

# 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	$\sigma$ hospitalización experimental	tamaño placebo	media hospitalización placebo	$\sigma$ hospitalización placebo
(1) John Doe et Al.	20	<b>8</b>	3.5	20	<b>10</b>	3.1
(2) Jack Down et Al.	15	<b>9</b>	4.5	15	<b>12</b>	2.5
(3) Jane Dew et Al.	17	<b>7</b>	3.5	17	<b>9</b>	2.7
(4) Joseph Dick et Al.	30	<b>12</b>	2.2	28	<b>15</b>	2.8
(5) Jonas Dash et Al.	32	<b>12</b>	4.5	31	<b>9</b>	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.	<b>0.78</b>

### 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: Funcionamiento

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.

los modelos en este caso 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.

## Modelos en metaanálisis: Fixed effects y Random Effects

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*. . .  $T_i = \mu + \psi_i + \epsilon_i$

## 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  $\tau^2$
- Q-profile method for confidence interval of  $\tau^2$  and  $\tau$
- Hedges'  $g$  (bias corrected standardised mean difference; using exact f

# Metaanálisis en R: Forest plot Fixed Effects

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

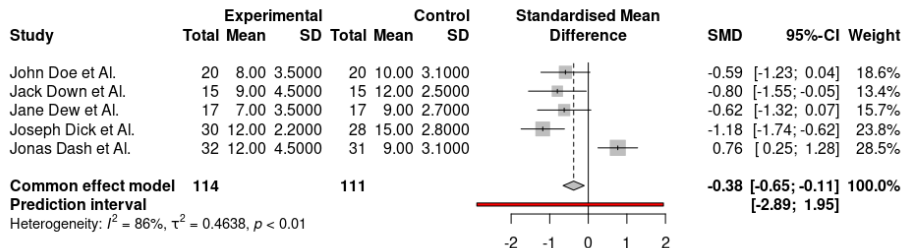


Figure 1: Gráfico fixed effects



## 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  $\tau^2$
- Q-profile method for confidence interval of  $\tau^2$  and  $\tau$
- 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)

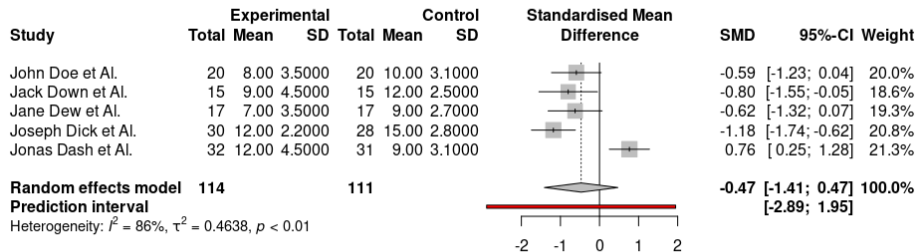


Figure 2: Gráfico random effects

## 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