Meta-análisis de correlaciones en R: Guía práctica

Juan David Leongómez ©

06 mayo, 2022

Laboratorio de Análisis del Comportamiento Humano (LACH), Facultad de Psicología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Email: jleongomez@unbosque.edu.co. Web: jdleongomez.info.

Descripción

Esta guía contiene todo el código y explicaciones, paso a paso, para hacer un meta-análisis de coeficientes de correlación en R, usando principalmente los paquetes metafor (Viechtbauer, 2010) y metaviz (Kossmeier et al., 2020). Incluye explicaciones básicas para la transformación de coeficientes r de Pearson a z de Fisher (y viceversa) e interpretación de los resultados, así como creación de forest plots y funnel plots para meta-análisis de correlaciones simples o con moderadores. Adicionalmente, incluye estrategias para detectar posibles sesgos de publicación usando el paquete weightr (Coburn & Vevea, 2019), así como para determinar el poder estadístico de un meta-análisis usando metameta (Quintana, 2022).

Nota: Está guía está parcialmente basada en este video, creado por Daniel S. Quintana (2021), pero contiene pasos adicionales o alternativos, así como citas a fuentes primarias, e información complementaria y detallada que he agregado. Como tal, asume un manejo básico de R, así como una comprensión general de los principios del meta-análisis. Sin embargo, de ser necesario y como preámbulo, recomiendo ver este video introductorio al meta-análisis en jamovi (Leongómez, 2021) que publiqué anteriormente en mi canal de YouTube Investigación Abierta.



Cita esta guía como

Índice

1.	Base de datos de ejemplo	3
2.	Preparación de los datos: transformación de coeficientes r de Pearson a z de Fisher	4
3.	Hacer el meta-análisis3.1. Interpretación de los resultados del meta-análisis3.1.1. Alternativa: Reportar el estimado como r de Pearson en vez de z de Fisher3.2. Más información sobre heterogeneidad3.3. Diagnóstico de influencia3.4. Forest plot (diagrama de bosque)3.5. Funnel plot (diagrama de embudo) y sesgo de estudios pequeños3.5.1. Funnel plot3.5.2. Regresión de Egger3.5.3. Método $trim$ and $fill$ (recorte y relleno)	7 8 9 11 15 16 21
4.	Meta-análisis de correlación con moderador 4.1. Ejemplo 1: Moderación de la edad promedio de los participantes 4.1.1. Forest plot y funnel plot 4.1.2. Meta-Analytic Scatter Plot (Gráfico de dispersión meta-analítico) 4.2. Ejemplo 2: Moderación de la calidad de los estudios meta-analizados 4.3. Ejemplo 3: Moderación de las controles usados en cada estudio meta-analizado	24 26 27
5.	Sesgo de publicación (publication bias)	28
6.	Poder estadístico del meta-análisis 6.1. Instalación de metameta 6.2. Análisis de poder 6.3. Visualización del análisis de poder (Firepower plot)	30
\mathbf{A}]	PÉNDICES Alternativas a metafor	
Re	eferencias	34

1. Base de datos de ejemplo

Para los ejemplos usados en ésta guía, usaré la base de datos dat.molloy2014, tomada de Molloy et al. (2013).

Esta base de datos viene incluida con el paquete metafor de R. Básicamente, Molloy et al. (2013) estudiaron si existe una asociación entre la concienciación (conscientiousness¹) y la adherencia a la medicación. En otras palabras, ¿las personas más concienciadas tienden a cumplir más con la medicación prescrita?

Primero, debemos cargar los principales paquetes que usaré a lo largo de esta guía: metafor (Viechtbauer, 2010) y metaviz (Kossmeier et al., 2020) para hacer e ilustrar los resultados del meta-análisis, así como dplyr (Wickham et al., 2021) para manipular y organizar la base de datos.

```
library(metafor)
library(metaviz)
library(dplyr)
```

Como ya hemos cargado el paquete metafor, ya podemos cargar la base de datos dat.molloy2014. En éste caso, para poder *llamarla* cuando sea necesario, la asignaré a un objeto llamado dat.

```
dat <- get(data(dat.molloy2014))</pre>
```

Tras asignar la base de datos a este objeto (dat), la base de datos se puede ver en la consola de R sencillamente usando como comando el nombre que le dimos al objeto al que lo asignamos (en este caso, dat).

dat

```
Consola de R: Output 1
                authors year ni
                                      ri controls
                                                           design
                                                                     a measure
       Axelsson et al. 2009 109
                                 0.187
                                            none cross-sectional self-report
2
       Axelsson et al. 2011 749
                                 0.162
                                            none cross-sectional self-report
3
          Bruce et al. 2010 55
                                 0.340
                                                     prospective
4
   Christensen et al. 1999 107
                                  0.320
                                            none cross-sectional self-report
5
   Christensen & Smith 1995
                             72
                                  0.270
                                                     prospective
                                            none
                                                                        other
6
          Cohen et al. 2004
                              65
                                  0.000
                                                     prospective
                                            none
                                                                        other
        Dobbels et al. 2005 174
7
                                 0.175
                                            none cross-sectional self-report
         Ediger et al. 2007 326
8
                                  0.050 multiple
                                                     prospective self-report
                                                     prospective
          Insel et al. 2006 58
9
                                 0.260
                                            none
                                                                        other
10
         Jerant et al. 2011 771
                                  0.010 multiple
                                                     prospective
                                                                        other
11
          Moran et al. 1997
                            56 -0.090 multiple
                                                     prospective
                                                                        other
12
     O'Cleirigh et al. 2007 91
                                 0.370
                                                     prospective self-report
                                            none
13
         Penedo et al. 2003 116
                                 0.000
                                            none cross-sectional self-report
14
          Quine et al. 2012 537
                                  0.150
                                                     prospective self-report
                                            none
15
        Stilley et al. 2004 158
                                  0.240
                                            none
                                                     prospective
                                                                        other
16 Wiebe & Christensen 1997 65
                                 0.040
                                            none
                                                     prospective
                                                                        other
   c_measure meanage quality
1
       other
               22.00
2
               53.59
         NEO
                            1
3
         NEO
               43.36
                            2
4
       other
               41.70
                            1
               46.39
6
         NEO
               41.20
                            2
7
         NF.O
               52.30
                            1
8
         NEO
               41.00
                            3
               77.00
9
       other
10
         NEO
               78.60
         NEO
11
               57.20
                            2
         NEO
               37.90
                            2
12
13
         NEO
               39.20
                            1
               69.00
                            2
14
       other
15
         NEO
               46.20
                            3
16
         NF.O
               56.00
                            1
```

Por supuesto, la salida de la consola no es la más clara, pero para una versión más legible, se puede usar la función View, y el nombre de la base de datos o tabla como argumento (en este caso View(dat)). Sin embargo, de aquí en

¹Para una definición detallada, ver John & Srivastava (1999)

adelante mostraré algunas tablas en un formato de impresión, más limpio y fácil de leer.

Voy a volver a cargar la base de datos (sobrescribiendo el objeto dat), para organizarla un poco mejor. Primero, agregaré una nueva columna llamada study_id, en la que numeraré los estudios del 1 al 16, lo que será útil para identificar cada estudio en algunas gráficas y análisis. A continuación, reorganizaré las columnas para que study_id sea la primera, en vez de la última columna.

```
dat <- get(data(dat.molloy2014)) %>%
  mutate(study_id = 1:16) %>% #crear columna study_id y agregar npúmero del 1 al 16
  select(study_id, authors:quality) #mover study_id como primera columna
```

Con esto, la base de datos tiene ahora la siguiente estructura (Tabla 1):

Tabla 1
Estructura de la base de datos con estudios numerados

study_id	authors	year	ni	ri	controls	design	a_measure	c_measure	meanage	quality
1	Axelsson et al.	2009	109	0.187	none	cross-sectional	self-report	other	22.00	1
2	Axelsson et al.	2011	749	0.162	none	cross-sectional	self-report	NEO	53.59	1
3	Bruce et al.	2010	55	0.340	none	prospective	other	NEO	43.36	2
4	Christensen et al.	1999	107	0.320	none	cross-sectional	self-report	other	41.70	1
5	Christensen & Smith	1995	72	0.270	none	prospective	other	NEO	46.39	2
6	Cohen et al.	2004	65	0.000	none	prospective	other	NEO	41.20	2
7	Dobbels et al.	2005	174	0.175	none	cross-sectional	self-report	NEO	52.30	1
8	Ediger et al.	2007	326	0.050	$\operatorname{multiple}$	prospective	self-report	NEO	41.00	3
9	Insel et al.	2006	58	0.260	none	prospective	other	other	77.00	2
10	Jerant et al.	2011	771	0.010	$\operatorname{multiple}$	prospective	other	NEO	78.60	3
11	Moran et al.	1997	56	-0.090	$\operatorname{multiple}$	prospective	other	NEO	57.20	2
12	O'Cleirigh et al.	2007	91	0.370	none	prospective	self-report	NEO	37.90	2
13	Penedo et al.	2003	116	0.000	none	cross-sectional	self-report	NEO	39.20	1
14	Quine et al.	2012	537	0.150	none	prospective	self-report	other	69.00	2
15	Stilley et al.	2004	158	0.240	none	prospective	other	NEO	46.20	3
16	Wiebe & Christensen	1997	65	0.040	none	prospective	other	NEO	56.00	1

Nota: Datos tomados de Molloy et al. (2013).

Por supuesto, la columna authors tiene los autores de cada estudio a meta-analizar, y la columna year el año de publicación. La columna ni contiene el tamaño de muestra de cada estudio, y la columna ni el coeficiente de correlación de Pearson.

Adicionalmente, en este ejemplo tenemos una serie de posibles moderadores:

- controls: cantidad de variables controladas (ninguna o múltiples)
- design: si se utilizó un diseño transversal o prospectivo
- a_measure: tipo de medida de adherencia (autoinforme u otro tipo de medida más "objetivo")
- c_measure: tipo de medida de concienciación (si se midió con alguna versión del inventario de personalidad NEO o con alguna otra escala)
- meanage: edad promedio de la muestra
- quality: calidad metodológica (la calidad metodológica fue calificada por los autores en una escala de 1 a
 4, donde las puntuaciones más altas indican una mayor calidad; para información respecto a cómo se obtuvo esta puntuación, ver el artículo original de Molloy et al. (2013)

2. Preparación de los datos: transformación de coeficientes r de Pearson a z de Fisher

Los coeficientes de Pearson no se distribuyen normalmente, lo que podría llevar a calcular varianzas incorrectas, especialmente cuando se trata de correlaciones con tamaños de muestra pequeños. Por esto, lo mejor es transformar

los coeficientes r de Pearson a z de Fisher (Fisher, 1915), que no tienen este problema².

Para transformar los coeficientes r de Pearson a coeficientes z de Fisher, usaré la función escalc del paquete metafor. Los argumentos que requiere esta función, además del tipo de transformación a realizar (en este caso measure = "ZCOR"), son los coeficientes de correlación (ri), el tamaño de muestra de cada correlación (ni), y la base de datos que contiene estos valores (data). En nuestro caso, las columnas donde están estos valores, tienen los mismos nombres (ri, ni). En este ejemplo, asignaré el resultado de esta función al mismo objeto dat, que contiene la base de datos, para sobrescribirlo y no crear objetos adicionales.

```
dat <- escalc(measure = "ZCOR", ri = ri, ni = ni, data = dat)</pre>
```

Esta función agrega dos nuevas variables: yi, que es el tamaño de efecto (en valores z de Fisher), y vi que es la varianza (Tabla 2).

Tabla 2

Estructura de la base de datos, con transformación de los r de Pearon a z de Fisher

study_id	authors	year	ni	ri	controls	design	a_measure	$c_measure$	meanage	quality	yi	vi
1	Axelsson et al.	2009	109	0.187	none	cross-sectional	self-report	other	22.00	1	0.1892266	0.0094340
2	Axelsson et al.	2011	749	0.162	none	cross-sectional	self-report	NEO	53.59	1	0.1634399	0.0013405
3	Bruce et al.	2010	55	0.340	none	prospective	other	NEO	43.36	2	0.3540925	0.0192308
4	Christensen et al.	1999	107	0.320	none	cross-sectional	self-report	other	41.70	1	0.3316471	0.0096154
5	Christensen & Smith	1995	72	0.270	none	prospective	other	NEO	46.39	2	0.2768638	0.0144928
6	Cohen et al.	2004	65	0.000	none	prospective	other	NEO	41.20	2	0.0000000	0.0161290
7	Dobbels et al.	2005	174	0.175	none	cross-sectional	self-report	NEO	52.30	1	0.1768200	0.0058480
8	Ediger et al.	2007	326	0.050	multiple	prospective	self-report	NEO	41.00	3	0.0500417	0.0030960
9	Insel et al.	2006	58	0.260	none	prospective	other	other	77.00	2	0.2661084	0.0181818
10	Jerant et al.	2011	771	0.010	multiple	prospective	other	NEO	78.60	3	0.0100003	0.0013021
11	Moran et al.	1997	56	-0.090	multiple	prospective	other	NEO	57.20	2	-0.0902442	0.0188679
12	O'Cleirigh et al.	2007	91	0.370	none	prospective	self-report	NEO	37.90	2	0.3884231	0.0113636
13	Penedo et al.	2003	116	0.000	none	cross-sectional	self-report	NEO	39.20	1	0.0000000	0.0088496
14	Quine et al.	2012	537	0.150	none	prospective	self-report	other	69.00	2	0.1511404	0.0018727
15	Stilley et al.	2004	158	0.240	none	prospective	other	NEO	46.20	3	0.2447741	0.0064516
16	Wiebe & Christensen	1997	65	0.040	none	prospective	other	NEO	56.00	1	0.0400214	0.0161290

Nota: Las nuevas columnas creadas usando la función escalc (yi como tamaño de efecto y vi como varianza) están resaltadas en naranja

3. Hacer el meta-análisis

Para hacer el meta-análisis, usaré la función rma del paquete metafor. Esta función requiere especificar los tamaños de efecto (yi) y varianzas (vi) de los estudios a meta-analizar. En nuestro caso, las columnas donde están estos valores, tienen los mismos nombres (yi, vi). Asignaré los resultados del meta-análisis a un nuevo objeto llamado res.

```
res <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dat)
```

Los resultados, son los siguientes:

res

Consola de R: Output 2

```
Random-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0081 (SE = 0.0055)

tau (square root of estimated tau^2 value): 0.0901

I^2 (total heterogeneity / total variability): 61.73%

H^2 (total variability / sampling variability): 2.61

Test for Heterogeneity:

Q(df = 15) = 38.1595, p-val = 0.0009
```

 $^{^2}$ Para decirlo de manera más precisa, el problema es que la distribución del coeficiente de correlación de Pearson (r), es muy sesgada cuando se trata de variables altamente correlacionadas (positiva, o negativamente). Esto dificulta la estimación de los intervalos de confianza y por tanto la aplicación de las pruebas de significación para coeficientes r. La transformación de Fisher de valores r a z—que es la tangente hiperbólica inversa de r— resuelve este problema, pues los coeficientes z tienen una distribución aproximadamente normal, y una varianza estable a lo largo de diferentes valores posibles de r (para una demostración en español, ver Sánchez-Bruno & Borges del Rosal, 2005).

```
Model Results:

estimate se zval pval ci.lb ci.ub
    0.1499    0.0316    4.7501    <.0001    0.0881    0.2118    ***

---
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

3.1. Interpretación de los resultados del meta-análisis

Vamos a analizar estos resultados de la consola de R por partes:

Primero, nos confirman que ajustamos un modelo con efectos aleatorios (Random-Effects Model), a partir de 16 estudios (k = 16), y que para estimar τ^2 (tau cuadrado) usamos el método de **máxima verosimilitud restringida**³ (tau^2 estimator: REML), que se designa como REML por sus siglas en inglés .

Posteriormente, nos provee los valores de una serie de estimadores de heterogeneidad:

- τ^2 : tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0081 (SE = 0.0055)
- τ : tau (square root of estimated tau^2 value): 0.0901
- I^2 : I^2 (total heterogeneity / total variability): 61.73%, y
- H^2 : H² (total variability / sampling variability): 2.61

La tercera parte, reporta otra prueba de heterogeneidad, usando el estadístico Q:

■ Test for Heterogeneity: Q(df = 15) = 38.1595, p-val = 0.0009

De todos estos, los más comúnmente reportados son τ^2 , τ , I^2 y Q. Cada una de estas medidas tiene ventajas y desventajas, por lo cual tiene sentido reportarlas todas.

- I²: tiene la ventaja de ser sencillo de interpretar, pues hay criterios generales para heterogeneidad baja, moderada y alta (típicamente 25 %, 50 %, and 75 %, respectivamente). Sin embargo, es muy sensible a los tamaños de muestra de los estudios meta-analizados (por ejemplo, si en tu meta-análisis hay estudios con tamaños de muestra muy grandes, esto va a sesgar tu I²).
- Q: aunque no es sensible al tamaño de muestra, es sensible al número de estudios meta-analizados. Tiene la ventaja de ser un test de hipótesis, y como tal, puede ser interpretado a partir de su valor p.
- τ^2 : no tiene problemas de sensibilidad a los tamaños de muestra o número de estudios meta-analizados, pero es más difícil de interpretar. τ^2 es una estimación de la varianza de los tamaños de los efectos reales entre los estudios meta-analizados. Se usa, principalmente, para asignar pesos a cada estudio (para más información, ver Borenstein et al., 2009).

En nuestro caso, el estadístico Q sugiere que hay una heterogeneidad significativa en los estudios meta-analizados (p=0.0009). I^2 , sugiere una heterogeneidad moderada, lo que quiere decir que se estima que más de la mitad (61.73%) de la varianza se deriva de diferencias en los tamaños de efecto.

Más abajo, el *output* de la consola de R nos muestra los resultados de nuestro meta-análisis (Model results); en otras palabras, ¿cuál es el tamaño de efecto de la asociación entre concienciación (*conscientiousness*) y la adherencia a la medicación, según nuestro meta-análisis?

Esta parte nos provee varios resultados:

 \blacksquare Estimate (0.1499): estimado de la correlación entre concienciación y adherencia a la medicación, en este caso en valores z de Fisher, pues así transformamos los coeficientes de cada estudio

³Hay varios métodos disponibles como estimador, además de **máxima verosimilitud restringida** (REML). Sin embargo, si tienes dudas, REML es una buena opción. Cada método tiene ventajas y desventajas que, si tienes interés en mirar, están descritas en la documentación de la función rma.

- \blacksquare se (0.0316): error estándar del estimado de la asociación (en valores z de Fisher)
- zval (4.7501): estadístico Z (mayúscula) que comprueba la media de una distribución. No se debe confundir con la transformación de coeficientes de correlación a z de Fisher (minúscula); este estadístico no nos provee una estimación de la asociación entre las variables correlacionadas, sino, de manera similar a una prueba t, nos sugiere si nuestra media (para el caso, el resultado de nuestro meta-análisis), se diferencia de 0 (o una correlación nula). Cuando Z es mayor a 1.96 (o menor a -1.96), nuestro resultado está en el 5 % extremo de la distribución Z y sería significativo con un α tradicional de 0.05 (dos colas)
- \blacksquare pval (<.0001): valor p de la correlación meta-analizada
- ci.1b (0.0881): límite inferior del intervalo de confianza ($confidence\ interval\ lower\ bound$) de la correlación meta-analizada (en valores z de Fisher)
- ci.ub (0.2118): límite superior del intervalo de confianza (confidence interval upper bound) de la correlación meta-analizada (en valores z de Fisher)
- Nivel de significación (***): representación con asteriscos (o un punto) del nivel de significación
- Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' '1: Clave para interpretar los niveles de significación. Aunque puede parecer complejo, básicamente, quiere decir que tres asteriscos (***) representan un valor p entre 0 y 0.001 (lo que comúnmente se representa como p < .001); dos asteriscos (**) un valor p entre 0.001 y 0.01 (p < .01); un asterisco (*) un valor p entre 0.01 y 0.05 (p < .05); un punto (.) un valor p entre 0.05 y 0.01 (p < .1, que ya no es significativo); y si no hay ningún símbolo, un valor p entre 0.1 y 1 (p > .1, no significativo)

En este caso, el meta-análisis nos sugiere que en efecto existe una asociación positiva entre concienciación y adherencia a la medicación (coeficiente de correlación transformado en z de Fisher = .1499), con un error estándar de 0.0316. Así mismo, sugiere que esa asociación es significativa ($Z=4.7501,\,p<.0001$), y nos muestra el intervalo de confianza al 95 % (o IC 95 %); los intervalos de confianza (en este caso al 95 %) lo que estiman es que, si hiciéramos 100 muestras independientes, 95 de éstas contendrían una asociación que estaría entre los límites inferior (z=.0881) y superior (z=.2118) de estos intervalos de confianza.

Esto se podría resumir, por ejemplo, como:

El resultado meta-analizado sugiere que existe una asociación positiva entre concienciación y adherencia a la medicación ($z \pm se = 0.15 \pm 0.032$, IC 95% [0.09, 0.21]; Z = 4.75, p < .0001). Sin embargo, es importante considerar que hay heterogeneidad entre los estudios meta-analizados ($\tau^2 \pm se = 0.0081 \pm 0.0055$; $\tau = 0.0901$; Q(15) = 38.16, p < .001; $I^2 = 61.7\%$).

3.1.1. Alternativa: Reportar el estimado como r de Pearson en vez de z de Fisher

Para reportar la correlación, si prefieres reportar coeficientes r de Pearson en vez de la transformación a z de Fisher, puedes transformar los valores z de Fisher de vuelta a r de Pearson. Para esto existen múltiples opciones en R, incluyendo simplemente usar la función tanh, que calcula la tangente hiperbólica, o la función fisherz2r del paquete psych (Revelle, 2021). Por ejemplo, para transformar el estimado de nuestro meta-análisis a r de Pearson, solo debo usar alguna de esas funciones, y agregar el valor z (0.1499 en nuestro caso) como único argumento:

tanh(0.1499)

Consola de R: Output 3

[1] 0.1487872

library(psych)
fisherz2r(0.1499)

Consola de R: Output 4

[1] 0.1487872

Cualquiera de estas opciones nos da un valor de r = 0.1487872, muy similar al obtenido (z = 0.1499). Esto se debe a que, para coeficientes r de Pearson entre -0.4 y 0.4, la transformación a valores z de Fisher produce resultados muy similares (Fig. 1).

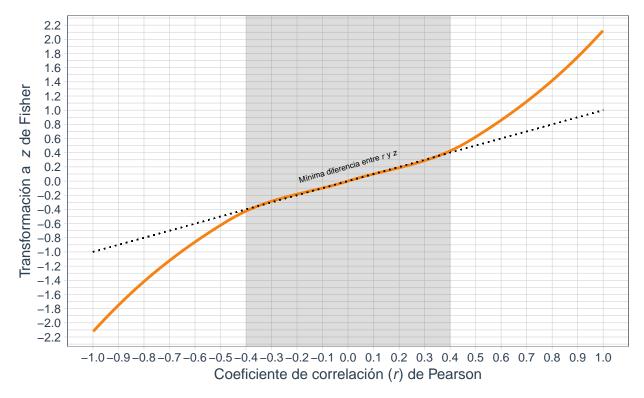


Figura 1. Asociación entre coeficientes de correlación r de Pearson (eje X), y su transformación a z de Fisher (eje Y). La línea naranja representa la asociación entre valores r y z; como referencia, la línea negra punteada representa igualdad entre ejes (y = x). Como se puede ver, cuando r está aproximadamente entre -0.4 y 0.4 (rectángulo gris), los valores r y z son casi idénticos. Para valores más extremos, el valor de z se aleja progresivamente del valor de r (hasta el infinito).

Por supuesto, si decides reportar los resultados de tu meta-análisis en coeficientes r de Pearson, siempre puedes hacer lo mismo con el error estándar y los límites del intervalo de confianza al 95% (todos valores en z de Fisher, pues fue el tamaño de efecto que meta-analizamos).

3.2. Más información sobre heterogeneidad

Es importante tener en cuenta que la heterogeneidad no es un *supuesto* que se deba cumplir al hacer un meta-análisis, y por ende una heterogeneidad moderada o alta no invalida sus resultados. Sencillamente es información útil que se debe reportar y tener en cuenta al interpretar el resultado de un meta-análisis. En este caso, la presencia de heterogeneidad sugiere que los estudios meta-analizados varían y no suelen reportar resultados similares.

De manera general, y para decirlo de manera más técnica, la presencia de heterogeneidad estadística es indicativa de una variación entre los estudios en la magnitud y la dirección de la estimación del efecto estudiado (para más información y ejemplos, ver Sedgwick, 2015).

Por esto, reportar información detallada acerca de la heterogeneidad de los estudios meta-analizados es siempre útil. De hecho, además de reportar los estadísticos τ^2 , τ , I^2 y Q (como expliqué en la sección 3.1), podemos fácilmente calcular los intervalos de confianza para τ^2 , τ , e I^2 (además de H^2 , que no he usado) con la función confint.

confint(res)

Consola de R: Output 5 estimate ci.lb ci.ub tau^2 0.0081 0.0017 0.0378 tau 0.0901 0.0412 0.1944 I^2(%) 61.7324 25.2799 88.2545 H^2 2.6132 1.3383 8.5139

Para τ^2 , el hecho de que los límites del intervalo de confianza no crucen el 0 (es decir, no hay un límite negativo y otro positivo; en nuestro caso, ambos son positivos: IC 95 % [0.0017, 0.0378]), también sugiere que que hay heterogeneidad entre los estudios que meta-analizamos.

Estos intervalos de confianza que también pueden ser reportados junto a sus correspondientes estadísticos. Entonces, esto se podría resumir, por ejemplo, como:

El resultado meta-analizado sugiere que en efecto existe una asociación positiva entre concienciación y adherencia a la medicación ($z \pm se = 0.15 \pm 0.032$, IC 95% [0.09, 0.21]; Z = 4.75, p < .0001). Sin embargo, es importante considerar que hay heterogeneidad entre los estudios meta-analizados ($\tau^2 \pm se = 0.0081 \pm 0.0055$, IC 95% [0.0017, 0.0378]; $\tau = 0.0901$, IC 95% [0.0412, 0.1944]; Q(15) = 38.16, p < .001; $I^2 = 61.7$ %, IC 95% [25.2799%, 88.2545%]).

3.3. Diagnóstico de influencia

Otro aspecto importante de un meta-análisis, es determinar si alguno(s) de los estudios meta-analizados es(son) particularmente influyente(s) en nuestro resultado⁴. Para esto, se suele usar la técnica conocida como *leave-one-out*, que se refiere al resultado del meta-análisis cuando se excluye cada estudio; al estimar cómo y cuánto cambia el resultado del modelo de meta-análisis al excluir cada estudio, podemos estimar su influencia en el resultado. Dicho de otra manera, si al excluir un estudio el resultado cambia mucho, sabemos que ese estudio tiene gran influencia en el meta-análisis y sería mejor excluirlo.

Para hacer un análisis de influencia, podemos usar la función influence del paquete metafor, cuyo resultado, en este caso, asignaré a un objeto llamado inf.res.

```
inf.res <- influence(res)</pre>
```

Dado que lo asigné a un objeto (inf.res), para ver el resultado, debo usar como comando el nombre que le di al objeto.

inf.res

```
Consola de R: Output 6
   rstudent dffits cook.d cov.r tau2.del QE.del
                                                          weight
                                                                     dfbs inf
                                                      hat
    0.2918
            0.0485 0.0025 1.1331
                                    0.0091 37.7109 0.0568
                                                          5.6776
                                                                   0.0481
2
    0.1196 -0.0031 0.0000 1.2595
                                    0.0100 36.7672 0.1054 10.5396 -0.0032
3
    1.2740
            0.2595 0.0660 0.9942
                                    0.0075 35.3930 0.0364
                                                           3.6432
                                                                   0.2623
4
    1.4711
            0.3946 0.1439 0.9544
                                    0.0068 33.5886 0.0562
                                                           5.6195
                                                                   0.3994
5
    0.8622 0.1838 0.0339 1.0505
                                   0.0082 36.5396 0.0441
                                                          4.4069
                                                                  0.1837
    -0.9795 -0.2121 0.0455 1.0639
                                    0.0084 37.1703 0.0411
                                                           4.1094 -0.2112
7
    0.2177 0.0296 0.0010 1.1740
                                    0.0094 37.6797 0.0714
                                                          7.1362 0.0296
8
    -0.9774 -0.3120 0.1001 1.1215
                                    0.0084 36.1484 0.0889
                                                           8.8886
9
    0.7264 0.1392 0.0195 1.0561
                                    0.0083 37.0495 0.0379
                                                          3.7886
                                                                  0.1387
    -1.8667 -0.5861 0.2198 0.8502
                                    0.0047 25.0661 0.1058 10.5826 -0.5430
10
   -1.4985 -0.2771 0.0756 1.0073
                                    0.0077 35.6617 0.0369
                                                          3.6922 -0.2791
    1.8776 0.4918 0.2148 0.8819
                                    0.0059 31.9021 0.0511
12
                                                          5.1150
                                                                  0.5059
    -1.1892 -0.2939 0.0859 1.0550
                                    0.0080 36.3291 0.0587
                                                           5.8732 -0.2941
14
    -0.0020 -0.0423 0.0021 1.2524
                                    0.0100 37.7339 0.0998
                                                          9.9778 -0.0434
15
    0.8066 0.2126 0.0459 1.0907
                                    0.0083 35.8385 0.0684 6.8403 0.2125
   -0.7160 -0.1656 0.0280 1.0853
                                   0.0087 37.7017 0.0411 4.1094 -0.1642
```

 $^{^4}$ Por ejemplo, si estuviésemos meta-analizando 20 estudios, de los cuales 19 tienen un n de 100, pero el otro tiene un n de 10.000, éste último tendrá una influencia enorme en nuestro resultado. Sería preocupante que nuestro meta-análisis sea dependiente principalmente de un único estudio.

Esto me muestra gran cantidad de información de cada estudio (en este caso, lo presento como una tabla sin formato, tal cual se ve en la consola de R). Las columnas que incluye son:

- rstudent: residuo estandarizados externamente. Esto no corresponde al coeficiente de correlación de cada estudio, sino a la diferencia entre el tamaño de efecto observado en cada estudio, y la predicción de dicho valor cuando dicho estudio se elimina del meta-análisis
- dffits: diferencia de ajuste(s) (en inglés difference in fit(s)). Es una medida diagnóstica de la influencia de cada punto en una regresión (en este caso, cada estudio en un meta-análisis) propuesta originalmente por Belsley, Kuh y Welsch (1980)
- cook.d: Distancia de Cook (en inglés, Cook's distance). Es otra medida diagnóstica de la influencia, propuesta originalmente por Cook (1977). Es conceptualmente idéntica a DFFITS (dffits), y he hecho existe una fórmula para convertir una medida en la otra (Henry et al., 2003). Aunque no hay un acuerdo absoluto respecto, comúnmente se asume que valores mayores a 1 ($D_i > 1$), representan puntos altamente influyentes en un modelo (Cook & Weisberg, 1982), que probablemente deban ser excluidos
- cov.r: relación (o proporción) de covarianza. Es el determinante de la matriz de varianza-covarianza de las estimaciones de los parámetros basadas en el conjunto de datos, cuando cada estudio se elimina del meta-análisis, dividido por el mismo determinante de la matriz de varianza-covarianza cuando se incluyen todos los estudios. Básicamente, un valor menor a 1 indica que la eliminación de ese estudio produce estimaciones más precisas de los coeficientes del modelo
- tau2.del: es la cantidad de heterogeneidad (residual) τ^2 cuando se elimina cada estudio
- \blacksquare QE.del: similar al resultado anterior, este se refiere al estadístico Q obtenido cuando se excluye cada estudio
- hat: los valores hat (h) son una medida estandarizada de la distancia de cada punto a la media de la variable predictora. Mientras valores cercanos a 0 indican que no hay un valor preocupante, valores cercanos a 1, aunque no indican directamente alta influencia de algún punto, ciertamente nos indican que vale la pena investigar más. Los valores hat están abiertos a la interpretación, pero un valor de corte que es común es el doble de la media de los todos valores hat (\overline{h}); cualquier estudio con un valor mayor debe ser examinado con cuidado
- weight: peso asignado a cada estudio
- dfbs: el valor de dfbs (o DFBETAS) indica cuántas desviaciones estándar cambia el coeficiente estimado después de excluir cada estudio del modelo de meta-análisis
- inf: por suerte, esta columna inf resume esta información por nosotros. Cualquier estudio que se considere influyente, teniendo en cuenta la diferencia de ajuste, la distancia de Cook, los valores hat o DFBETAS, será señalado acá como influyente, usando asteriscos.

Aunque hay mucha información, lo más importante ahora es mirar la última columna, llamada inf. Si ahí aparecieran asteriscos para algún estudio meta-analizado (que no es nuestro caso), sugeriría que ese estudio es particularmente influvente y podría ser necesario eliminarlo del meta-análisis.

Por último, podemos también ver ésta información que tenemos guardada en el objeto inf.res, de manera gráfica, usando la función plot (Fig. 2).

plot(inf.res)

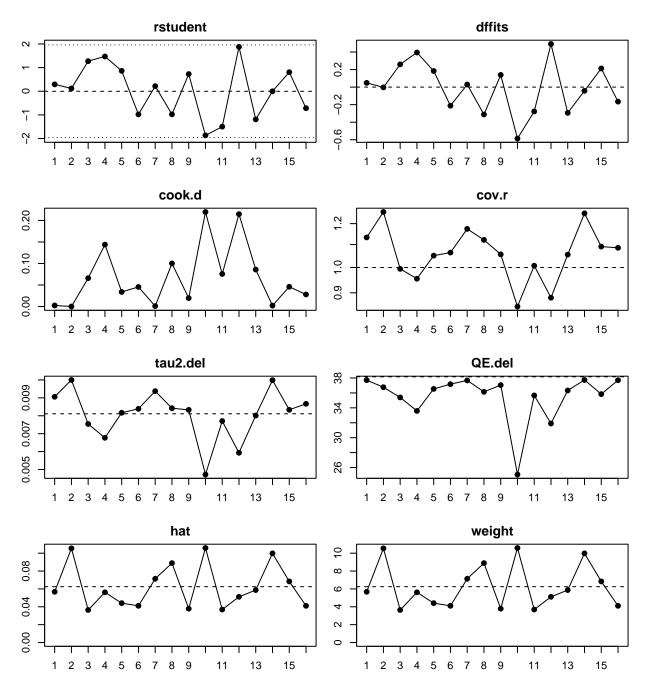


Figura 2. Diagnóstico de influencia. Estudios particularmente influyentes serían representados con un punto rojo. Los números 1 a 16 en el eje X representan cada estudio, como lo definimos en columna study_id de la Tabla 1. En este caso, no hay ningún estudio que se considere demasiado influyente, por lo éste análisis sugiere que podemos estar tranquilos con nuestro meta-análisis.

3.4. Forest plot (diagrama de bosque)

Para hacer un diagrama de bosque (forest plot) con metafor resumiendo nuestro meta-análisis, solo tenemos que usar la función forest, usando como argumento el objeto al que asignamos los resultados de nuestro meta-análisis (res; esto produce la Fig. 3).

forest(res)

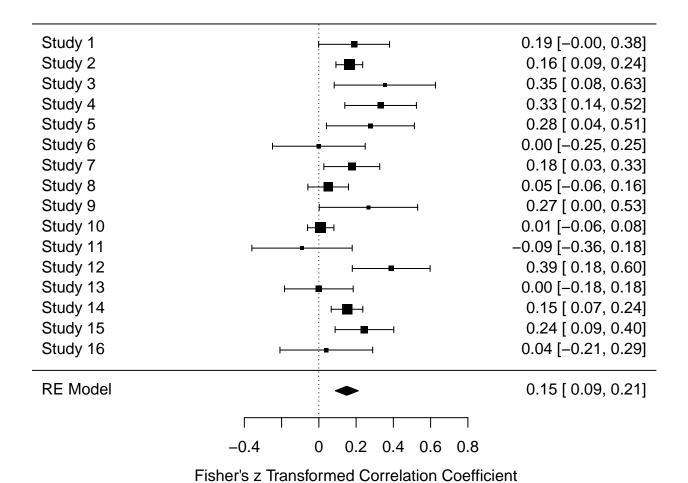


Figura 3. Forest plot básico de metafor. Para cada estudio meta-analizado, tenemos el efecto (correlación, en este caso en valores z de Fisher), así como sus intervalos de confianza entre paréntesis cuadrados. Esta misma información está representada gráficamente, con los cuadrados representando el efecto de cada estudio así como sus

información está representada gráficamente, con los cuadrados representando el efecto de cada estudio así como sus intervalos de confianza como barras de error, y el tamaño de muestra representado por el tamaño del cuadrado. Bajo estos resultados, tenemos nuestro meta-análisis, con el mismo formato en texto, pero representando el efecto y sus intervalos de confianza con un diamante.

Como se puede ver en las Figuras 3, 4 y 5 (que son versiones del mismo $forest\ plot$), no es una sorpresa que el análisis nos sugiera bastante heterogeneidad; las correlaciones encontradas entre los diferentes estudios varían mucho (están entre -0.09 y 0.37), y aunque son positivas en la mayoría de los casos (en algunos claramente positivas), en algunos son prácticamente 0 o incluso negativas.

Para una versión más completa y anotada, también usando el *plot* básico de metafor, pero agregando encabezados de cada columna en español, nombres de los estudios meta-analizados⁵ así como una columna con los pesos dados a cada estudio, y detalles del modelo final⁶, podemos hacer algo como esto:

```
# forest plot con anotaciones adicionales
forest(res, cex = 0.75, xlim = c(-1.6, 1.6),
```

⁵En este caso, y dado que tenemos la lista de autores y años de publicación en columnas separadas, pegando las columnas authors y year separadas por una coma y un espacio: paste(dat\$authors, dat\$year, sep = ", ") como argumento slab.

⁶Estas opciones están explicadas acá.

```
slab = paste(dat$authors, dat$year, sep = ", "),
    showweights = TRUE,
    xlab = "Coeficiente de correlación transformado en z de Fisher",
    digits = c(2,3L),
    mlab = bquote(paste("Modelo EA: Q(", .(res$k - res$p), ") = ",
    .(formatC(res$QE, digits = 2, format = "f")),
    ", p ", .(scales::pvalue(res$pval)), "; ", I^2, " = ",
    .(formatC(res$I2, digits = 1, format = "f")), "%")))
# agregar encabezados a las columnas (valores de X y Y deben ser ajustados)
op <- par(cex = 0.8, font = 2)
text(x = -1.6, y = 18, labels = "Autor(es), Año", pos = 4)
text(x = 0, y = 18, labels = "Efecto e IC", pos = 4)
text(x = 1, y = 18, labels = "Peso", pos = 2)
text(x = 1.6, y = 18, labels = "Corr. [95% IC]", pos = 2)</pre>
```

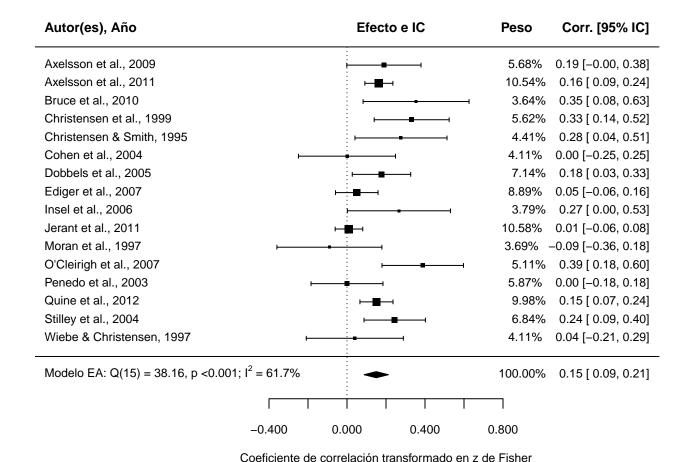


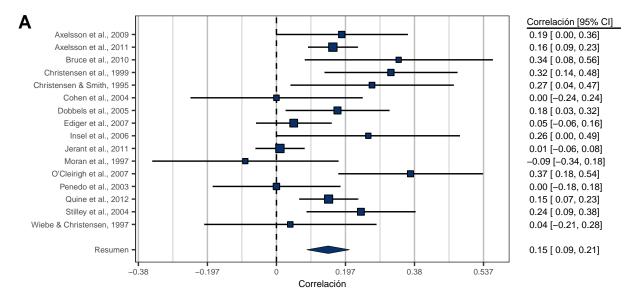
Figura 4. Forest plot anotado, creado con metafor. En esta versión agregué algunos encabezados en español, así como estadísticos generales del modelo de meta-análisis. Modelo EA se refiere al modelo meta-analizado, de efectos aleatorios.

O, para una incluso más sofisticada, se puede usar la función viz_forest del paquete metaviz.

```
annotate_CI = TRUE,
           summary label = "Resumen",
           text_size = 2.6,
           x_trans_function = tanh)
# B. Variante "thick"
viz_forest(res,
           study_labels = paste(dat$authors, dat$year, sep = ", "),
           xlab = "Correlación",
           variant = "thick",
           col = "Greens",
           annotate_CI = TRUE,
           summary_label = "Resumen",
           text_size = 2.6,
           x_trans_function = tanh)
# C. Variante "rain"
viz_forest(res,
           study labels = paste(dat$authors, dat$year, sep = ", "),
           xlab = "Correlación",
           variant = "rain",
           col = "Oranges",
           annotate_CI = TRUE,
           summary_label = "Resumen",
           text_size = 2.6,
           x_trans_function = tanh)
```

Con el código anterior genero las siguientes tres versiones del mismo $forest\ plot$ usando diferentes variantes y escalas de colores, y transformando de vuelta los coeficientes de z de Fisher a r de Pearson.

Por supuesto, es cuestión de gusto cuál usar.



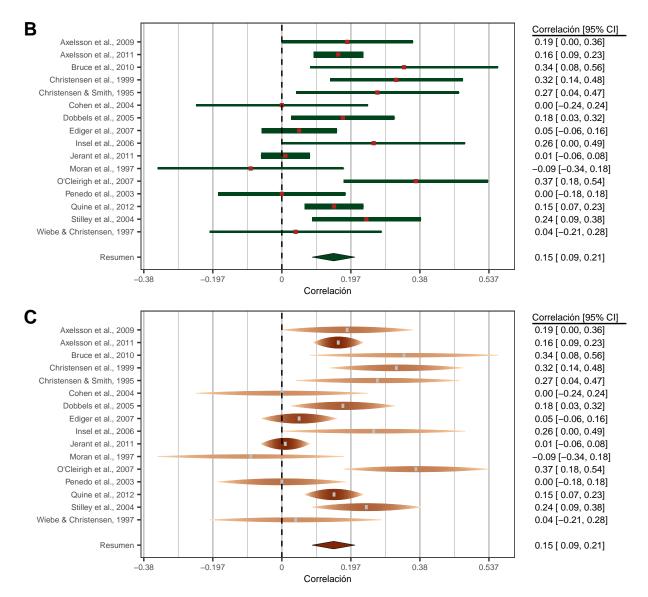


Figura 5. Variantes de forest plots creados con metaviz. A. Variante clásica (opción por defecto). B. Variante "thick" y escala de colores "Greens". C. Variante "rain" y escala de colores "Oranges".

3.5. Funnel plot (diagrama de embudo) y sesgo de estudios pequeños

En este punto, es en donde más errores se cometen. Las pruebas más comunes para evaluar sesgos de publicación, son la evaluación de la asimatría en el *funnel plot* (diagrama de embudo), y la regresión (o test) de Egger (Egger et al., 1997).

El principal error que la mayoría de los investigadores (meta-analistas) cometen, es que simplemente basándose en éstos métodos, concluyen que un meta-análisis tiene (o no) riesgo de sufrir de un sesgo de publicación. Sin embargo, estos métodos, no son pruebas exclusivas de sesgo de publicación, sino de sesgo de estudios de tamaño muestral pequeño (ver e.g. Schwarzer et al., 2015b), que pueden incluir sesgo de publicación, pero no se centran exclusivamente en éste.

A pesar de esto, tanto la regresión de Egger como el *funnel plot*, son intersantes dado que el sesgo de estudios pequeños es importante.

doi: 10.5281/zenodo.5640182

3.5.1. Funnel plot

Para crear un funnel plot con metafor, de nuestro meta-análisis, solo tenemos que usar la función funnel, usando como argumento el objeto al que asignamos los resultados de nuestro meta-análisis (res). Con esto, he generado la Figura 6.

funnel(res)

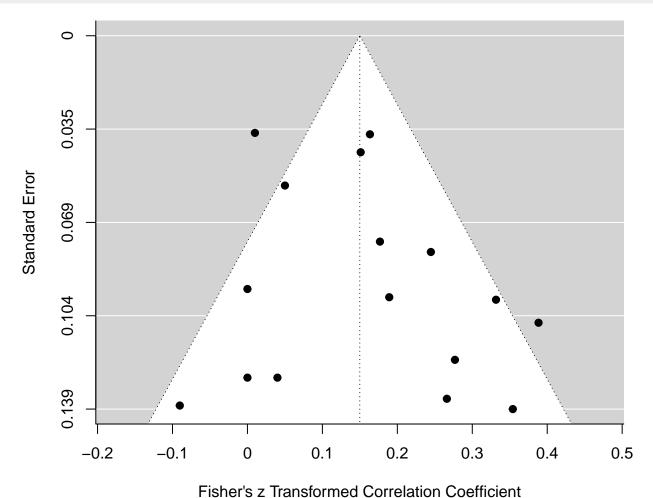


Figura 6. Funnel plot básico de metafor. Para cada estudio meta-analizado, tenemos el efecto (correlación, en este caso en valores z de Fisher) en el eje X, así como su error estándar en el eje Y. La línea punteada vertical representa el efecto meta-analizado que hemos encontrado, así que podemos ver los estudios que encontraron un efecto mayor (derecha de la línea punteada) o menor (izquierda) de éste. A primera vista no parece haber mucha asimetría, pero es importante tener en cuenta que es un análisis muy subjetivo.

O, si queremos cambiar los títulos de los ejes, por ejemplo escribiéndolos en español, podemos hacerlo agregando los argumentos xlab (para el eje X) y/o ylab (para el eje Y), como se ve en la Figura 7.

```
funnel(res,
    xlab = "Coeficiente de correlación transformado en z de Fisher",
    ylab = "Error estándar")
```

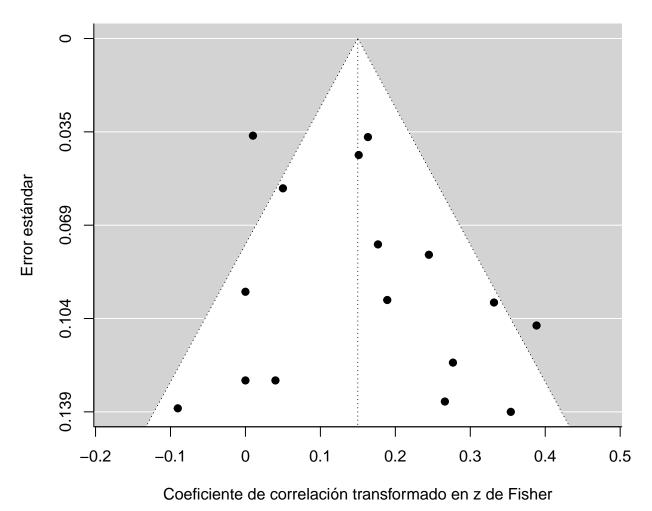


Figura 7. Funnel plot básico de metafor, con tpitulos de ejes en español. Para cada estudio meta-analizado, tenemos el efecto (correlación, en este caso en valores z de Fisher) en el eje X, así como su error estándar en el eje Y. La línea punteada vertical representa el efecto meta-analizado que hemos encontrado, así que podemos ver los estudios que encontraron un efecto mayor (derecha de la línea punteada) o menor (izquierda) de éste.

De nuevo, se puede usar el paquete metaviz, usando la función viz_funnel . Hay muchas opciones, pero como ejemplo, usaré la versión por defecto, agregando solo la línea de la regresión de Egger (egger = TRUE; ver sección 3.5.2, más adelante), transformando los tamaños de efecto de regreso a r de Pearson ($x_trans_function = tanh$), y con los títulos de los ejes en español (Fig. 8).

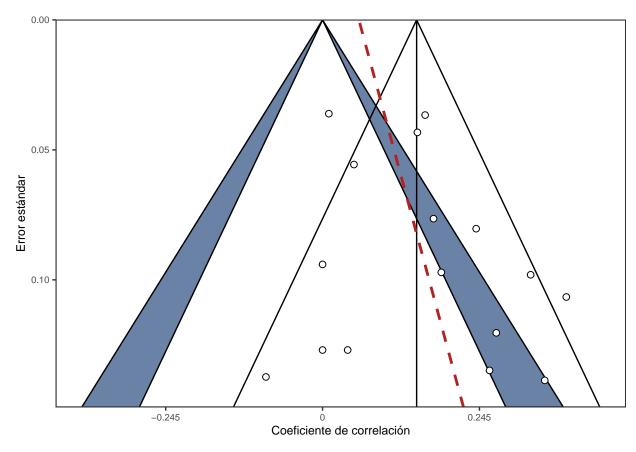


Figura 8. Funnel plot creado con metaviz. En azul, se representa el área donde estudios, según su error (y su tamaño de muestra), tendrían un efecto significativo al 5% (i.e. p > 0.05), y fuera de ésta, donde tendrían un efecto significativo al 1% (i.e. p > 0.01). La línea negra vertical representa el efecto meta-analizado, y el triángulo a partir de su inicio, el área donde se ubican los estudios que no se diferencian significativamente del resultado del meta-análisis. La línea roja punteada, representa la regresión de Egger.

Alternativamente, el paquete metaviz tiene la función viz_sunset, que permite además mostrar el poder estadístico (o potencia) de los estudios meta-analizados para detectar un efecto de interés mediante una prueba de Wald de dos colas. De ser necesario, para entender las bases del poder estadístico, recomiendo ver esta serie de videos (Leongómez, 2020b) y/o, para mayor profundidad, leer esta guía (Leongómez, 2020a) que publiqué anteriormente.

A continuación, muestro dos versiones de funnel plots creados con la función viz_sunset (Fig. 9). En ambos casos, agregué el efecto real encontrado con el meta-análisis (contours = TRUE), y transformé los tamaños de efecto de regreso a r de Pearson (x_trans_function = tanh).

labs(fill = "Poder")

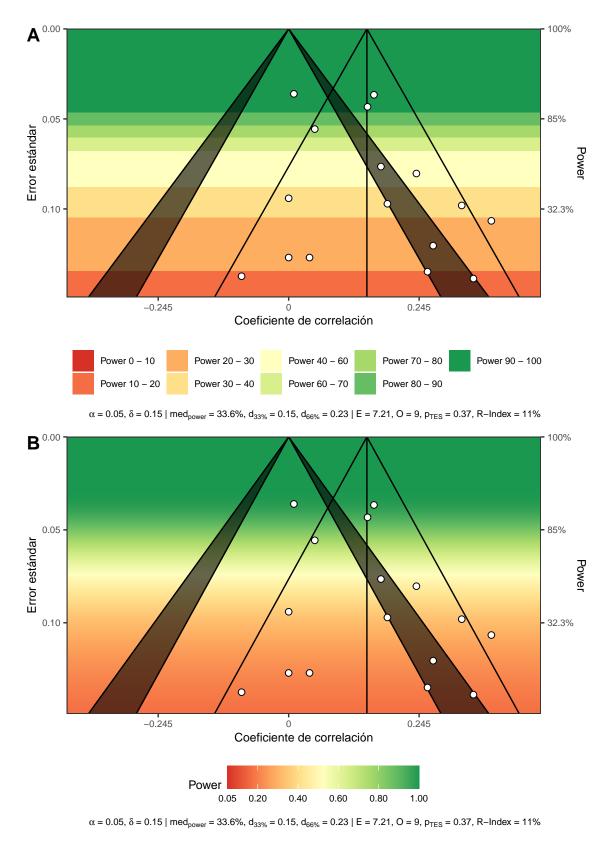


Figura 9. Dos versiones de funnel plot creados con metaviz, usando la función viz-sunset, que estima el poder de cada estudio para detectar un efecto de interés. **A.** Poder representado por bandas dicretas de color. **B.** Poder representado de manera contínua en una escala de color. En ambos casos, y tal como en la Fig. 8, el efecto real está representado como una línea vertical, y el triángulo a partir de su inicio representa el área donde se ubican los estudios que no se diferencian significativamente del resultado del meta-análisis.

3.5.2. Regresión de Egger

Para hacer una prueba formal de sesgo de estudios pequeños (Schwarzer et al., 2015b; Sterne et al., 2000), podemos hacer una prueba o regresión de Egger (Egger et al., 1997). En metafor, esto se hace con la función regtest, de nuevo usando como argumento el objeto al que asignamos el resultado de nuestro meta-análisis (res).

```
regtest(res)
```

Como se puede ver, la prueba de Egger no muestra un resultado significativo (z = 1.0216, p = 0.3070).

```
Consola de R: Output 7

Regression Test for Funnel Plot Asymmetry

Model: mixed-effects meta-regression model
Predictor: standard error

Test for Funnel Plot Asymmetry: z = 1.0216, p = 0.3070
Limit Estimate (as sei -> 0): b = 0.0790 (CI: -0.0686, 0.2266)
```

Con base en esto, y la inspección visual subjetiva del *funnel plot*, muchos investigadores concluyen que no hay sesgo de publicación. Sin embargo, como mencioné antes, estas pruebas no se centran en el sesgo de publicación sino en el sesgo de estudios pequeños. En otras palabras, con base en esto, lo único que podemos concluir correctamente, es que no hay sesgo de estudios pequeños (más adelante, en la sección 5, explicaré cómo evaluar si hay sesgo de publicación).

3.5.3. Método trim and fill (recorte y relleno)

trimfill(res)

```
Consola de R: Output 8

Estimated number of missing studies on t
```

```
Estimated number of missing studies on the left side: 2 (SE = 2.7118)
Random-Effects Model (k = 18; tau^2 estimator: REML)
tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0112 (SE = 0.0066)
tau (square root of estimated tau^2 value):
                                           0.1061
I^2 (total heterogeneity / total variability):
H^2 (total variability / sampling variability): 3.08
Test for Heterogeneity:
Q(df = 17) = 46.3990, p-val = 0.0002
Model Results:
estimate
           se
                zval
                        pval
                              ci.lb
                                     ci.ub
 Signif. codes: 0 '*** 0.001 '** 0.01 '* 0.05 '.' 0.1 ' 1
```

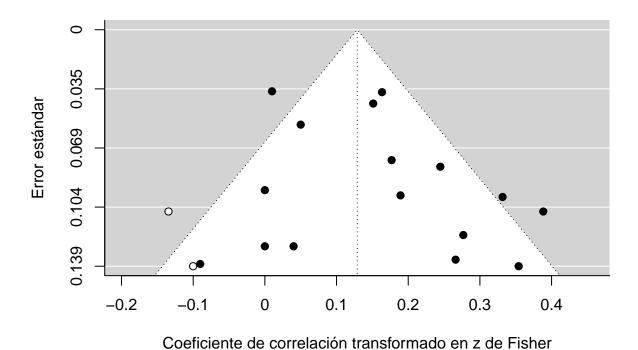
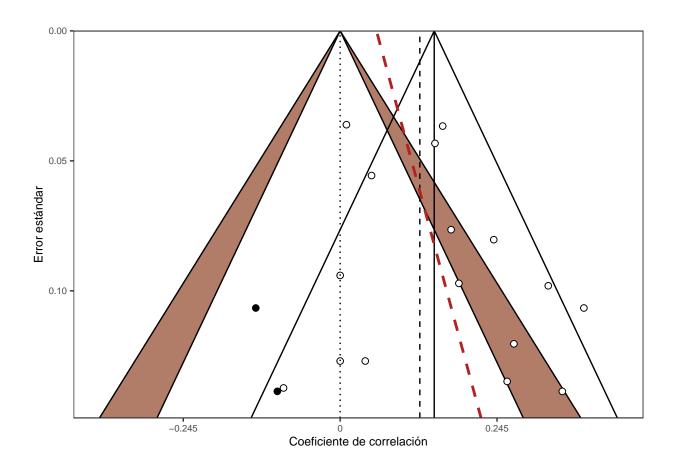


Figura 10. En negro los estudios meta-analizados; en blanco, los estudios rellenados.



4. Meta-análisis de correlación con moderador

4.1. Ejemplo 1: Moderación de la edad promedio de los participantes

Primero, y como ejemplo, vamos a ver si la edad (en nuestros datos, meanage) modera el resultado. Esto es importante, pues hay una enorme variación entre las edades medias de los participantes de los diferentes estudios⁷, lo que podría moderar (afectar) la asociación entre concienciación (conscientiousness) y adherencia a la medicación prescrita.

Para esto, de nuevo podemos usar la función rma de paquete metafor y de la misma manera que en la sección 3, pero agregando nuestra variable moderadora (meanage) al argumento mods. En este caso voy a asignar a un objeto llamado res.modage, para diferenciarlo del objeto res al que asigné el meta-análisis básico, sin moderadores.

```
res.modage <- rma(yi = yi, vi = vi, mods = ~meanage, data = dat)
```

Los resultados, son los siguientes:

res.modage

Versión 2

Consola de R: Output 9

```
Mixed-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0072 (SE = 0.0054)
tau (square root of estimated tau^2 value): 0.0846

I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 56.50%

H^2 (unaccounted variability / sampling variability): 2.30

R^2 (amount of heterogeneity accounted for): 11.76%
```

23

 $^{^{7}}$ De hecho, mientras que en el estudio de Axelsson et al. (2009) la edad promedio fue de 22, en el estudio de Jerant et al. (2011) la edad promedio fue de 78.6.

```
Test for Residual Heterogeneity:
QE(df = 14) = 30.9050, p-val = 0.0057
Test of Moderators (coefficient 2):
QM(df = 1) = 1.4286, p-val = 0.2320
Model Results:
        estimate
                     se
                            zval
                                    pval
                                            ci.lb
                                                   ci.ub
         0.2741 0.1090 2.5147 0.0119
                                          0.0605 0.4877
intropt
         -0.0024 0.0020 -1.1952 0.2320 -0.0063 0.0015
meanage
Signif. codes: 0 '*** 0.001 '** 0.01 '* 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Los resultados, que tienen la misma organización que los del análisis sin moderadores (sección 3) resultado nos muestra que, a pesar de la gran diferencia de edad entre estudios, la edad no tiene un efecto significativo, como se puede ver en la columna pval para el efecto de meanage (0.232).

4.1.1. Forest plot y funnel plot

Por supuesto, de estos resultados también puedo crear forest plots y funnel plots, siguiendo los ejemplos y código de la sección 3. Para el forest plot, hago a continuación un ejemplo anotado y mejorado (Fig. 11, con un código similar al usado como ejemplo en la Fig. 4). Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta opción no creará un resumen del meta-análisis, ya que no tenemos un solo efecto real como producto del meta-análisis.

24

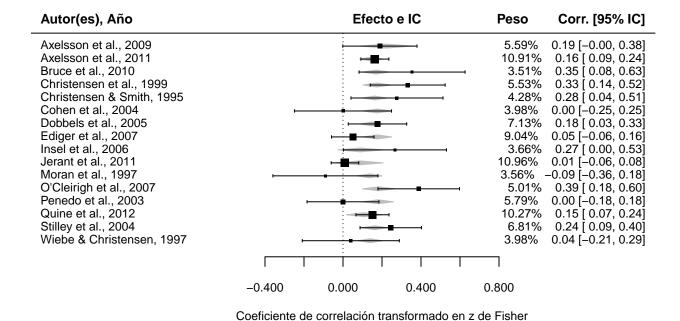


Figura 11. Forest plot básico de metafor, para un meta-análisis incluyendo la edad promedio de los participantes como moderador. En la ilustración gráfica, además de los efectos originales, se puede ver el efecto de cada estudio estimado cuando se incluye el moderador como polígonos (diamantes) de color gris. Sin embargo, ya no obtenemos una fila al final representando el efecto promediado del meta-análisis, ya que no tenemos un solo efecto.

Es importante tener en cuenta que la función viz_forest del paquete metaviz tendrá problemas para crear un forest plot de un meta-análisis con moderadores).

De manera similar, podemos obtener un funnel plot de nuestro meta-análisis con moderador, pero éste nos mostrará, en vez de los coeficientes de correlación (transformados a z de Fisher), los valores residuales de cada estudio (es decir, qué tanto se alejan del resultado de nuestro meta-análisis; Fig. 6):

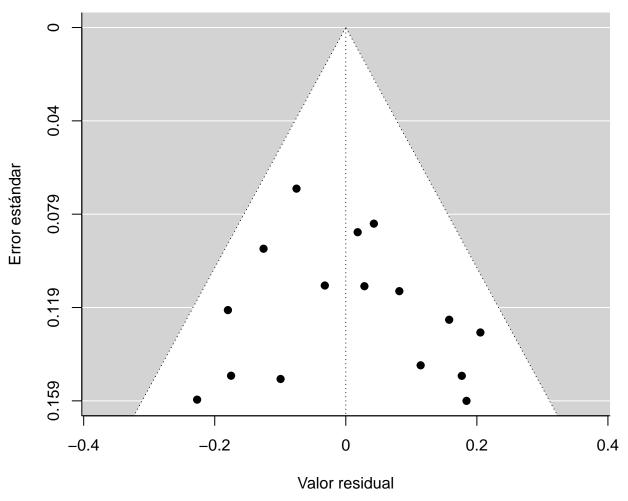


Figura 12. Funnel plot básico de metafor, para un meta-análisis incluyendo la edad promedio de los participantes como moderador, y con títulos de los ejes en español. La línea punteada vertical representa el efecto meta-analizado que hemos encontrado, así que podemos ver los estudios que encontraron un efecto mayor (derecha de la línea punteada) o menor (izquierda) de éste.

4.1.2. Meta-Analytic Scatter Plot (Gráfico de dispersión meta-analítico)

Cuando tenemos un modelo con moderador, también podemos ver la asociación entre la variable moderadora, y el efecto de cada estudio meta-analizado, a modo de regresión. La función regplot hace precisamente esto (Fig. 13).

regplot(res.modage)

doi: 10.5281/zenodo.5640182

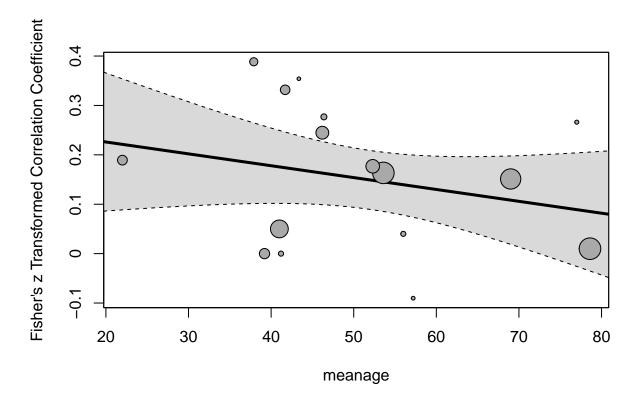


Figura 13. Gráfico de dispersión meta-analítico (*Meta-Analytic Scatter Plot*). El tamaño de los puntos es proporcional al peso que recibieron los estudios en el meta-análisis (puntos más grandes para los estudios con más peso). La línea negra representa el efecto previsto en función del predictor (en este caso **age**, edad) con intervalo de confianza del 95 %.

4.2. Ejemplo 2: Moderación de la calidad de los estudios meta-analizados

La base de datos con tiene una medida de calidad metodológica de los estudios (variable quality). Dicha calidad, también podría moderar la asociación entre concienciación (conscientiousness) y adherencia a la medicación prescrita. Siguiendo los mismos pasos, puedo hacer éste análisis, pero voy a asignar este meta-análisis a un objeto llamado res.modq para diferenciarlo de los demás.

```
res.modq <- rma(yi = yi, vi = vi, mods = ~quality, data = dat)
res.modq</pre>
```

```
Consola de R: Output 10
Mixed-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)
tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):
                                                           0.0078 (SE = 0.0057)
tau (square root of estimated tau^2 value):
                                                           0.0884
\mbox{\ensuremath{\mbox{1^2}}} (residual heterogeneity / unaccounted variability): 57.79%
H^2 (unaccounted variability / sampling variability):
                                                           2.37
R^2 (amount of heterogeneity accounted for):
                                                           3.73%
Test for Residual Heterogeneity:
QE(df = 14) = 30.4205, p-val = 0.0067
Test of Moderators (coefficient 2):
QM(df = 1) = 0.6393, p-val = 0.4240
Model Results:
```

```
estimate se zval pval ci.lb ci.ub
intrcpt 0.2082 0.0796 2.6149 0.0089 0.0521 0.3643 **
quality -0.0312 0.0391 -0.7995 0.4240 -0.1078 0.0453
---
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

De nuevo, encontramos que éste moderador (quality), al igual que la edad promedio (meanage), no tiene un efecto significativo, como se puede ver en la columna pval para el efecto de quality (0.424).

Por supuesto, forest plots y funnel plots pueden ser creados, tal y como describí en la sección 4.1.1.

4.3. Ejemplo 3: Moderación de las controles usados en cada estudio meta-analizado

Como último ejemplo, voy a mirar si el hecho de que los estudios tengan variables que fueron controladas, modera la asociación entre concienciación (conscientiousness) y adherencia a la medicación prescrita. Siguiendo los mismos pasos, voy hacer éste análisis, pero voy a asignar este meta-análisis a un objeto llamado res.mes. Son embargo, dado que la variable que contiene esta información (controls) es un factor, pero no está definido como tal, debo hacerlo en la usando la función factor al ingresar el argumento mods (i.e. mods = ~factor(controls)).

```
res.mes <- rma(yi = yi, vi = vi, mods = ~factor(controls), data = dat)
res.mes</pre>
```

```
Consola de R: Output 11
Mixed-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)
tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):
                                                          0.0000 \text{ (SE = } 0.0015)
tau (square root of estimated tau^2 value):
                                                          0.0002
\mbox{\ensuremath{\mbox{1^2}}} (residual heterogeneity / unaccounted variability): 0.00%
H^2 (unaccounted variability / sampling variability):
R^2 (amount of heterogeneity accounted for):
                                                          100.00%
Test for Residual Heterogeneity:
QE(df = 14) = 18.0370, p-val = 0.2051
Test of Moderators (coefficient 2):
QM(df = 1) = 20.1221, p-val < .0001
Model Results:
                      estimate
                                     se
                                           zval
                                                   pval
                                                            ci.lb
                                                                   ci.ub
                        0.0167 0.0296 0.5635 0.5731
                                                         -0.0413 0.0746
intropt
factor(controls)none
                        0.1621 0.0361
                                        4.4858
                                                 <.0001
                                                           0.0913 0.2329 ***
Signif. codes: 0 '*** 0.001 '** 0.01 '* 0.05 '.' 0.1 ' 1
```

En éste caso, a diferencia de los ejemplos de moderación anteriores, la variable moderadora (controls) sí tiene un efecto significativo, como se puede ver en la columna pval para el efecto de factor(controls)none (<0.001), y en los asteriscos que aparecen al final de esa fila (***).

Por supuesto, forest plots y funnel plots pueden ser creados, tal y como describí en la sección 4.1.1.

5. Sesgo de publicación (publication bias)

Para determinar el sesgo de publicación, se puede usar la función weightfunct del paquete weightr (Coburn & Vevea, 2019), que nos permite "estimar tanto el modelo de función de peso para el sesgo de publicación que se publicó originalmente en Vevea y Hedges (1995) como la versión modificada presentada en Vevea y Woods (2005)", como se describe en la documentación de la función weightfunct.

library(weightr)

En este caso, usaré esta función, asignando el resultado a un objeto que llamaré wf.

```
wf <- weightfunct(effect = dat$yi, v = dat$vi, table = TRUE)
wf</pre>
```

```
Consola de R: Output 12
Unadjusted Model (k = 16):
tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0070 (SE = 0.0051)
tau (square root of estimated tau^2 value): 0.0834
Test for Heterogeneity:
Q(df = 15) = 38.1595, p-val = 0.001436053
Model Results:
         estimate std.error z-stat
                                     p-val ci.lb ci.ub
Intercept 0.1486 0.03073 4.835 1.3288e-06 0.08837 0.2088
Adjusted Model (k = 16):
tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0056 (SE = 0.0045)
tau (square root of estimated tau^2 value): 0.0750
Test for Heterogeneity:
Q(df = 15) = 38.1595, p-val = 0.001436053
Model Results:
             estimate std.error z-stat
                                                ci.lb ci.ub
                                        p-val
              Intercept
0.025 < p < 1 0.24121 0.20122 1.199 0.230626 -0.15317 0.6356
Likelihood Ratio Test:
X^2(df = 1) = 2.98493, p-val = 0.084043
Number of Effect Sizes per Interval:
                   Frequency
p-values <0.025
                           9
0.025 < p-values < 1
                           7
```

El modelo tradicional nos da un estimado muy similar al des estudio original (0.1486), dado que usa un método ligeramente diferente.

Nos da valores de heterogeneidad τ^2 , τ y Q.

Pero lo más importante, es que nos da los resultado del meta-análisis, ajustando los pesos dados a cada efecto, de cada estudio meta-analizado.

Lo que esta función hace es lo que se conoce como selection models (modelos de selección). Básicamente, da más peso a ciertos tamaños de efecto. La realidad de la literatura científica es que es más probable que algunos estudios sean publicados, dependiendo de sus valores p (ver SESGO DE PUBLICACIÓN); estudios con valores p mayores a 0.05 (o 0.10), tienen menos probabilidad de ser publicados que estudios con p < 0.05.

La función weightfunct incrementa el peso de estudios que tienen menos probabilidad de ser publicados, y reduce el peso de estudios con mayor probabilidad de ser publicados. Por esto, al usar ésta técnica, estás asumiendo que de hecho, en el efecto que tratas de encontrar en tu meta-análisis, de hecho hay un sesgo de publicación, lo que a menudo es una suposición bastante justa.

Al usar ésta técnica, tenemos un resultado bastante distinto. Mientras que el meta-análisis original nos daba como resultado un efecto de ~ 0.15 , esta técnica nos estima un efecto de ~ 0.09 . Básicamente, a *encogido* nuestro tamaño de efecto.

Al final el *Likelihood ratio test* (algo así como "Prueba de cociente de probabilidades"), que evalúa la bondad del ajuste de dos modelos estadísticos que compiten entre sí basándose en la relación de su verosimilitud. En este caso, comparando el modelo original, con este modelo con pesos ajustados.

Este resultado nos da una tendencia no descartable (p-val = 0.084043, lo que es < 0.10; significativa si asumimos un análisis de una cola), que nos da evidencia de que en efecto hay un sesgo de publicación, a pesar de que el *funnel plot* (Figs. 6, 7 8 y 9) y la regresión de Egger (sección 3.5.2), sugerían lo contrario.

6. Poder estadístico del meta-análisis

En esta sección explicaré cómo hacer un análisis de poder de un meta-análisis; la idea de ésto es saber si nuestro meta-análisis tiene un poder suficiente para detectar el efecto meta-analizado (en nuestro caso 0.15 para el meta-análisis original "res", o 0.09 el meta-análisis con pesos ajustados "wf"). Para este ejemplo, asumiré que el efecto real es el encontrado en nuestro análisis original (0.15), pues este efecto es más mayor. Si no tuviésemos el poder suficiente para detectar confiablemente ese efecto, menos lo tendríamos para un efecto menor, como el detectado en nuestro meta-análisis con pesos ajustados.

Para hacer esto, usaré el paquete metameta (Quintana, 2022), que permite calcular y visualizar el poder estadístico de un meta-análisis para detectar un rango de posibles efectos reales.

6.1. Instalación de metameta

El paquete metameta se debe instalar desde GitHub⁸ ya que, al día de hoy, no está aún disponible en CRAN.

Para esto, debemos tener instalado el paquete devtools, y usar la función install_github que nos permite instalar paquetes directamente desde GitHub.

```
#se debe tener instalado el paquete devtools
library(devtools)
install_github("dsquintana/metameta")
```

6.2. Análisis de poder

Una vez instalado, podemos cargar el paquete.

```
library(metameta)
```

Como datos, necesitamos no solamente los tamaños de datos a meta-analizar (r de Pearson transformado a z de Fisher), sino además los intervalos de confianza, tal como fueron reportados en varios de nuestros Forest plots.

En este caso, voy a asumir un efecto real de r=0.15, tal como en nuestro meta-análisis original. Sin embargo, el efecto real no es algo que podamos saber (es, de hecho, lo que queremos acercarnos a conocer a través del meta-análisis), así que la función mapower_ul del paquete metameta calcula el poder de cada meta-análisis para un rango de posibles efectos reales.

```
dat.power <- summary(dat) %>%
  select(yi, ci.lb, ci.ub) %>%
  rename(lower = ci.lb, upper = ci.ub)
power <- mapower_ul(dat = dat.power, observed_es = 0.15, name = "Molloy et al. 2014")

power_dat <- power$dat
power_dat</pre>
```

```
      Consola de R: Output 13

      yi lower upper sei power_es_observed power_es01

      1 0.18922664 -0.001141888 0.37959517 0.09712680 0.3390835 0.1774836

      2 0.16343992 0.091680539 0.23519930 0.03661193 0.9837035 0.7797623
```

⁸GitHub es un repositorio abierto para para proyectos de código abierto en el que, entre otras cosas, suelen estar alojados todos los paquetes de R incluso en versiones de desarrollador. Por supuesto, a diferencia de CRAN, GitHub no es ni mucho menos específico para paquetes de R.

```
0.1910727 0.1113715
4
   0.33164711 0.139456828 0.52383739 0.09805627
                                                    0.3337559
                                                              0.1750148
5
   0.2383028
                                                              0.1320187
6
   0.00000000 - 0.248915675 \ 0.24891567 \ 0.12699779
                                                    0.2188783 0.1234921
   0.5006730 0.2576556
8
   0.05004173 -0.059013584 0.15909704 0.05564047
                                                    0.7691106
                                                              0.4354589
   0.26610841 0.001826917 0.53038990 0.13483749
                                                    0.1994161 0.1149996
  0.01000033 -0.060723775 0.08072444 0.03608373
                                                    0.9859910
                                                              0.7914240
11 -0.09024419 -0.359465946 0.17897757 0.13735804
                                                    0.1938536 0.1125800
   0.2905754
                                                              0.1553001
12
   0.00000000 -0.184377902 0.18437790 0.09407036
                                                    0.3575910
                                                              0.1861296
   0.15114044 0.066324499 0.23595637 0.04327344
                                                    0.9340134 0.6371865
14
  0.24477411 0.087346017 0.40220221 0.08032046
                                                    0.4632371 0.2379950
16 0.04002135 -0.208894321 0.28893703 0.12699779
                                                    0.2188783 0.1234921
  power_es02 power_es03 power_es04 power_es05 power_es06 power_es07 power_es08
   0.5395394 \quad 0.8705053 \quad 0.9845502 \quad 0.9992836 \quad 0.9999877 \quad 0.9999999
                                                              1.0000000
2
   0.9997697 1.0000000 1.0000000 1.0000000 1.0000000 1.0000000
   0.3026621 \quad 0.5806100 \quad 0.8223954 \quad 0.9500825 \quad 0.9910281 \quad 0.9989921 \quad 0.9999302
   0.5317864 0.8642261 0.9829686 0.9991528 0.9999840 0.9999999 1.0000000
4
5
   0.3827659 0.7026651 0.9135189 0.9858616
                                           0.9987531
                                                     0.9999421
                                                               0.9999986
6
   0.3502733 \quad 0.6562694 \quad 0.8829174 \quad 0.9759855 \quad 0.9971497
                                                     0.9998088
                                                               0.9999929
   0.7439048 0.9751837 0.9994638 0.9999977 1.0000000 1.0000000 1.0000000
7
   0.9489275 0.9997002 0.9999999 1.0000000 1.0000000 1.0000000 1.0000000
   0.3170763 0.6044851 0.8429297 0.9597856 0.9936099
                                                     0.9993842 0.9999645
9
10
   0.9998300
            1.0000000
                      1.0000000
                                 1.0000000
                                           1.0000000
                                                     1.0000000
                                                               1,0000000
11
   0.3074782 0.5886809 0.8294859 0.9535367
                                           0.9919839
                                                     0.9991443
                                                               0.9999443
   0.9998781 0.9999980
                                                               1.0000000
12
   0.5659845 \quad 0.8904902 \quad 0.9890522 \quad 0.9996035 \quad 0.9999950 \quad 1.0000000
                                                               1.0000000
14
   0.9961139 0.9999997 1.0000000
                                 1.0000000
                                           1.0000000 1.0000000
                                                               1.0000000
            0.9620572
                       0.9987365
                                 0.9999900
                                           1.0000000
15
   0.7019697
                                                     1.0000000
                                                               1.0000000
  0.9998088
16
                                                               0.9999929
  power_es09 power_es1
   1.0000000 1.0000000
   1.0000000 1.0000000
2
3
   0.9999971 0.9999999
   1.0000000 1.0000000
   1.0000000 1.0000000
6
   0.9999999 1.0000000
   1.0000000 1.0000000
8
   1.0000000 1.0000000
   0.9999988 1.0000000
9
10 1.0000000 1.0000000
11 0.9999978 0.9999999
   1.0000000 1.0000000
12
   1.0000000 1.0000000
13
   1.0000000 1.0000000
14
   1.0000000 1.0000000
   0.9999999 1.0000000
```

6.3. Visualización del análisis de poder (Firepower plot)

Según esto, nuestro meta-análisis solo tiene un poder estadístico suficiente para detectar de manera confiable efectos mayores a 0.4, lo que está muy por encima de nuestras estimaciones de un efecto real (0.15 en nuestro meta-análisis original, 0.09 en nuestro meta-análisis con pesos ajustados)

```
power_list <- list(power$power_median_dat)
power.plot <- firepower(power_list)</pre>
```

Para ver el *fireplot* que creamos, y ya que lo asigné a un objeto que llamé power.plot, debo correr el objeto para ver el resultado (Fig. 14).

```
power.plot
```

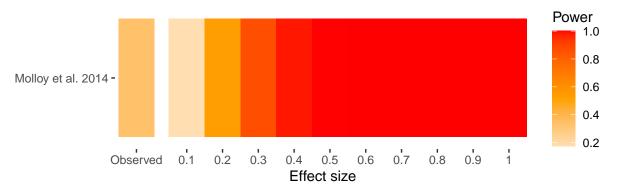


Figura 14. Fireplot básico de metameta, para un análisis de poder de nuestro meta-análisis. *Observed* hace referencia al tamaño de efecto observado en nuestro meta-análisis original; en este caso, 0.15.

Si queremos cambiar los títulos a español, y ya que el objeto power.plot contiene dos elementos (dat y fp_plot, que es propiamente la gráfica). Éste último elemento es de clase ggplot, por lo que podemos usar funciones de ggplot2 para cambiar, por ejemplo, el título del eje X a "Tamaño de efecto", el título de la leyenda a "Poder", y el efecto observado de "Observed" a "Observado" (Fig. 15). Por ejemplo:

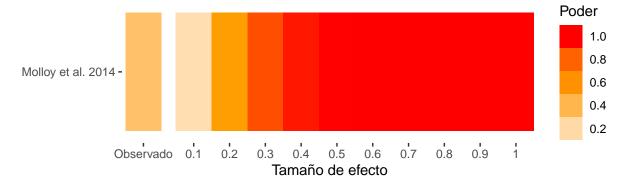


Figura 15. Fireplot básico de metameta, para un análisis de poder de nuestro meta-análisis, con el texto traducido a español y con la leyenda en una escala discreta para facilitar su lectura. *Observado* hace referencia al tamaño de efecto observado en nuestro meta-análisis original (en este caso, 0.15).

⁹Para cambiar el título del eje X usé la función xlab; para el título de la leyenda la función guides (opción fill = guide_legend); y para los valores del eje X, la función scale_x_discrete}.

APÉNDICES

Alternativas a metafor

Acá he usado principalmente una ruta para hacer meta-análisis basada en el paquete metafor, acompañado de metaviz para visualizaciones, weightr para ajustar pesos y detectar sesgos de publicación, y metameta para estimar el poder estadístico de un meta-análisis.

Sin embargo, existen rutas alternativas para realizar meta-análisis en R. El libro *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide* (Harrer et al., 2021) se acompaña del paquete dmetar (Harrer et al., 2019), que contiene opciones para hacer meta-análisis tanto a partir de metafor, como a partir de meta (Balduzzi et al., 2019; Schwarzer et al., 2015a).

De manera importante, los objetos generados por meta al realizar un meta-análisis permiten hacer otros análisis como risk of bias (riesgo de sesgo), inferencia multi-modelo, detección de outliers (valores atípicos), o p-curve (curva de valores p), así como opciones para hacer gráficos distintos. Para una guía resumida y concreta (en inglés) de estas opciones, recomiendo ver el sitio web del paquete dimetar, y en especial la página Get Started.

Citas y referencias de paquetes de R

Por supuesto, los paquetes de R que usemos deben ser citados. Una manera fácil de encontrar la cita que los autores de un paquete quieren que usemos, es la función citation en R. Simplemente debemos usar esta función, agregando como argumento el nombre del paquete que queremos citar entre comillas. Esto nos dará la referencia en un formato estándar, así como como en un formato BibTex que puede ser usado en documentos LATEX, o por muchos gestores de referencia (alternativamente nos permite saber los campos como autores, título y demás, si vamos a crear las citas y referencias manualmente).

Por ejemplo, en ésta guía usé dplyr (Wickham et al., 2021) para manipular los datos, y usando la función citation, obtengo esta información:

citation("dplyr")

Consola de R: Output 14

```
To cite package 'dplyr' in publications use:

Hadley Wickham, Romain François, Lionel Henry and Kirill Müller
(2022). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version
1.0.8. https://CRAN.R-project.org/package=dplyr

A BibTeX entry for LaTeX users is

@Manual{,
   title = {dplyr: A Grammar of Data Manipulation},
   author = {Hadley Wickham and Romain François and Lionel Henry and Kirill Müller},
   year = {2022},
   note = {R package version 1.0.8},
   url = {https://CRAN.R-project.org/package=dplyr},
}
```

Referencias

- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. Evidence-Based Mental Health, 22, 153–160. https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117
- Belsley, D. A., Kuh, E., & Welsch, R. E. (1980). Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity. John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/0471725153
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgns, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). Identifying and Quantifying Heterogeneity. In *Introduction to Meta-Analysis* (pp. 107–125). Wiley. https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch16
- Coburn, K. M., & Vevea, J. L. (2019). Weightr: Estimating weight-function models for publication bias. https://CRAN.R-project.org/package=weightr
- Cook, R. D. (1977). Detection of Influential Observation in Linear Regression. *Technometrics*, 19(1), 15–18. https://doi.org/10.2307/1268249
- Cook, R. D., & Weisberg, S. (1982). Residuals and Influence in Regression. New York: Chapman and Hall. https://hdl.handle.net/11299/37076
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. *BMJ*, 315(7109), 629–634. https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629
- Fisher, R. A. (1915). Frequency Distribution of the Values of the Correlation Coefficient in Samples from an Indefinitely Large Population. *Biometrika*, 10(4), 507–521. https://doi.org/10.2307/2331838
- Harrer, M., Cuijpers, P., A, F. T., & Ebert, D. D. (2021). *Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide* (1st ed.). Chapman & Hall/CRC Press. https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/
- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T., & Ebert, D. D. (2019). dmetar: Companion R Package For The Guide 'Doing Meta-Analysis in R'. http://dmetar.protectlab.org/
- Henry, N. W., Cohen, J., & Cohen, P. (2003). Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences. (3rd ed.). Lawrence Erlbaum Associates. https://doi.org/10.4324/9780203774441
- John, O. P., & Srivastava, S. (1999). The Big Five Trait taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives. In L. A. Pervin & O. P. John (Eds.), *Handbook of personality: Theory and research*, 2nd ed (pp. 102–138). Guilford Press. http://jenni.uchicago.edu/econ-psych-traits/John Srivastava 1995 big5.pdf
- Kossmeier, M., Tran, U. S., & Voracek, M. (2020). metaviz: Forest Plots, Funnel Plots, and Visual Funnel Plot Inference for Meta-Analysis. https://CRAN.R-project.org/package=metaviz
- Leongómez, J. D. (2021). Hacer meta-análisis en jamovi es muy fácil. [Video]. YouTube. https://youtu.be/ntBbkOn9D o.
- Leongómez, J. D. (2020a). Análisis de poder estadístico y cálculo de tamaño de muestra en R: Guía práctica. Zenodo. https://doi.org/10.5281/zenodo.3988776
- Leongómez, J. D. (2020b). Poder estadístico y tamaño de muestra en R. [Serie de Videos]. YouTube. https://youtube.com/playlist?list=PLHk7UNt35ccVdyHqnQ6oXVYA6JBNFrE1x.
- Molloy, G. J., O'Carroll, R. E., & Ferguson, E. (2013). Conscientiousness and medication adherence: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*, 47(1), 92–101. https://doi.org/10.1007/s12160-013-9524-4
- Quintana, D. S. (2021). How to Perform a Meta-Analysis in R. [Video]. YouTube. https://youtu.be/lH4VZMTEZSc. Quintana, D. S. (2022). Metameta: A suite of tools to re-evaluate published meta-analyses. https://github.com/dsquintana/metameta
- Revelle, W. (2021). Psych: Procedures for psychological, psychometric, and personality research. Northwestern University. https://CRAN.R-project.org/package=psych
- Sánchez-Bruno, A., & Borges del Rosal, Á. (2005). Transformación Z de Fisher para la determinación de intervalos de confianza del coeficiente de correlación de Pearson. *Psicothema*, 17(1), 148–153. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=72717124
- Schwarzer, G., Carpenter, J. R., & Rücker, G. (2015a). *Meta-Analysis with R.* Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0
- Schwarzer, G., Carpenter, J. R., & Rücker, G. (2015b). Small-Study Effects in Meta-Analysis. In G. Schwarzer, J. R. Carpenter, & G. Rücker (Eds.), *Meta-Analysis with R* (pp. 107–141). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0 5
- Sedgwick, P. (2015). Meta-analyses: What is heterogeneity? BMJ, 350, h1435. https://doi.org/10.1136/bmj.h1435 Sterne, J. A. C., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology, 53(11), 1119–1129. https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00242-0
- Vevea, J. L., & Hedges, L. V. (1995). A general linear model for estimating effect size in the presence of publication bias. *Psychometrika*, 60(3), 419–435. https://doi.org/10.1007/BF02294384
- Vevea, J. L., & Woods, C. M. (2005). Publication bias in research synthesis: Sensitivity analysis using a priori weight functions. *Psychological Methods*, 10(4), 428–443. https://doi.org/10.1037/1082-989X.10.4.428

Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3). https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03

Wickham, H., François, R., Henry, L., & Müller, K. (2021). Dplyr: A grammar of data manipulation. https://CRAN. R-project.org/package=dplyr