

Meta-Análisis, qué son y cómo hacerlos

Hugo J. Bello

Departamento de Matemática Aplicada, Universidad de Valladolid

Objetivos.

- Comprender qué es un metaanálisis a través de las ideas de
 - tamaño de efecto
 - modelos Fixed Effects y Random Effects
- Entender cómo se hacen los metaanálisis en R de forma sencilla y saber interpretar los resultados
- Tener una idea general de cómo realizar un metaanálisis.

Introducción. Qué es un Metanálisis

Como definición podemos decir que

El metaanálisis es un método sistemático para sintetizar resultados de diferentes estudios empíricos sobre el efecto de una variable independiente, sea de intervención o tratamiento, en un resultado final preciso.

Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia, Vicente Javier Escrig Sosa et Al

Introducción. Ejemplo

Imaginemos que queremos conocer si el uso de un medicamento reduce los días de hospitalización en pacientes de una enfermedad.

Acudimos a la bibliografía y encontramos 5 estudios en los que se han realizado ensayos clínicos donde se miden las medias y desviaciones típicas de días de hospitalización de un grupo experimental y placebo correspondiente a cada estudio.

Tomamos nota de los datos y elaboramos la siguiente tabla

Introducción. Ejemplo

estudio	tamaño experimental	media hospitalización experimental	σ hospitalización experimental	tamaño placebo	media hospitalización placebo	σ hospitalización placebo
(1) John Doe et Al.	20	8	3.5	20	10	3.1
(2) Jack Down et Al.	15	9	4.5	15	12	2.5
(3) Jane Dew et Al.	17	7	3.5	17	9	2.7
(4) Joseph Dick et Al.	30	12	2.2	28	15	2.8
(5) Jonas Dash et Al.	32	12	4.5	31	9	3.1

Introducción. Ejemplo (observaciones a simple vista)

Observando la tabla anterior vemos que:

- En todos los estudios menos el (5), el grupo placebo presentó una media mayor de días de hospitalización. De lo que se puede concluir que el tratamiento *ha funcionado en la mayoría de los estudios*

Podemos preguntarnos: **¿Es suficiente esto para concluir que el tratamiento funciona?**

Esta pregunta es lo que inspira el metanálisis.

Introducción. Base del metanálisis: **Tamaño del efecto**

Para entender bien el metanálisis antes debemos entender la idea del **tamaño de efecto** (effect size).

- El tamaño del efecto es una medida de la fuerza de la relación entre dos variables de una población
- En nuestro caso intenta medir de forma empírica lo distintas que son las medidas obtenidas entre los dos grupos placebo y experimental
- Se usa de forma complementaria a los p-valores en test de hipótesis como los de la t de student

A continuación definiremos el tamaño de efecto más común en nuestro contexto: la **d de Cohen**

Introducción. d de Cohen. Definición

Se define como

$$d = \frac{\bar{X}_{\text{exp}} - \bar{X}_{\text{control}}}{S_{\text{agrupado}}}$$

donde

$$S_{\text{agrupado}} = \frac{(n_{\text{exp}} - 1)S_{\text{exp}} + (n_{\text{control}} - 1)S_{\text{control}}}{n_{\text{exp}} + n_{\text{control}} + 2}$$

Introducción. d de Cohen. Ejemplo anterior

estudio	d de Cohen
(1) John Doe et Al.	-0.60
(2) Jack Down et Al.	-0.85
(3) Jane Dew et Al.	-0.64
(4) Joseph Dick et Al.	-1.20
(5) Jonas Dash et Al.	0.78

Interpretación

- Vemos que los estudios (1), (2), (3), (4) tienen d de Cohen negativo \Rightarrow el número de días de hospitalización es mayor en el grupo experimental que en el de control ($\bar{X}_{\text{exp}} - \bar{X}_{\text{control}}$)
- En el estudio (5) ocurre lo contrario

Modelos en metaanálisis: Fixed effects y Random Effects

Ya hemos entendido el concepto del tamaño de efecto. En la práctica necesitamos un *modelo* que nos diga si el tamaño del efecto es significativo o no, esto es, si el tratamiento produce un efecto notable sobre la variable que estamos estudiando.

Vamos a entender los dos modelos más comunes *Fixed Effects* y *Random effects*. La diferencia fundamental entre ambos radica en asumir si los estudios son homogéneos.

- **Fixed Effects.** Asume que el tamaño del efecto es esencialmente el mismo en todos los estudios. Visto de otra manera que las variaciones en el tamaño del efecto se deben a factores comunes a todos los estudios. $T_i = \mu + \epsilon_i$
- **Random Effects.** Asume que los estudios fueron realizados sobre poblaciones que difieren mucho unos de otros e maneras que pueden influir en el efecto del tratamiento. Factores como variaciones en la *edad*, *intensidad del tratamiento*. . . $T_i = \mu + \psi_i + \epsilon_i$

los modelos anteriormente explicados funcionan como un test de hipótesis en el que:

- **la hipótesis nula:** El tratamiento no ha funcionado, es decir que el tamaño de efecto es 0 para todos los estudios
- **hipótesis alternativa:** El tratamiento ha funcionado, el tamaño del efecto es distinto de 0.

Como sabemos, los test de hipótesis resultan en un p-valor. Si este p-valor es menor que el nivel de significación 0.05, rechazamos la hipótesis nula, de lo contrario la aceptamos.

Metaanálisis en R: Tamaño del efecto, Fixed effects y Random Effects

Para poder hacer metaanálisis en r debemos primero instalar y cargar varias librerías:

```
install.packages("meta")  
install.packages("metafor")  
install.packages("tidyverse")  
# sudo apt-get install libnlopt-dev
```

```
library("meta")  
library("metafor")  
library("tidyverse")
```

Metaanálisis en R: cargar datos

cargamos los datos, suponiendo que los tenemos guardados en un csv como este:

```
estudio;n_exp;media_exp;sd_exp;n_control;media_control;sd_control
John Doe et Al.    ;20;8 ;3.5;20;10;3.1
Jack Down et Al.   ;15;9 ;4.5;15;12;2.5
Jane Dew et Al.    ;17;7 ;3.5;17;9 ;2.7
Joseph Dick et Al.;30;12;2.2;28;15;2.8
Jonas Dash et Al. ;32;12;4.5;31;9 ;3.1
```

introducimos el siguiente comando para que nos lo lea

```
data <- read.csv("./estudios.csv", header=TRUE, sep=";")
```

Metaanálisis en R: Fixed effects

```
m.dl <- meta::metacont(n_exp,
                        media_exp,
                        sd_exp,
                        n_control,
                        media_control,
                        sd_control,
                        data=data,
                        studlab=paste(estudio),
                        fixed = TRUE,
                        random = FALSE,
                        method.tau = "SJ",
                        hakn = TRUE,
                        prediction = TRUE,
                        sm = "SMD")
```

```
m.dl
```

Metaanálisis en R: Resultado Fixed Effects

Number of studies combined: $k = 5$

Number of observations: $o = 225$

	SMD	95%-CI	z	p-value
Common effect model	-0.3790	[-0.6527; -0.1054]	-2.71	0.0066
Prediction interval		[-2.8887; 1.9473]		

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.4638$ [0.1202; 4.4177]; $\tau = 0.6810$ [0.3466; 2.1018]

$I^2 = 86.3\%$ [70.0%; 93.7%]; $H = 2.70$ [1.83; 3.98]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
29.10	4	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- Sidik-Jonkman estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference; using exact f

Metaanálisis en R: Forest plot Fixed Effects

```
forest(m.dl)
```

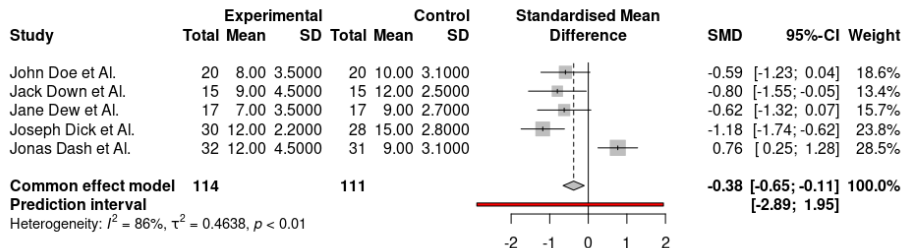


Figure 1: data/forest_plot_random_effects.png

Metaanálisis en R: Random Effects

```
m.dl <- meta::metacont(n_exp,  
                        media_exp,  
                        sd_exp,  
                        n_control,  
                        media_control,  
                        sd_control,  
                        data=data,  
                        studlab=paste(estudio),  
                        fixed = FALSE,  
                        random = TRUE,  
                        method.tau = "SJ",  
                        hakn = TRUE,  
                        prediction = TRUE,  
                        sm = "SMD")
```

```
m.dl
```

Metaanálisis en R: Resultado Random Effects

Number of studies combined: $k = 5$

Number of observations: $o = 225$

	SMD	95%-CI	t	p-value
Random effects model	-0.4707	[-1.4103; 0.4689]	-1.39	0.2366
Prediction interval		[-2.8887; 1.9473]		

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.4638$ [0.1202; 4.4177]; $\tau = 0.6810$ [0.3466; 2.1018]

$I^2 = 86.3\%$ [70.0%; 93.7%]; $H = 2.70$ [1.83; 3.98]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
29.10	4	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- Sidik-Jonkman estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference: using exact f

Metaanálisis en R: Forest plot Random Effects

forest(m.dl)

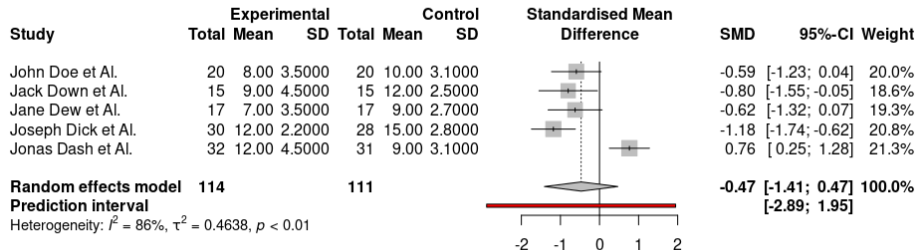


Figure 2: data/forest_fixed_effect.png

Conclusión: pasos para elaborar un metaanálisis:

- Formulación de la pregunta de investigación teniendo en cuenta el modelo PICO:
Poblacion, intervencion, comparación y resultado
- Búsqueda en la literatura
- Selección de estudios
- Decisión de qué variables o medidas se van a usar: por ej. (medias, diferencias, desviación típica). Normalmente usaremos media y desviación típica.
- Selección de modelo de meta análisis: *Fixed effects* o *random effects*.
- Analizar los resultados.

- Field, A.P. and Gillett, R. (2010), How to do a meta-analysis. British Journal of Mathematical and Statistical Psychology, 63: 665-694.
<https://doi.org/10.1348/000711010X502733>
- Tufanaru, Catalin MD, MPH, MClSci (EBHC); Munn, Zachary PhD; Stephenson, Matthew PhD; Aromataris, Edoardo PhD Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness, International Journal of Evidence-Based Healthcare: September 2015 - Volume 13 - Issue 3 - p 196-207 doi: 10.1097/XEB.0000000000000065
- A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. Michael Borenstein, Larry V. Hedges, Julian P.T Higgins, Hannah Rothstein. Research Synthesis Methods Volume 1, Issue 2, pages 97–111, April/June 2010