

Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología

Eliseo Guallar, Javier Damián y José María Martín-Moreno

Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

metaanálisis/ enfermedades cardiovasculares/ publicaciones biomédicas/ investigación biomédica/ ensayos clínicos

Las técnicas de metaanálisis se han desarrollado fundamentalmente durante los últimos 20 años con el objeto de sistematizar la información disponible respecto a un problema científico. Entre las aportaciones de los metaanálisis destacan el desarrollo de técnicas para la realización de búsquedas sistemáticas de la bibliografía, la selección de los estudios originales, la extracción de las medidas de efecto de los estudios y su síntesis en estimadores combinados. En el presente artículo se discuten los pasos a seguir en la elaboración de un metaanálisis, con especial énfasis en la selección de los estudios a incluir, la extracción de la información relevante y los métodos estadísticos para combinar los resultados de los estudios originales. Finalmente se presenta una guía para la evaluación crítica de los metaanálisis y de otras técnicas de síntesis de resultados de investigación. La aplicación de las técnicas de metaanálisis en cardiología se ilustra con un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados de angioplastia frente a cirugía cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica.

META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEWS IN CARDIOLOGY

Over the last 20 years, the development of meta-analysis has been aimed at obtaining objective synthesis of the available results on specific research questions. The main achievements of meta-analysis include the application of techniques to perform systematic literature searches and to obtain unbiased selection of studies, data extraction and pooled estimates of effect. This paper discusses the methodologic steps to follow when conducting a meta-analysis, with emphasis on study selection, data collection and statistical methods to combine the results from individual studies. We also present a set of guided questions as an aid to critically evaluate the conclusions of published meta-analyses. The application of meta-analytic techniques to cardiology is illustrated using a meta-analysis of the randomized controlled trials of angioplasty versus bypass surgery in the management of patients with ischemic heart disease.

(Rev Esp Cardiol 1997; 50: 345-354)

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de metaanálisis se han desarrollado fundamentalmente durante los últimos 20 años con el objeto de sistematizar y resumir la información disponible respecto a un problema científico¹⁻⁵. Los metaanálisis (también denominados revisiones sistemáticas, síntesis de investigación o revisiones cuantitativas) implican la utilización de técnicas óptimas para la

realización de búsquedas sistemáticas de la bibliografía, la selección de los estudios originales, la extracción de las medidas de efecto de los estudios y la síntesis de resultados en estimadores combinados. El carácter sistemático de la búsqueda bibliográfica y de la presentación de la evidencia, así como la posibilidad de obtener resultados cuantitativos diferencian a los metaanálisis de las revisiones narrativas tradicionales, que tienen un carácter más cualitativo y subjetivo. En cardiología, el uso de los metaanálisis tiene probablemente más tradición que en otras disciplinas⁵, debido en parte a que una de las primeras aplicaciones de esta técnica en medicina, y sin duda la más influyente de todas, fue el estudio de Salim Yusuf et al sobre la eficacia del tratamiento con β -bloqueantes en pacientes con infarto de miocardio⁶.

Correspondencia: Dr. E. Guallar.
Departamento de Epidemiología y Bioestadística.
Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.
Sinesio Delgado, 8. 28029 Madrid.
Correo electrónico: eguallar@isciii.es

Tal vez la principal aportación de los metaanálisis haya sido el desarrollo de técnicas para la identificación y presentación de la evidencia disponible con respecto a una pregunta de investigación⁴. En este sentido, la realización de búsquedas bibliográficas exhaustivas y la presentación imparcial de toda la información relevante se han convertido en estándares metodológicos para revisiones cualitativas, conferencias de consenso y paneles de expertos. Los metaanálisis también permiten la obtención de estimadores combinados de efecto a partir de los estudios individuales, cuantificando así desde la eficacia de las intervenciones hasta la magnitud del efecto de los factores de riesgo. Otras ventajas de los metaanálisis incluyen el aumento en la precisión de las estimaciones (al combinar estudios individuales se aumenta el tamaño muestral efectivo), la posibilidad de examinar las fuentes de heterogeneidad y las discrepancias en los resultados de los estudios originales y la posibilidad de estudiar con mayor precisión los efectos de las intervenciones en subgrupos de pacientes¹⁻⁵. El metaanálisis es, por tanto, una herramienta clave en la toma de decisiones en salud y en la evaluación de las necesidades de investigación, y a menudo se convierte en el punto de partida para el trabajo de grupos de consenso, paneles de expertos o comisiones con responsabilidades reguladoras y de alto impacto sanitario.

Sin embargo, la aplicación de los metaanálisis a los diferentes ámbitos de investigación en salud ha suscitado controversias y discusiones acerca de sus limitaciones⁷⁻¹¹. Aunque los metaanálisis de ensayos clínicos tienen una larga tradición y su metodología está sistematizada en recomendaciones específicas^{12,13}, su aplicación a estudios observacionales se ha consolidado tan sólo en estos últimos años⁴. Tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales, ha quedado claro que la calidad de los metaanálisis depende de la calidad de los estudios originales, por lo que la posibilidad de realizar metaanálisis no puede utilizarse como excusa para justificar trabajos poco rigurosos en su diseño o ejecución. Asimismo, la aplicación de las técnicas de revisión sistemática ha puesto de manifiesto la existencia de sesgos de publicación, que afectan no sólo a los metaanálisis, sino a cualquier forma de revisión de la bibliografía médica¹⁴⁻¹⁶. En el terreno metodológico, son objeto de debate el establecimiento de criterios de selección (inclusión/exclusión) de los artículos originales, el papel que la calidad de los artículos originales debe tener en el metaanálisis, la selección de los modelos estadísticos más apropiados para la combinación de los resultados y la interpretación del metaanálisis cuando se presenta una acentuada heterogeneidad de los estudios originales^{4,7,10}.

Las técnicas para la realización de metaanálisis se han revisado en detalle tanto en libros^{1,17-19} como en artículos especializados^{2-4,12,13,20-26}. En el presente artículo

se discuten los pasos a seguir en la elaboración de un metaanálisis, con especial énfasis en la selección de los estudios, la extracción de la información relevante y los métodos estadísticos para combinar los resultados de los estudios originales. Finalmente, se presenta una guía para la evaluación crítica de los metaanálisis y de otras técnicas de síntesis de resultados de investigación. A lo largo del artículo, la aplicación de las técnicas de metaanálisis en cardiología se ilustra con un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados de angioplastia frente a cirugía cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica²⁷.

COMPARACIÓN DE LA ANGIOPLASTIA FRENTE A LA CIRUGÍA CORONARIA: METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

La decisión entre angioplastia y cirugía en pacientes con enfermedad coronaria ha sido objeto de controversia. En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos aleatorizados que han abordado este problema en diferentes poblaciones de pacientes. Sin embargo, la mayor parte de éstos tienen una capacidad limitada para establecer la eficacia comparativa de ambos procedimientos y más aún para determinar su utilidad en subgrupos de pacientes. Con el objeto de obtener estimaciones estables de eficacia, Pocock et al²⁷ realizaron un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados sobre el tema. Para ello, identificaron 9 ensayos clínicos (aunque uno de ellos no pudo ser incluido en el metaanálisis debido a que no se habían completado los 5 años de seguimiento que especificaba su protocolo) y a cada investigador principal se le solicitó, mediante un formulario estandarizado, información sobre los principales aspectos del diseño, la realización y los resultados del estudio.

En la **figura 1** se resumen los resultados de eficacia de la angioplastia frente a la cirugía en cuanto a número de muertes cardíacas o infartos de miocardio al cabo de 1 año de seguimiento. Para cada estudio, se presenta el riesgo relativo (RR) de muerte cardíaca o infarto y su intervalo de confianza al 95% (recordemos que un RR = 1 indica que la eficacia de la angioplastia es igual a la de la cirugía y un RR > 1 indica que la cirugía es más eficaz), mientras que en la parte inferior de la **figura 1** se presenta el RR combinado a partir de los 8 estudios (RR = 1,03, con un intervalo de confianza del 95% de 0,84-1,27 y un valor de p de 0,49). Sin embargo, a pesar de la eficacia similar de ambas intervenciones, la proporción de reintervenciones (angioplastia o cirugía) durante el primer año de seguimiento fue significativamente superior en el grupo sometido inicialmente a angioplastia (**fig. 2**).

El metaanálisis permite, además, responder a preguntas de investigación que los estudios individuales no pueden abordar debido a un tamaño muestral insuficiente. Por ejemplo, en este metaanálisis se puso de

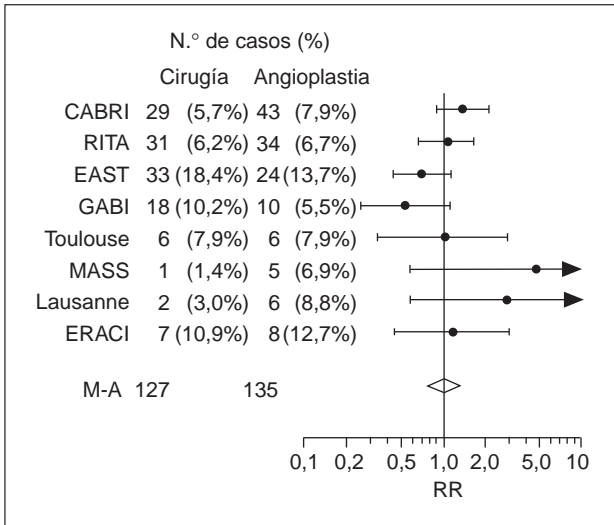


Fig. 1. Comparación de la probabilidad de muerte cardíaca o infarto durante el primer año de seguimiento en pacientes sometidos a angioplastia o a cirugía. En la figura se representan los riesgos relativos para el grupo de angioplastia comparado con el grupo de intervención quirúrgica y los intervalos de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; M-A: metaanálisis.

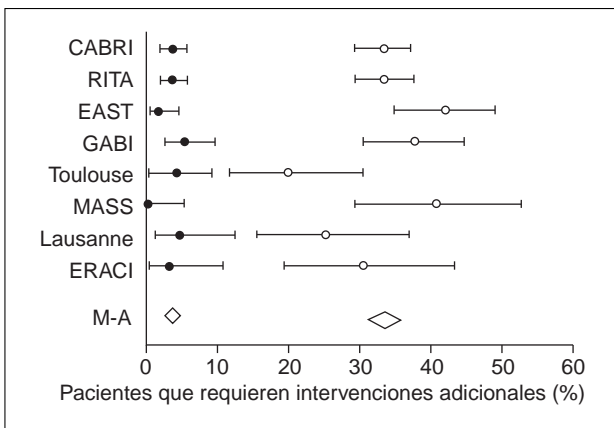


Fig. 2. Porcentaje de pacientes (e intervalo de confianza del 95%) que requieren intervenciones adicionales (angioplastia y/o intervención quirúrgica) durante el primer año de seguimiento; ●: pacientes asignados inicialmente a cirugía; ○: pacientes asignados inicialmente a angioplastia; M-A: metaanálisis.

manifiesto que en pacientes con enfermedad de un solo vaso la intervención quirúrgica era un 37,5% más eficaz que la angioplastia, mientras que en los pacientes con enfermedad multivaso los resultados eran similares para ambas intervenciones.

ETAPAS EN LA ELABORACIÓN DE UN METAANÁLISIS

Los metaanálisis son proyectos de investigación por sí mismos, en los que las unidades de observación son los estudios originales⁵. Los metaanálisis requieren

una adecuada planificación y una dedicación considerable de recursos humanos (fundamentalmente tiempo de los investigadores) y materiales. La realización de un metaanálisis debería iniciarse, por tanto, con la constitución del equipo investigador y la elaboración de un protocolo.

En los metaanálisis deben colaborar investigadores con experiencia en el tema objeto de estudio, epidemiólogos y/o bioestadísticos con experiencia en la realización de metaanálisis y documentalistas expertos en la realización de búsquedas bibliográficas exhaustivas. En el protocolo del metaanálisis, los investigadores deben resumir los antecedentes del tema objeto de estudio, los objetivos principales y secundarios, las hipótesis concretas, la metodología a seguir, el cronograma de trabajo, la distribución de tareas y el presupuesto. Las etapas en la realización de un metaanálisis son, de forma esquemática, las siguientes^{1,2,5,28}:

1. Identificación y localización de los estudios originales

La validez de un metaanálisis depende, en buena medida, de la exhaustividad con que se identifican y localizan todos los trabajos originales realizados sobre la pregunta de investigación²⁹. A menudo, la principal dificultad estriba en la recuperación de artículos no publicados, publicados en la denominada «literatura gris» (tesis doctorales, informes de instituciones públicas o privadas, libros de actas de congresos u otros libros de difícil acceso), o publicados en revistas no indizadas en los principales repertorios o bases de datos bibliográficas. Se ha demostrado de forma empírica que los trabajos que presentan resultados estadísticamente significativos tienen una mayor probabilidad de ser publicados. La bibliografía más fácilmente accesible es, por tanto, una muestra sesgada de todos los estudios, dando la impresión de que las intervenciones son más eficaces y los factores de riesgo más fuertemente predictivos de lo que en realidad son. Este fenómeno se conoce como *sesgo de publicación* y afecta tanto a los metaanálisis como a cualquier forma de revisión de la bibliografía¹⁴⁻¹⁶.

Para minimizar la probabilidad de omitir estudios relevantes se deben utilizar múltiples estrategias de búsqueda y diferentes bases de datos bibliométricas^{29,30}. Asimismo, parece imprescindible que el equipo que realiza el metaanálisis esté ampliamente familiarizado con el tema de investigación y conozca a los grupos que trabajan en el campo.

2. Selección de los estudios a incluir en el metaanálisis

Una vez identificados y localizados los estudios originales, es necesario determinar qué artículos se incluyen en el metaanálisis. Para evitar sesgos de selec-

ción, es importante especificar en el protocolo criterios de inclusión/exclusión concretos y aplicarlos rigurosamente a cada estudio. Dado que las conclusiones del metaanálisis pueden depender de los artículos que se incluyan, es importante evaluar cómo cambian los resultados si se aplican diferentes criterios de selección (análisis de sensibilidad).

3. Extracción de las medidas de efecto y otros datos relevantes de cada estudio

En el manual de operaciones deben detallarse los criterios comunes de codificación de la metodología y resultados de cada estudio para facilitar la extracción de la información que será utilizada en el análisis. En esta etapa es recomendable introducir controles de calidad rigurosos para evitar sesgos y errores por parte de los revisores. Así, por ejemplo, es frecuente que la extracción de los datos se realice independientemente por dos investigadores, de forma que puedan contrastar sus diferencias y disminuir la probabilidad de sesgos.

4. Evaluación de la heterogeneidad de los estudios

Antes de combinar los resultados de los estudios individuales, suele evaluarse su grado de heterogeneidad mediante pruebas estadísticas específicas^{4,12}. Estas pruebas miden el grado en que las diferencias observadas en los resultados de los estudios son compatibles con variación aleatoria. Las pruebas de heterogeneidad, sin embargo, tienen poca potencia³¹, por lo que deben complementarse con el juicio del investigador sobre la magnitud de las diferencias y con el análisis exploratorio de sus posibles causas⁷.

5. Obtención de estimadores combinados de efecto

Los metaanálisis permiten, bajo ciertas asunciones, integrar de forma cuantitativa la información aportada por los estudios originales mediante la obtención de estimadores combinados de efecto de las exposiciones o intervenciones en estudio^{2,4,12,23,26}. Estos estimadores pueden ser empleados posteriormente en múltiples aplicaciones, que pueden ir desde la toma de decisiones clínicas o de salud pública hasta la utilización de los resultados como base para los estudios de evaluación económica.

6. Interpretación de los resultados

Los resultados del metaanálisis se interpretan en función de su consistencia interna, sus limitaciones, la plausibilidad biológica de las asociaciones y de información adicional que no puede ser incorporada fácilmente de forma cuantitativa (p. ej., los resultados de estudios experimentales en animales). Al igual que en

otros tipos de estudios, los resultados de un metaanálisis deben interpretarse en su propio contexto científico y pueden tener consecuencias más allá de sus conclusiones directas (p. ej., en la asignación de recursos para investigación o en la priorización de normas de actuación frente a problemas clínicos o epidemiológicos).

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS EN UN METAANÁLISIS

Los criterios de selección de los estudios que integran un metaanálisis pueden determinar sus resultados, por lo que la selección debe realizarse de forma rigurosa según criterios definidos de antemano. Estos criterios dependen del tema objeto de estudio y, en cierta medida, de las preferencias de los investigadores que realizan el metaanálisis. Petitti¹ presenta una exposición detallada de los parámetros de selección de artículos originales. A continuación se revisan los criterios de selección más frecuentemente utilizados en metaanálisis.

Comparabilidad de exposiciones y variables de evaluación

Una crítica frecuente a muchos metaanálisis es que «mezclan peras con manzanas», es decir, que integran información sobre estudios tan dispares que no son comparables⁷⁻¹¹. Los estudios pueden diferir en la definición de los factores de exposición, de las intervenciones o de las enfermedades estudiadas, aunque aparentemente respondan a la misma pregunta científica. Así, en el metaanálisis de Pocock et al²⁷, comparando la angioplastia con la intervención quirúrgica en pacientes con enfermedades cardíacas, se homogeneizaron las variables de efecto solicitando la misma información a cada investigador (p. ej., sobre el número de infartos), aunque en cada estudio se podían utilizar diferentes definiciones de cada una de estas variables. Con frecuencia es una cuestión de valoración subjetiva determinar hasta qué punto las diferencias son lo suficientemente importantes como para justificar la no inclusión de alguno de los estudios.

Diseño de los estudios

Los metaanálisis de la evaluación de la eficacia de las intervenciones clínicas, especialmente las intervenciones farmacológicas, suelen limitarse a los ensayos clínicos controlados aleatorizados, excluyendo tanto los estudios observacionales como las intervenciones no aleatorizadas. De hecho, Pocock et al²⁷ no incluyen ningún estudio observacional en su metaanálisis comparando la eficacia de la angioplastia y la intervención quirúrgica. En los metaanálisis de estudios observacionales es frecuente incluir tanto estudios de

cohorte como estudios de casos y controles. En estos casos es ineludible realizar un análisis de la heterogeneidad de los resultados de los estudios en función del tipo de diseño^{2,7}.

Calidad de los estudios

Si los estudios originales se evalúan según una escala de calidad³²⁻³⁴, pueden excluirse del metaanálisis aquellos que no alcancen una puntuación mínima o que no cumplan una serie de requisitos de calidad establecidos de antemano. Algunos criterios de exclusión que se emplean con frecuencia son la definición inadecuada de los factores de exposición, el uso de controles no concurrentes, o la falta de ajuste por factores de confusión importantes.

Tamaño muestral o duración del seguimiento de los estudios

Aunque uno de los objetivos de los metaanálisis es combinar los diferentes estudios para tener mayor potencia global, en muchos temas de investigación clínica y epidemiológica los estudios muy pequeños pueden estar realizados de forma poco rigurosa o sin controles de calidad adecuados. En tal caso, estaría justificado establecer un tamaño muestral mínimo para incluir un estudio en el metaanálisis.

Por otro lado, algunas intervenciones precisan de un período de tiempo mínimo para que surtan efecto («lag time»). En este caso es necesario tener en cuenta la duración del seguimiento de los estudios individuales en los criterios de inclusión/exclusión, eliminando aquellos en los que el seguimiento ha sido insuficiente.

Exhaustividad de la información presentada en el artículo original

Por limitaciones de espacio o por política editorial, los artículos publicados pueden no presentar información clave sobre el diseño o los resultados. Esto sucede más frecuentemente con «artículos breves» (*brief reports*) y cuando el tema objeto de metaanálisis es una hipótesis secundaria que se describe brevemente o tan sólo se menciona en el artículo. Idealmente, debería contactarse con los investigadores del trabajo original y solicitar la información adicional, aunque en la práctica muchos de estos estudios se eliminan del metaanálisis por la imposibilidad de incorporar sus estimaciones de efecto o sus errores estándar. Por su parte, Pocock et al²⁷ contactaron con los investigadores de los estudios originales incluidos en su metaanálisis y les solicitaron la información necesaria de forma estandarizada. Esta tarea se vio facilitada por la familiaridad del grupo responsable del metaanálisis con el tema objeto de estudio y por el hecho de que la mayor

TABLA 1
Principales variables que deben extraerse de los estudios originales en la realización de un metaanálisis

-
1. Autores y país de desarrollo del estudio. Fecha de publicación.
 2. Fuentes de financiación.
 3. Características de la población de estudio: edad, sexo, raza, localización geográfica o población diana.
 4. Diseño del estudio: tipo de estudio, criterios de inclusión/exclusión o de selección de casos y controles, período de selección, período de seguimiento, detalles de la aleatorización, utilización de técnicas de estratificación o emparejamiento.
 5. Descripción de las intervenciones usadas o de las exposiciones evaluadas: dosis y frecuencia de administración, duración de la intervención, enmascaramiento, evaluación del cumplimiento con la intervención, instrumento de medida de exposiciones.
 6. Descripción de las variables de efecto (resultado): definición operativa, instrumento de medida, revisión por comités de evaluación, enmascaramiento de las determinaciones.
 7. Métodos de análisis: técnicas y modelos estadísticos utilizados, utilización de análisis emparejado, factores de confusión incluidos en el análisis.
 8. Resultados de los estudios individuales: resultados brutos y medida de efecto ajustada con sus intervalos de confianza o valores *p* asociados e interacciones representativas.
 9. Susceptibilidad del estudio a posibles sesgos, aspectos destacables y limitaciones del estudio y explicaciones que los autores presentan de los resultados.
-

parte de estudios originales eran de realización relativamente reciente.

Año e idioma de publicación

La disponibilidad de la base de datos bibliográfica MEDLINE desde 1966 hace que muchas búsquedas no se extiendan más allá en el tiempo, por lo que esta práctica puede llevar a errores considerables. En cualquier caso, es necesario citar en el metaanálisis los límites temporales de la selección de artículos. Por otra parte, las bases de datos bibliográficas están sesgadas a favor de las publicaciones anglosajonas y a favor de artículos escritos por investigadores en los EE.UU., Canadá y Europa³⁵, lo que puede ser otra fuente adicional de omisiones relevantes.

EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES

La extracción de los datos de los artículos originales en un metaanálisis es un proceso análogo a la recogida de datos en los estudios clínicos o epidemiológicos. Para realizar este proceso de forma objetiva y fiable, es conveniente elaborar un formulario de recogida de datos que permita evaluar la consistencia de

los diferentes revisores y que facilite su codificación. En la **tabla 1** se presentan las principales variables que deben extraerse de los estudios originales en la realización de un metaanálisis, aunque éstas pueden modificarse en función del tema objeto de estudio.

Los datos de cada estudio deberían extraerse al menos por dos investigadores independientes que posteriormente deben resolver sus discrepancias. Después, la información recogida se codifica e introduce en una base de datos o en un programa específico de metaanálisis para su explotación estadística y la realización de análisis gráficos.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS EN METAANÁLISIS

Los metaanálisis permiten obtener estimadores combinados de efecto (riesgos relativos, *odds ratios*, diferencias de riesgos, etc.) que integran y resumen de forma cuantitativa la evidencia disponible en los estudios individuales^{1-4,12,22,23,25,26}. Aunque la obtención de una medida combinada de efecto no es imprescindible en la realización de un metaanálisis, estas medidas pueden representar la mejor estimación disponible de la eficacia de las intervenciones clínicas o de la magnitud del efecto de los factores de riesgo. De hecho, algunos autores limitan el término metaanálisis a esta combinación estadística, mientras que utilizan los términos revisión sistemática o síntesis de investigación (*research synthesis*) cuando se refieren al proceso global de revisión que se describe en el presente artículo⁴.

Se han desarrollado numerosos métodos estadísticos para combinar los resultados de los estudios individuales, aunque la mayor parte aplican el mismo esquema de decisión. En primer lugar, se procede a evaluar el grado de heterogeneidad de los resultados de los estudios. Un grado elevado de heterogeneidad (más de lo esperable por variabilidad aleatoria) cuestiona la interpretación del estimador combinado. En segundo lugar, se procede a la obtención de estimadores de efecto combinados, junto con sus intervalos de confianza y pruebas de hipótesis (valores p). En la mayoría de los métodos, el estimador de efecto combinado es un promedio de los estimadores individuales de cada estudio, que se ponderan según criterios de eficiencia estadística (aproximadamente el peso de cada estudio es el inverso de la varianza de la medida de efecto individual de ese estudio). De esta forma, los estudios con mayor variabilidad contribuyen en menor medida al estimador combinado.

Modelos estadísticos para combinar las medidas de efecto

Los métodos estadísticos para obtener estimadores combinados de efecto que se utilizan en la práctica pueden clasificarse en dos grandes grupos: los mode-

los de efectos fijos y los modelos de efectos aleatorios^{1-4,12,22,23,25,26}. Los *modelos de efectos fijos* asumen que todos los estudios estiman el mismo efecto, es decir, que las diferencias que se observan entre los estudios se deben únicamente a variabilidad aleatoria. Los principales métodos de efectos fijos son el de Mantel-Haenszel, el de Yusuf-Peto (*one-step*) y el método de Woolf (método basado en varianzas). Aunque estos métodos se utilizan principalmente para variables de efecto dicotómicas, el método de Woolf puede adaptarse fácilmente a variables dependientes continuas.

De los diferentes métodos de efectos fijos, el de Mantel-Haenszel es el más atractivo desde el punto de vista estadístico (es consistente y se puede calcular si alguna de las celdillas de las tablas de 2×2 que se combinan no tiene ningún sujeto; además existen fórmulas para su variancia que pueden aplicarse tanto en estudios amplios como en estudios de reducido tamaño³⁶), lo que le convierte en el método de elección en los metaanálisis realizados a partir de ensayos clínicos con variables de efecto dicotómicas. El método de Yusuf-Peto es bastante intuitivo, ya que basa sus cálculos en la diferencia entre el número de casos observados y esperados en un estudio⁶, pero puede llevar a resultados paradójicos si los efectos son muy acentuados y existen desequilibrios en el número de pacientes asignados a cada grupo de estudio. En la actualidad, la utilización de este método no parece justificada³⁷. Finalmente, el método de Woolf es menos eficiente que el de Mantel-Haenszel, pero tiene la ventaja de que puede aplicarse a los metaanálisis de ensayos clínicos en los que se combinan riesgos relativos, *odds ratios*, diferencias de riesgos, diferencias de medias y datos de dosis-respuesta^{2,26,38}.

Con frecuencia, en los metaanálisis se pone en evidencia un grado de heterogeneidad superior al esperado por simple variabilidad aleatoria⁴. En este caso, la labor principal del investigador consiste en dilucidar las fuentes de la heterogeneidad, bien sea mediante comparaciones de los resultados de los estudios según diferentes criterios de clasificación (diseño del estudio, año de publicación, país de realización, características de la exposición, etc.), o bien utilizando modelos estadísticos conocidos genéricamente como «meta-regresión»^{1,2,7}.

Si, aun con todo, persiste un grado importante de heterogeneidad residual no explicada, se plantean dos alternativas básicas: una posibilidad consiste en no calcular el estimador combinado, presentando cada estudio por separado; la segunda opción consiste en combinar los resultados utilizando *modelos de efectos aleatorios* (*DerSimonian y Laird*), que incorporan la variabilidad interestudio en el estimador combinado^{4,12,22}. En estos modelos, el peso de cada estudio se calcula como el inverso de la suma de la varianza del estudio individual más la varianza interestudio. En la

práctica, el método de DerSimonian y Laird incorpora una prueba de heterogeneidad en la estimación de la varianza interestudio: si el valor *p* de la prueba de heterogeneidad es superior a 0,5, el resultado del modelo de efectos aleatorios es igual al de efectos fijos; conforme el valor *p* de heterogeneidad es menor, la varianza interestudio aumenta progresivamente, de forma que los pesos para cada estudio en el modelo de efectos aleatorios tienden a igualarse¹⁰.

La utilización de estos modelos es controvertida. Ciertos autores argumentan que deberían ser habituales en los metaanálisis, ya que es frecuente la existencia de heterogeneidad residual no explicada⁴. Sin embargo, otros autores argumentan que estos modelos sólo modifican los resultados del metaanálisis cuando la combinación de los resultados no está justificada⁷. Es frecuente, por otro lado, encontrar metaanálisis que presentan tanto los resultados de modelos de efectos fijos como los de efectos aleatorios.

En la comparación de angioplastia frente a la intervención quirúrgica de Pocock et al²⁷, el valor *p* de la prueba de heterogeneidad entre los estudios fue de 0,07. Sin embargo, aunque estos resultados son compatibles con variabilidad aleatoria, una posible causa de heterogeneidad que se puso de manifiesto fue la diferente extensión de la afectación coronaria en las poblaciones de los estudios individuales, siendo los resultados diferentes para los pacientes con enfermedad de vaso único o con enfermedad multivazo. A partir de los datos presentados en el metaanálisis de Pocock et al²⁷, podemos calcular que el riesgo relativo combinado por el método de DerSimonian y Laird para la eficacia de la angioplastia frente a la intervención quirúrgica al cabo de 1 año fue de 1,04, con un intervalo de confianza del 95% de 0,75 a 1,44.

El peso de la calidad

Hemos visto anteriormente que la calidad de un estudio puede determinar si éste se incluye o no en el metaanálisis. Una vez incluido, las medidas de calidad también pueden utilizarse como criterio de ponderación, en un intento de dar más «peso» a aquellos estudios de mejor calidad³³. El principal problema de esta alternativa es que las puntuaciones de calidad son el resultado de agregar numerosos criterios heterogéneos en una puntuación final, cuya relación con los resultados del trabajo no siempre es directa^{39,40}. En consecuencia, este uso de las puntuaciones de calidad se está abandonando en favor de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios según criterios puntuales de calidad o del diseño del estudio. Así, la presencia de diferencias importantes entre los resultados de estudios de cohorte y de casos y controles puede indicar que se están evaluando las exposiciones de forma diferente, o que los dos diseños pueden estar afectados por distintos tipos de sesgos; en este caso, es aconse-

jable la presentación por separado de ambos tipos de estudios.

Consideraciones según la naturaleza de los estudios que se combinan

En los ensayos clínicos, la asignación aleatoria de los tratamientos a los pacientes hace que la presencia de factores pronósticos tienda a repartirse por igual en los distintos grupos de tratamiento⁴¹. Si están controladas otras fuentes potenciales de sesgos (mediante enmascaramiento, cumplimiento adecuado con la intervención, minimización de pérdidas en el seguimiento, etc.), el análisis bruto de los resultados de un ensayo clínico es un análisis válido de la eficacia de la intervención, por lo que la combinación estadística de los resultados de ensayos clínicos puede realizarse a partir de los resultados brutos de los estudios individuales y los métodos estadísticos discutidos anteriormente pueden aplicarse de forma directa^{22,23,26}.

En los estudios observacionales, la falta de asignación aleatoria de las exposiciones hace que los estimadores de efecto deban ajustarse para evitar posibles sesgos de confusión. Los metaanálisis de estudios observacionales tienen, por tanto, la complicación adicional de combinar estimadores de efecto con diferente grado de ajuste, o bien obtenidos a partir de estudios con diseños muy heterogéneos^{2,4}. Aunque se ha cuestionado la legitimidad de la realización de metaanálisis de estudios observacionales (debido fundamentalmente a que comparan estimadores de efecto potencialmente muy heterogéneos), en la actualidad se considera que los metaanálisis de estudios observacionales tienen un papel equivalente a los metaanálisis de ensayos clínicos⁴. Por supuesto, la interpretación de los metaanálisis de estudios observacionales se complica por la falta de aleatorización, pero los principios básicos son los mismos: la legitimidad de estos metaanálisis se fundamenta en la propia legitimidad de los estudios observacionales individuales, que pueden merecer su oportuna revisión y síntesis.

En los metaanálisis de estudios observacionales, el estimador de efecto combinado se calcula utilizando el método de Woolf a partir de los resultados ajustados de cada estudio². Existen métodos indirectos que permiten corregir los resultados de los estudios que no ajustan por algún factor de confusión importante, aunque si tras el contacto con los autores del estudio original no es posible obtener resultados ajustados, lo más habitual es no incorporar estos estudios en el metaanálisis.

Métodos a evitar en metaanálisis

Los métodos estadísticos descritos tienen por objeto sintetizar la información disponible de forma eficiente, dando más importancia (peso) a aquellos estudios

TABLA 2
Guía para la revisión de un metaanálisis
(modificada a partir de Oxman y Guyatt⁴²)

1. ¿Está suficientemente justificada la realización del metaanálisis? ¿Están descritos los objetivos del metaanálisis de forma clara y precisa? ¿Son relevantes?
2. ¿Se especifican desde el principio la población diana, la exposición o intervención en estudio y la variable de valoración estudiada?
3. ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para la localización exhaustiva de los estudios relevantes? ¿Se describen los métodos de búsqueda bibliográfica con el suficiente detalle? ¿Se han utilizado estrategias de búsqueda complementarias? ¿Se han intentado localizar trabajos no publicados o publicados en «literatura gris»?
4. ¿Se especifican los criterios de inclusión/exclusión de los artículos originales en el metaanálisis? ¿Estos criterios son específicos, detallados y reproducibles? ¿Se establecieron a priori? ¿Cómo se aplicaron estos criterios?
5. ¿Se tienen en cuenta la calidad y validez de los artículos originales? ¿Se siguieron criterios explícitos y reproducibles para evaluar la calidad de los artículos? ¿Se establecieron estos criterios a priori? ¿Cómo se aplicaron estos criterios?
6. ¿Se describen los métodos utilizados para la extracción de los datos de los estudios originales? ¿Se evaluó la reproducibilidad de la extracción de los datos?
7. ¿Se describen los métodos utilizados para el análisis estadístico? ¿Se describen los métodos utilizados para evaluar la heterogeneidad de los resultados y las fuentes de heterogeneidad? ¿Con qué métodos se combinan los estudios originales? ¿Se realizan análisis de la sensibilidad de los resultados del metaanálisis?
8. ¿Se presentan los resultados de los estudios originales y del metaanálisis de forma objetiva e imparcial?
9. ¿Se discuten los resultados del metaanálisis de forma equilibrada? ¿Se discuten las limitaciones del metaanálisis? ¿Se analizan las posibles discrepancias con otros trabajos publicados? ¿Se discute la solidez de las inferencias según criterios de causalidad relevantes? ¿Se concretan las consecuencias para la práctica clínica o de salud pública de los resultados?
10. ¿Los resultados del trabajo justifican las conclusiones alcanzadas? ¿Existen «otros» factores que puedan influir en las conclusiones que alcanzan los investigadores, como conflictos de interés, fuentes de financiación, etc.?

que proporcionan información más precisa, al tiempo que se evalúa el grado de discrepancia (heterogeneidad) de los resultados. Sin embargo, existen métodos de síntesis de resultados que pueden llevar fácilmente a conclusiones erróneas y cuyo uso se desaconseja¹. Entre éstos destacan los métodos basados en «votaciones» (cada estudio representa un voto y se compara el número de estudios estadísticamente significativos a favor o en contra de la hipótesis en estudio), los métodos basados en la prueba del signo (que calcula el valor p de encontrar estudios a favor de la hipótesis evaluada), y los métodos basados en la combinación de

los resultados de pruebas estadísticas (valores p).

EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS METAANÁLISIS

Al igual que los trabajos de investigación originales, los metaanálisis deben ser leídos e interpretados de forma crítica y objetiva. La principal obligación de los autores es describir el proceso de toma de decisiones utilizado, de forma que los resultados del trabajo sean reproducibles y las conclusiones estén basadas en la información presentada. Debido a los defectos de los estudios originales, a las limitaciones de los investigadores y a las propias modificaciones introducidas en el proceso editorial, es frecuente que los metaanálisis publicados en las revistas biomédicas presenten «imperfecciones» metodológicas. Este hecho no invalida necesariamente sus conclusiones, pero hace necesario que se valore la calidad del trabajo para poner en perspectiva sus conclusiones (la situación es similar a lo que sucede con los trabajos de investigación originales).

En último término, es el lector quien debe interpretar las conclusiones del metaanálisis en el contexto del resto de conocimientos biomédicos. Para facilitar esta tarea, se presenta en la **tabla 2** una guía para la revisión de los metaanálisis estructurada en forma de preguntas⁴². La aplicación sistemática de estas preguntas a la evaluación crítica de los metaanálisis puede ayudar a reducir la subjetividad implícita en este tipo de valoraciones y favorece un cierto grado de «escepticismo constructivo», necesario en la realización y evaluación de los trabajos científicos.

Los metaanálisis se han convertido en el estándar metodológico para la revisión sistemática de ensayos clínicos. En la actualidad, el uso de registros prospectivos de ensayos clínicos y la existencia de colaboraciones para mantener y actualizar bases de datos de estudios aleatorizados (entre los que destaca la Colaboración Cochrane⁴³) facilitan la actualización y transferencia de los resultados de la investigación a la práctica clínica basada en la evidencia. Aunque todavía no se dispone de protocolos estándar para la realización de metaanálisis de estudios observacionales, la generalización del metaanálisis en este ámbito ha planteado ya la necesidad de planificar, ejecutar y presentar de forma sistemática las investigaciones etiológicas, las encuestas de salud y las evaluaciones de las pruebas diagnósticas.

En cardiología, el uso de los metaanálisis ha facilitado la aplicación de los resultados de investigación clínica a la práctica médica, así como la evaluación de los efectos secundarios de las intervenciones y de los factores de riesgo asociados a los estilos de vida. Al igual que en otras especialidades, estas revisiones han contribuido a facilitar el proceso de toma de decisiones en clínica y en salud pública. Por todo ello, el me-

taanálisis constituye un método instrumental cuya aplicación puede resultar en una clara mejora del manejo de los pacientes con enfermedades cardíacas y de las recomendaciones sobre salud cardiovascular a la población general.

BIBLIOGRAFÍA

- Petitti D. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. Nueva York: Oxford University Press, 1994.
- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.
- Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiol Rev* 1992; 14: 154-176.
- Mosteller F, Colditz GA. Understanding research synthesis (meta-analysis). *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 1-23.
- Guallar E, Banegas JR, Martín-Moreno JM, Del Río A. Metaanálisis: su importancia en la toma de decisiones clínicas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 509-517.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
- Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 290-296.
- Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 771-778.
- Feinstein AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 71-79.
- Hasselblad V, Mosteller F, Littenberg B, Chalmers TC, Hunink MG, Turner JA et al. A survey of current problems in meta-analysis. Discussion from the Agency for Health Care Policy and Research inter-PORT Work Group on Literature Review/Meta-Analysis. *Med Care* 1995; 33: 202-220.
- Spitzer WO. The challenge of meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1-4.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trial* 1986; 7: 177-188.
- The Potsdam International Consultation on Meta-Analysis. Potsdam, Germany, March 1994. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1-171.
- Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. *J R Statist Soc A* 1988; 151: 419-463.
- Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 107-115.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-872.
- Glass GV, McGraw B, Smith ML. *Meta-analysis in social research*. Beverly Hills, CA: Sage Publications, 1981.
- Light RJ, Pillemer DB. *Summing up: the science of reviewing research*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1984.
- Cooper H, Hedges LV. *The handbook of research synthesis*. Nueva York: Russell Sage Foundation, 1994.
- Chalmers TC, Levin H, Sacks HS, Reitman D, Berrier J, Nagalingam R. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. I: control of bias and comparison with large co-operative trials. *Stat Med* 1987; 6: 315-328.
- Chalmers TC, Berrier J, Sacks HS, Levin H, Reitman D, Nagalingam R. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. II: replicate variability and comparison of studies that agree and disagree. *Stat Med* 1987; 6: 733-744.
- Laird NM, Mosteller F. Some statistical methods for combining experimental results. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6: 5-30.
- Schmid JE, Koch GG, LaVange LM. An overview of statistical issues and methods of meta-analysis. *J Biopharm Stat* 1991; 1: 103-120.
- Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M, Gálvez Vargas R. Metaanálisis en epidemiología (primera parte): características generales. *Gac Sanit* 1991; 5: 265-272.
- Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M, Gálvez Vargas R. Metaanálisis en epidemiología (segunda parte): métodos cuantitativos. *Gac Sanit* 1992; 6: 30-39.
- Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 121-145.
- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, Hamm CW et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1.184-1.189.
- Friedenreich CM. Methods for pooled analysis of epidemiologic studies. *Epidemiology* 1993; 4: 295-302.
- Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 885-892.
- Martín-Moreno JM, Manuel A, Fernández JC, González J, Oleaga JJ. Estrategias de búsqueda y manejo bibliográfico en ciencias de la salud. Informe técnico n.º 2. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1990.
- Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and a study of power. *Stat Med* 1983; 2: 243-251.
- Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn S, Silverman B, Schroeder B, Reitman D et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trial* 1981; 2: 31-49.
- Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 255-265.
- Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260: 652-656.
- Gibbs WW. Lost science in the Third World. *Sci Am* 1995; 273: 76-83.
- Robins J, Breslow N, Greenland S. Estimators for the Mantel-Haenszel variance consistent in both sparse data and large strata limiting models. *Biometrics* 1986; 42: 311-323.
- Greenland S, Salvan A. Bias in the one-step method for pooling study results. *Stat Med* 1990; 9: 247-252.
- Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1.301-1.309.
- Greenland S. Quality scores are useless and potentially misleading. Reply to «Re: a critical look at some popular analytic methods». *Am J Epidemiol* 1994; 140: 300-301.
- Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M. Inclusión de la calidad de una investigación en el metaanálisis. *Gac Sanit* 1995; 9: 265-272.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials* (3.ª ed.). San Louis: Mosby, 1996.
- Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 697-703.
- Chalmers I. The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703: 156-163.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Metaanálisis (revisión sistemática, revisión cuantitativa, síntesis de investigación): recopilación sistemática y síntesis de los trabajos de investigación realizados sobre una pregunta científica. La realización de un metaanálisis implica la búsqueda bibliográfica exhaustiva de todos los trabajos disponibles, su valoración cualitativa, la extracción de la información re-

levante y, si procede, el cálculo de un estimador combinado de eficacia a partir de los resultados de los estudios originales.

Sesgo de publicación: tendencia de la bibliografía a seleccionar los estudios estadísticamente significativos. El conjunto de los estudios publicados, por tanto, tiende a sobrestimar la eficacia de las intervenciones y la magnitud del efecto de los factores de riesgo. El sesgo de publicación se debe, en buena medida, a que los propios investigadores tienden a no enviar a publicación artículos con resultados nulos (sesgo del archivero).

Prueba de heterogeneidad: prueba estadística que evalúa hasta qué punto los resultados de los estudios incluidos en un metaanálisis difieren por variabilidad aleatoria. Una prueba de heterogeneidad estadísticamente significativa indica que existen diferencias entre los estudios lo suficientemente importantes como para que estén estimando distintos efectos; en este caso, es necesario investigar las causas de esta heterogeneidad.

Estimador combinado: síntesis estadística de los resultados de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis. Aunque habitualmente se combinan medidas de efecto (*odds ratios*, riesgos relativos, diferencias de riesgos, etc.), pueden combinarse medidas de

frecuencia, medias o características operativas de pruebas diagnósticas.

Modelos de efectos fijos: técnicas estadísticas para la obtención de estimadores combinados que asumen que no existe heterogeneidad en los resultados de los estudios originales. Entre los modelos de efectos fijos más usados destacan el de Mantel-Haenszel, el de Yusuf-Peto y el de Woolf.

Modelos de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird): técnicas estadísticas para la obtención de estimadores combinados que incorporan la heterogeneidad de los resultados de los estudios originales.

Ponderación de los estudios originales: los estimadores combinados se obtienen como promedios ponderados de las medidas de efecto de los estudios originales. En general, se utiliza como peso el inverso de la varianza del estimador de cada estudio, aunque pueden emplearse otros criterios (p. ej., puntuaciones de calidad).

Metarregresión: técnicas de regresión utilizadas para evaluar posibles fuentes de heterogeneidad en los estudios originales. En estos modelos de regresión, la variable dependiente es la medida de efecto del estudio original, y las variables independientes son las características de los mismos (p. ej., año de publicación, diseño, características de los participantes, etc.).