explorada de dos maneras, como ser un análisis de sensibilidad y el cálculo del número de ensayos clínicos negativos realizados y no publicados que debería haber para cambiar una conclusión positiva obtenida con un meta-análisis.

El sesgo de publicación que es valorado generalmente mediante el gráfico en embudo o *Funnel plot*, en el que se representa el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado; sin embargo, debido a que estos gráficos pueden dar lugar a interpretaciones poco objetivas suelen complementarse con técnicas estadísticas como la prueba de *Begg* o de *Egger*, partiéndose del supuesto de que los ensayos que tendrían mayor probabilidad de no ser publicados serían aquellos que no muestran diferencias y que son de pequeño tamaño ya que la probabilidad de que se alteren los resultados por azar es mayor.

10. **Análisis de sensibilidad**, que consistiría en replicar el meta-análisis, quitando en cada paso de su elaboración, uno de los estudios incluidos, para ver si se obtienen o no resultados

similares de forma global, permitiéndose estudiar la influencia individual de cada estudio al resultado del meta-análisis, determinando si los estudios pueden verse sesgados por la inclusión de trabajos no publicados o que no cumplen de forma rigurosa con los criterios de selección y de estudios con escasa calidad metodológica.²⁻³⁻⁴⁻⁵

LIMITACIONES DEL META-ANALISIS

Los dos principales problemas del meta-análisis serán la posible heterogeneidad de los ensayos clínicos y el sesgo de publicación.

Si bien teóricamente la agregación de datos de múltiples ensayos clínicos debe potenciar la precisión y exactitud de cualquier resultado agregado, combinar datos lleva a presuponer que las diferencias entre estudios, se deban al azar cuando en realidad se deben a otros factores, como ser diferencias entre las poblaciones participantes, diferencias tanto en la definición como en la medición de las variables estudiadas, diferencias en el diseño de los estudios y en su calidad metodológica general, aspectos que en su conjunto contribuyen a la producción de resultados equívocos a partir de un meta-análisis, el cual además puede borrar el sesgo de un ensayo al compensarlos con los sesgos de sentido contrario de otro ensayo, aunque también un meta-análisis, puede ser riguroso, si cumple con ciertas condiciones, como ser la participación de un clínico, para no pasar por alto el significado de lo que se examina, la participación de un bioestadístico con el fin de asegurar la calidad del análisis, definir cuidadosamente la hipótesis, evitar los sesgos de publicación, aplicar estrictos y definidos criterios de

inclusión, expresar los resultados de los diferentes estudios en una escala común y finalmente examinar, como también evaluar la calidad de cada uno de los estudios incluidos, por separado. Siendo lo más importante de los resultados de un meta-análisis la dirección del efecto, la comparabilidad de los estudios incluidos y la explicación de las diferencias de los resultados entre ellos.
2

mh/epibas_text10.pdf Accedido en fecha 14 de junio de 2013.

BIBLIOGRAFIA

1. Letelier S. Luz María, Manríquez M. Juan J., Rada G. Gabriel. Revisiones sistemáticas y metanálisis: ¿Son la mejor evidencia? (Boletín de la escuela de medicina Vol. 30 N° 2, 2005). Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investigacion/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp> Accedido en fecha 14 de junio de 2013
2. Laporte Joan Ramón. Principios básicos de investigación clínica. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/l libre/Cap-6.htm> Accedido en fecha 14 de junio de 2013
3. Molinero M. Luis. Meta-análisis. Publicado en marzo de 2003. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/metaanalisis.htm> Accedido en fecha 14 de junio de 2013
4. Pértiga Díaz Sonia, Pita Fernández Salvador. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Fecha de actualización del documento: 07 de febrero de 2006. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investigacion/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp> Accedido en fecha 14 de junio de 2013
5. Alarcón V. Jorge. Revisión sistemática y metaanálisis. Disponible en: http://www.epiredperu.net/epired/cursos/epidemiologia_bas-