

# El metaanálisis

Hay diferentes motivos<sup>1</sup> por los que el farmacéutico necesita interpretar un metaanálisis o, en ciertas ocasiones, realizarlo (tabla 1). Hace ahora cien años, Pearson diseñó una técnica para agrupar y combinar los resultados de estudios pequeños que no tenían suficiente potencia individualmente, pero que su unión metódica producía resultados adecuados.

Este problema se observa, en muchas ocasiones, en la investigación farmacéutica: los tamaños de las muestras analizadas son tan pequeños que no se puede inferir conclusión alguna de cada uno de ellos, o incluso, son contradictorios entre sí (tabla 1).

En otras ocasiones, el metaanálisis sirve para poner de manifiesto un hecho antes de haberse demostrado (como la efectividad de la estreptoquinasa en la reducción de la mortalidad postinfarto)<sup>2</sup> o desterrar una tesis errónea obtenida de pobres evidencias (como la manifestada por Pauling acerca del beneficio de la vitamina C en la prevención de resfriados)<sup>3</sup>.

La realización de metaanálisis es muy habitual hoy en día: una sencilla búsqueda en MEDLINE con el término *meta-analysis* ofrece un gran número de ellos, y crece, además, cada año (tabla 2). Por eso, el farmacéutico debe tener cierta familiaridad con este tipo de estudios, con el objetivo de facilitar su comprensión.

Ahora bien, a pesar de las ventajas que tiene, la calidad de un metaanálisis depende de la de los estudios que lo integran: se ha evidenciado que los estudios de baja calidad metodológica presentan un resultado medio superior al ofrecido por los que están dotados de buena calidad<sup>4</sup>, lo que sobreestima el resultado final.

## ¿Qué estudios se recogen?

La primera cuestión se refiere a la inclusión de los estudios que conformarán el metaanálisis, porque de aquí se desprende un sesgo: se sabe que los estudios que presentan resultados positivos se publican con mayor probabilidad que los que los ofrecen de tipo negativo, de esta forma, habrá una desviación hacia la sobreestimación de resultado favorable al no poderse incluir los que manifiestan un resultado adverso.

Para obtener todos los publicados no se deberá acudir exclusivamente a la base de datos más habitual, MEDLINE, pues no los recoge en su totalidad<sup>5</sup>, por lo

**Tabla 1. Principales motivos para realizar un metaanálisis**

- Explorar una cuestión antes de realizar un estudio, con el fin de conocer su estado actual
- Adoptar criterios sobre intervenciones que hay que realizar
- Obtener información cuando ésta se presenta difusa o en pequeños estudios
- Desarrollar nuevas hipótesis
- Analizar errores en trabajos previos
- Confirmar una información no contrastada

que se habrá buscado, al menos, en las bases citadas en este curso<sup>6</sup>.

Para intentar corregir este sesgo de inclusión, el metaanálisis debe incorporar un análisis final de sensibilidad, para estudiar cómo varía el resultado al modificar el número o tipo de estudio, o si se suprimen los valores extremos, o cuántos estudios harían falta para anular el resultado obtenido, pues se incrementa la validez de este resultado final si, a pesar de estos cambios, se mantiene su valor.

Otro importante factor que hay que observar es que los estudios combinados deben ser similares entre sí, y que sus resultados únicamente serán aplicables a un entorno similar al estudiado en ellos. Para evitar un sesgo por este motivo, se deberán expresar los criterios de su inclusión (p. ej., estudios aleatorizados, controlados, que tengan un resultado primario concreto, que estudien un perfil determinado de paciente, en cuanto a edad, estado de su patología, etc.) y exclusión (p. ej., que el paciente presente otras patologías adicionales, que las mediciones del resultado se hayan realizado a tiempos diferentes, que se hayan realizado en escenarios diferentes, como atención primaria y hospitalaria, etc.) de estudios que se combinarán en el metaanálisis.

**Tabla 2. Número de metaanálisis recogidos en MEDLINE**

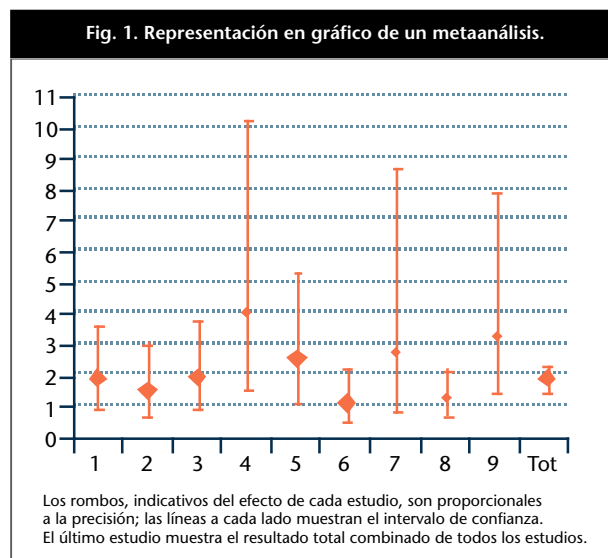
Año	NÚMERO
Hasta 1977	1
1978-1980	5
1981-1990	336
1991-2000	2.374
2001	458
2002	504
2003	633
2004*	499

\*Datos parciales hasta septiembre.

## ¿Cómo se lee un metaanálisis?

El grupo QUÓRUM<sup>7</sup> definió un esquema de trabajo y presentación de este tipo de estudios. De este modo, los datos numéricos se presentan en una tabla con una fila para cada estudio (tabla 3), y a continuación se exponen gráficamente los resultados de cada estudio (fig. 1) mediante un símbolo de dimensión proporcional a la precisión del efecto, junto con una línea que lo atraviesa, que representa el intervalo de confianza (IC) del resultado individual. Los estudios se ordenan por tamaño de muestra, fecha, calidad, etc., y al final del gráfico se dibuja el valor global de la combinación de los estudios junto con su IC.

En el ejemplo teórico desarrollado, la *odds ratio* (OR) combinada es superior a 1,0, lo que significa que la intervención tiene un efecto beneficioso. Además, su IC no incluye el 1, por lo que la diferencia es estadísticamente significativa. ■



**Tabla 3. Representación de los resultados de un metaanálisis, con indicación de la *odds ratio* (OR) de cada estudio, así como su dispersión (IC del 95%)\***

ESTUDIO	NÚMERO DE EPISODIOS	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO DE EPISODIOS	NÚMERO DE PACIENTES	OR	+ IC 95	- IC 95
1	24	93	15	93	1,79	0,88	3,61
2	17	92	13	93	1,39	0,64	3,03
3	26	82	17	86	1,86	0,93	3,72
4	20	33	10	38	4,00	1,56	10,21
5	23	75	11	75	2,48	1,15	5,30
6	29	58	27	56	1,07	0,52	2,23
7	24	56	3	16	2,76	0,88	8,62
8	42	106	37	107	1,24	0,71	2,16
9	29	42	15	38	3,25	1,35	7,82
<b>Total</b>	<b>234</b>	<b>637</b>	<b>148</b>	<b>602</b>	<b>1,80</b>	<b>1,40</b>	<b>2,32</b>

\*Una OR combinada que fuera menor de 1 significaría que la intervención posee un efecto no beneficioso respecto del control. Si el valor fuera 1,0, la intervención no ejercería ningún efecto adicional sobre el control. Si una rama del IC de la OR combinada quedara por debajo de 1,0 no habría una diferencia significativa en la efectividad de la intervención.

## Valoración de un metaanálisis

Hay ciertas listas de comprobación de la calidad de un metaanálisis, como la del grupo QUÓRUM, mediante las que podremos evaluar el que tengamos. Mediante es-

tas listas se comprobará la calidad a través de la observación de si se han tenido en cuenta, para su elaboración, ciertos aspectos relevantes acerca de los estudios incluidos, como su homogeneidad, el análisis de los valores hallados, y el ámbito de las conclusiones (tabla 4).

**Tabla 4. Lista de comprobación para la valoración de un metaanálisis**

- ¿Se describe explícitamente la cuestión que hay que analizar?
- ¿Se incluyen las bases de datos y otras fuentes utilizadas?
- ¿Se indican claramente los criterios de inclusión y exclusión?, ¿y los métodos de evaluación de la validez?
- ¿Se proporciona una lista de los trabajos excluidos y se dan las razones para su exclusión?
- ¿Se incluye una síntesis de los datos cuantitativos suficiente para replicar el análisis?
- ¿Se ha realizado un test de homogeneidad de las unidades metaanalíticas halladas? ¿Se dan datos sobre sus IC?
- Si los resultados son significativos, ¿se ha hecho un cálculo del número de trabajos que invalidarían el metaanálisis?
- ¿Se ha hecho un análisis de sensibilidad?

#### Bibliografía

1. Metaanálisis de ensayos clínicos: aplicaciones y limitaciones. ICB. 1993;8:33-6.
2. Stamfer M, Goldhaber S, Yusuf S, Peto R, Hennekens C. Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction. Pooled results from randomized trials. N Engl J Med. 1982;307:1180-2.
3. Douglas R, Chalker E, Treacy B. Vitamina C para el resfriado común. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software [consultado en septiembre de 2004]. Disponible en: <http://www.msc.es>
4. Moher D, Jones A, Cook D, Jadad A, Moher M, Tugwell P, Klassen T. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet. 1998;352:609-13.
5. Suárez-Almanzor M, Belseck E, Homik J, Dorgan M, Ramos-Lemus C. Identifying clinical trials in the medical literature with electronic databases: MEDLINE alone is not enough. Controlled Clin Trials. 2000;21:476-87.
6. Sanz A. El marco teórico. OFFARM. 2005;24(5):142-4.
7. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. Lancet. 1999;354:1896-900.