

Estimadores de efecto

Tamara Ricardo

Introducción

En esta sección repasaremos los principales estimadores de efecto utilizados en estudios epidemiológicos descriptivos y analíticos y presentaremos ejemplos para el ajuste de modelos de meta-análisis para cada caso usando R.

Comenzaremos por cargar el paquete meta:

```
library(meta)
```

```
Loading required package: metadat
```

```
Loading 'meta' package (version 8.0-2).  
Type 'help(meta)' for a brief overview.
```

Para facilitar la exploración de datos, utilizaremos el paquete tidyverse[1]:

```
library(tidyverse)
```

En la sección anterior, exploramos cómo personalizar los colores de los forest plot con los argumentos `col.diamond` y `col.square`. Para garantizar que los gráficos sean accesibles a personas con deficiencia en la percepción del color, utilizaremos paletas *colorblind-friendly* disponibles en el paquete `scico` [2]:

```
# Cargar paquete  
library(scico)  
  
# Lista de paletas categóricas  
scico_palette_show(categorical = TRUE)
```



En los ejemplos siguientes, emplearemos la paleta "buda", que genera un gradiente de colores entre magenta y amarillo:

```
# Paleta colorblind-friendly
pal <- scico(n = 3, palette = "buda")
```

Meta-análisis en estudios descriptivos

En los estudios descriptivos, los principales estimadores de efecto incluyen la **correlación**, la **prevalencia** y la **tasa de incidencia**. A continuación, presentaremos ejemplos prácticos de ajuste de modelos para cada uno de ellos.

Correlaciones

Las correlaciones miden la fuerza y dirección de la relación entre dos variables numéricas continuas, calculándose como:

$$r_{xy} = \frac{Cov_{xy}}{S_x S_y}$$

donde:

- Cov_{xy} es la covarianza entre las variables X e Y.
- S_x y S_y son los desvíos estándar de cada variable.

Dado que los coeficientes de correlación solamente toman valores entre -1 y 1, su distribución no es simétrica, pudiendo afectar la estimación del error estándar en muestras pequeñas. Para corregir este sesgo y estabilizar la varianza, se utiliza la **transformación z de Fisher**.

La función `metacor()` ajusta modelos de meta-análisis para correlaciones y aplica automáticamente esta transformación mediante el argumento `sm = "ZCOR"`.

Como ejemplo, utilizaremos la base de datos `dat.aloe2013`, que recopila resultados de cinco estudios sobre la relación entre condiciones laborales y salud mental en trabajadores sociales que atienden infancias.

Comenzamos cargando los datos y explorando su estructura:

```
# Cargar datos
datos_cor <- dat.aloe2013

# Explorar datos
glimpse(datos_cor)
```

```
Rows: 5
Columns: 5
$ study <chr> "Abu-Bader (2000)", "Cole et al. (2004)", "Wallach & Mueller (20...
$ n      <int> 218, 232, 156, 382, 259
$ tval   <dbl> 4.61, 6.19, 4.07, -0.77, 1.16
$ preds  <int> 4, 7, 6, 19, 15
$ R2     <dbl> 0.240, 0.455, 0.500, 0.327, 0.117
```

Las principales variables de interés son:

- `R2`: coeficiente de correlación.
- `n`: tamaño muestral en cada estudio.
- `study`: identificador del estudio.

Ajustamos el modelo de meta-análisis para correlaciones aplicando la transformación z de Fisher:

```
# Ajuste del modelo
mod_cor <- metacor(
  cor = R2,          # Coeficiente de correlación
  n = n,             # Tamaño de la muestra
  studlab = study,   # Identificador del estudio
  data = datos_cor,  # Conjunto de datos
  sm = "ZCOR",        # Transformación z de Fisher
  common = TRUE,      # Modelo de efectos fijos
  random = TRUE       # Modelo de efectos aleatorios
)

# Resumen del modelo ajustado
mod_cor
```

Number of studies: $k = 5$

Number of observations: $n = 1247$

	COR	95%-CI	z	p-value
Common effect model	0.3195	[0.2685; 0.3687]	11.62	< 0.0001
Random effects model	0.3320	[0.1903; 0.4602]	4.44	< 0.0001

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

$\tau^2 = 0.0259$ [0.0064; 0.2528]; $\tau = 0.1608$ [0.0800; 0.5028]

$I^2 = 84.9\%$ [66.3%; 93.2%]; $H = 2.57$ [1.72; 3.84]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
26.44	4	< 0.0001

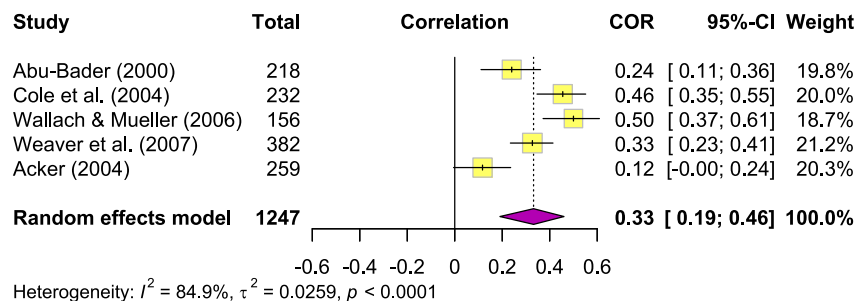
Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Calculation of I^2 based on Q
- Fisher's z transformation of correlations

Los resultados muestran una correlación positiva significativa entre condiciones laborales y salud mental ($p < 0,001$). Sin embargo, la heterogeneidad es alta ($I^2 = 84,9\%$), lo que sugiere que existen diferencias importantes entre los estudios incluidos.

Generamos el forest plot para visualizar los resultados:

```
forest(
  mod_cor,
  common = FALSE,           # Omite modelo de efectos fijos
  col.diamond.random = pal[1], # Magenta
  col.square = pal[3]       # Amarillo
)
```

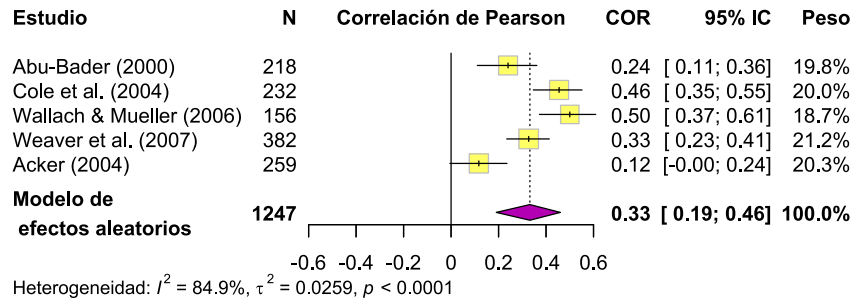


Si queremos personalizar los nombres de las etiquetas para que aparezcan en español, podemos modificar algunos de los siguientes argumentos:

- `smlab`: etiqueta del estimador de efecto.
- `leftlabs`: etiquetas del panel izquierdo.
- `rightlabs`: etiquetas del panel derecho.
- `hetlab`: etiqueta para la heterogeneidad.
- `text.common`: etiqueta del modelo de efectos fijos.
- `text.random`: etiqueta del modelo de efectos aleatorios.

Aplicamos las modificaciones al gráfico anterior:

```
forest(
  mod_cor,
  common = FALSE,           # Omite modelo de efectos fijos
  col.diamond.random = pal[1], # Magenta
  col.square = pal[3],      # Amarillo
  smlab = "Correlación de Pearson",
  leftlabs = c("Estudio", "N"),
  rightlabs = c("COR", "95% IC", "Peso"),
  hetlab = "Heterogeneidad: ",
  text.random = "Modelo de \n efectos aleatorios"
)
```



Prevalencia

La prevalencia representa la proporción de individuos con un evento de interés dentro de una población:

$$p = \frac{k}{n}$$

donde:

- k es el número de individuos con la condición/evento.

- n es el tamaño total de la población o muestra.

Dado que las proporciones pueden estar cercanas a los valores extremos (0 o 1), su distribución es asimétrica, lo que afecta el cálculo del error estándar. Para corregir este problema, se aplica una transformación **logit** a los datos.

La función `metaprop()` permite ajustar modelos para prevalencias e incorpora automáticamente esta transformación con el argumento `sm = "PLOGIT"`.

Para ejemplificar, usaremos la base de datos `dat.crisafulli2020`, que contiene 26 estudios sobre la prevalencia de la distrofia muscular de Duchenne en recién nacidos:

```
# Cargar datos
datos_prev <- dat.crisafulli2020

# Explorar datos
glimpse(datos_prev)
```

```
Rows: 26
Columns: 7
$ study <chr> "Brooks (1977)", "Danieli (1977)", "Takeshita (1977)", "Drummo...
$ pubyear <int> 1977, 1977, 1977, 1979, 1980, 1980, 1981, 1982, 1983, 1983, 19...
$ country <fct> UK, IT, JP, NZ, AU, IT, IT, CA, FR, IT, DE, IT, JP, CA, NO, IT...
$ from <int> 1953, 1952, 1956, NA, 1960, 1952, 1955, 1950, 1978, 1969, 1977...
$ to <int> 1968, 1972, 1970, NA, 1971, 1972, 1974, 1979, 1978, 1980, 1984...
$ cases <int> 47, 66, 19, 2, 99, 105, 73, 110, 12, 156, 48, 76, 50, 5, 16, 2...
$ total <int> 177413, 234396, 91157, 10000, 532302, 371698, 301283, 420374, ...
```

Las principales variables de interés son:

- `cases`: individuos con el evento.
- `total`: tamaño muestral.
- `study`: identificador de estudio .

Ajustamos el modelo de meta-análisis para proporciones aplicando la transformación logit:

```
# Ajuste del modelo
mod_prev <- metaprop(
  event = cases,      # Casos observados
  n = total,          # Tamaño de la muestra
  studlab = study,    # Identificador del estudio
  data = datos_prev,  # Conjunto de datos
  sm = "PLOGIT",      # Transformación logit
  common = TRUE,      # Modelo de efectos fijos
  random = TRUE,      # Modelo de efectos aleatorios
  backtransf = TRUE,  # Convertir resultados a proporciones
  pscale = 100        # Expresar prevalencias como porcentaje
```

```
)

# Resumen del modelo ajustado
mod_prev
```

```
Number of studies: k = 26
Number of observations: o = 6831388
Number of events: e = 1545

              events          95%-CI
Common effect model 0.0226 [0.0215; 0.0238]
Random effects model 0.0222 [0.0206; 0.0240]

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
tau^2 = 0.0126; tau = 0.1121; I^2 = 33.2% [0.0%; 58.6%]; H = 1.22 [1.00; 1.55]

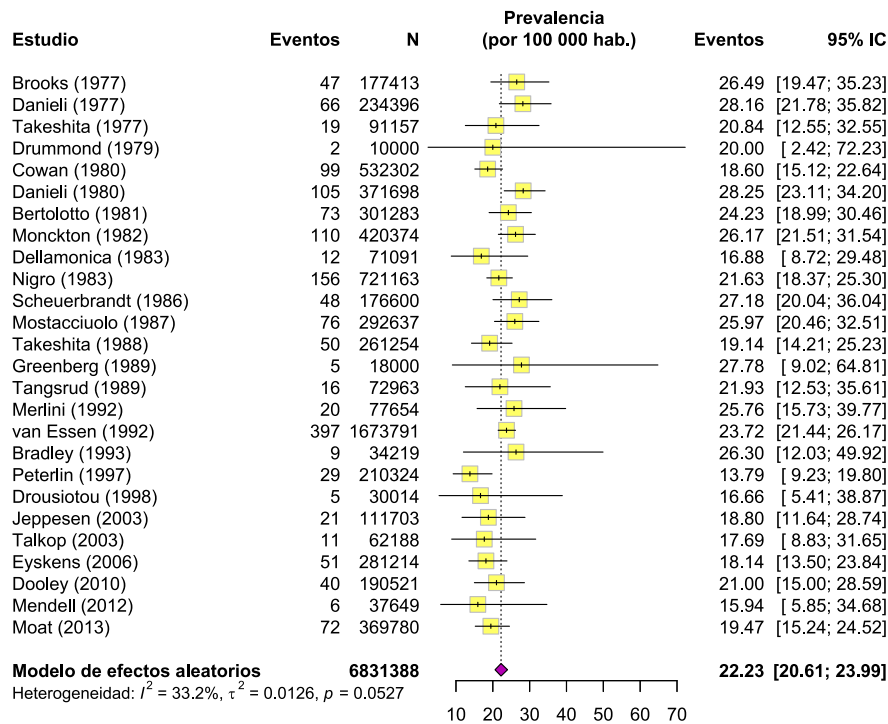
Test of heterogeneity:
      Q d.f. p-value
Wald 37.41  25  0.0527
LRT  39.01  25  0.0368

Details of meta-analysis methods:
- Random intercept logistic regression model
- Maximum-likelihood estimator for tau^2
- Calculation of I^2 based on Q
- Logit transformation
- Events per 100 observations
```

Como la prevalencia del evento es muy baja, vamos a expresarla en **casos por 100 000 habitantes** modificando el argumento `pscale` en el forest plot. Además, la heterogeneidad estadística es moderada ($I^2 = 33,2\%$), por lo que se puede omitir del gráfico el modelo de efectos fijos.

Generamos el forest plot para visualizar los resultados:

```
forest(
  mod_prev,
  col.diamond = pal[1], # Magenta
  col.square = pal[3],  # Amarillo
  common = FALSE,       # Omite modelo de efectos fijos
  pscale = 100000,      # Escala a casos/100 000 habitantes
  smlab = "Prevalencia \n (por 100 000 hab.)",
  leftlabs = c("Estudio", "Eventos", "N"),
  rightlabs = c("Eventos", "95% IC"),
  hetlab = "Heterogeneidad: ",
  text.random = "Modelo de efectos aleatorios"
)
```



Tasa de incidencia

La tasa de incidencia o *incidence rate* (IR) se utiliza para eventos que ocurren a lo largo del tiempo y se define como:

$$IR = \frac{k}{T}$$

donde:

- k es el número de eventos observados.
- T es la suma del tiempo-persona en riesgo en cada estudio.

Dado que las tasas de incidencia pueden ser pequeñas y asimétricas, se recomienda aplicar una **transformación logarítmica** a los datos para estabilizar su varianza.

La función `metarate()` ajusta modelos de meta-análisis para tasas de incidencia, aplicando esta transformación (`sm = "IRLN"`).

Como ejemplo, usamos la base `dat.nielweise2008`, que contiene 9 estudios sobre la incidencia de infecciones sanguíneas asociadas al uso de catéteres:

```
# Cargar datos
datos_inc <- dat.nielweise2008
```



```
# Explorar datos
glimpse(datos_inc)
```

```
Rows: 9
Columns: 7
$ study    <int> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
$ authors  <chr> "Bong et al.", "Ciresi et al.", "Hanna et al.", "Harter et al..."
$ year     <int> 2003, 1996, 2004, 2002, 2001, 2005, 1997, 2005, 1996
$ x1i      <int> 7, 8, 3, 6, 1, 1, 17, 3, 2
$ t1i      <int> 1344, 1600, 12012, 1536, 370, 729, 6760, 1107, 320
$ x2i      <int> 11, 8, 14, 10, 1, 8, 15, 7, 3
$ t2i      <int> 1988, 1461, 10962, 1503, 483, 913, 6840, 1015, 440
```

Las principales variables de interés son:

- x2i: casos observados.
- t2i: años-persona.
- authors: identificador de estudio.

Ajustamos el modelo de meta-análisis para tasas de incidencia aplicando la transformación logarítmica:

```
# Ajuste del modelo
mod_inc <- metarate(
  event = x2i,          # Casos observados
  time = t2i,           # Tiempo-persona en riesgo
  studlab = authors,    # Identificador del estudio
  data = datos_inc,     # Conjunto de datos
  sm = "IRLN",          # Transformación logarítmica
  common = TRUE,        # Modelo de efectos fijos
  random = TRUE,        # Modelo de efectos aleatorios
)

# Resumen del modelo ajustado
mod_inc
```

```
Number of studies: k = 9
Number of events: e = 77
```

	rate	95%-CI
Common effect model	0.0039	[0.0031; 0.0048]
Random effects model	0.0043	[0.0027; 0.0070]

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

```
tau^2 = 0.3699 [0.0940; 1.5145]; tau = 0.6082 [0.3065; 1.2307]
I^2 = 78.0% [58.4%; 88.4%]; H = 2.13 [1.55; 2.93]
```

Test of heterogeneity:

```
Q d.f. p-value
36.38 8 < 0.0001
```

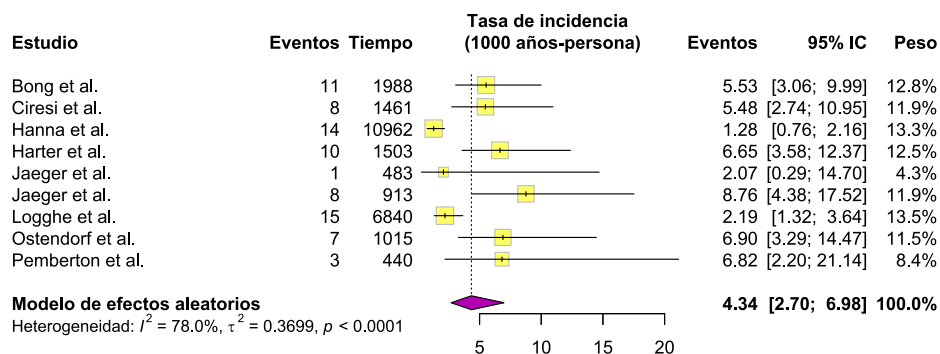
Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Calculation of I^2 based on Q
- Log transformation

Como la tasa de incidencia del evento es muy baja, vamos a expresarla en **casos por 1000 años-persona** modificando el argumento `pscale` en el forest plot. Además, la heterogeneidad estadística es alta ($I^2 = 78\%$), por lo que se puede omitir del gráfico el modelo de efectos fijos.

Generamos el forest plot para visualizar los resultados:

```
forest(
  mod_inc,
  col.diamond = pal[1], # Magenta
  col.square = pal[3], # Amarillo
  common = FALSE,      # Omite modelo de efectos fijos
  pscale = 1000,        # Escala a casos/1000 años-persona
  smlab = "Tasa de incidencia \n (1000 años-persona)",
  leftlabs = c("Estudio", "Eventos", "Tiempo"),
  rightlabs = c("Eventos", "95% IC", "Peso"),
  hetlab = "Heterogeneidad: ",
  text.random = "Modelo de efectos aleatorios"
)
```



Meta-análisis en estudios analíticos

Dentro de los estudios analíticos (observacionales y/o experimentales), los estimadores de efecto más comunes son la **diferencia de medias**, el **odds-ratio** (OR), el **riesgo relativo** (RR) y la **razón de tasas de incidencia** (IRR). A continuación, presentamos ejemplos prácticos de ajuste de modelos para cada uno de ellos.

Diferencia de medias

La diferencia de medias entre dos grupos de exposición se define como:

$$MD = \bar{x}_e - \bar{x}_c$$

donde:

- \bar{x}_e es la media muestral del grupo expuesto o tratado.
- \bar{x}_c es la media muestral del grupo no expuesto o control.

El cálculo de la diferencia de medias requiere que todas las mediciones se hayan tomado en la misma escala. Para los modelos de meta-análisis, se utiliza la **diferencia de medias estandarizada**, que elimina la dependencia de las unidades de medición al ponderar por el desvío estándar.

La función `metacont()` ajusta modelos de meta-análisis para diferencias de medias estandarizadas con el argumento `sm = "SMD"`.

Como ejemplo, utilizaremos la base de datos `dat.furukawa2003`, que contiene resultados de 17 estudios sobre la efectividad de la dosis de antidepresivos tricíclicos en casos de depresión severa.

Comenzamos cargando los datos y explorando su estructura:

```
# Cargar datos
datos_md <- dat.furukawa2003

# Explorar datos
glimpse(datos_md)
```

```
Rows: 17
Columns: 7
$ author <chr> "Blashki(75&150)", "Hormazabal(86)", "Jacobson(75-100)", "Jenki...
$ Ne      <int> 13, 17, 10, 7, 73, 26, 17, 11, 105, 22, 13, 29, 13, 78, 23, 11,...
$ Me      <dbl> 6.40, 11.00, 17.50, 12.30, 15.70, 8.50, 25.50, 6.20, -8.10, 13.00,...
$ Se      <dbl> 5.40, 8.20, 8.80, 9.90, 10.60, 11.00, 24.00, 7.60, 3.90, 2.30, ...
$ Nc      <int> 18, 16, 6, 7, 73, 28, 10, 10, 46, 19, 15, 39, 13, 71, 23, 11, 18
$ Mc      <dbl> 11.40, 19.00, 23.00, 20.00, 18.70, 14.50, 53.20, 10.00, -8.50, ...
$ Sc      <dbl> 9.60, 8.20, 8.80, 10.50, 10.60, 11.00, 11.20, 7.60, 5.20, 1.30,...
```

Las principales variables de interés son:

- Me: media muestral en grupo expuesto/tratamiento.

- Se: desvío estándar de la media en grupo expuesto/tratamiento.
- Ne: tamaño muestral en grupo expuesto/tratamiento.
- Mc: media muestral en grupo no expuesto/control.
- Sc: desvío estándar de la media en grupo no expuesto/control.
- Nc: tamaño muestral en grupo no expuesto/control.
- author: identificador de estudio.

Ajustamos el modelo de meta-análisis para diferencia de medias estandarizada:

```
# Ajuste del modelo
mod_md <- metacont(
  n.e = Ne,      # Tamaño muestral grupo expuesto
  mean.e = Me,   # Media en grupo expuesto
  sd.e = Se,     # Desvío estándar en grupo expuesto
  n.c = Nc,      # Tamaño muestral grupo control
  mean.c = Mc,   # Media en grupo control
  sd.c = Sc,     # Desvío estándar en grupo control
  studlab = author, # Identificador del estudio
  data = datos_md, # Conjunto de datos
  sm = "SMD",    # Diferencia de medias estandarizada
  common = TRUE,  # Modelo de efectos fijos
  random = TRUE,  # Modelo de efectos aleatorios
)

# Resumen del modelo ajustado
mod_md
```

Number of studies: k = 17

Number of observations: o = 902 (o.e = 479, o.c = 423)

	SMD	95%-CI	z	p-value
Common effect model	-0.3918 [-0.5286; -0.2551]	-5.62	< 0.0001	
Random effects model	-0.6056 [-0.9326; -0.2787]	-3.63	0.0003	

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

$\tau^2 = 0.3415$ [0.1422; 1.1791]; $\tau = 0.5844$ [0.3771; 1.0859]

$I^2 = 72.6\%$ [55.5%; 83.1%]; $H = 1.91$ [1.50; 2.43]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
58.38	16	< 0.0001

Details of meta-analysis methods:

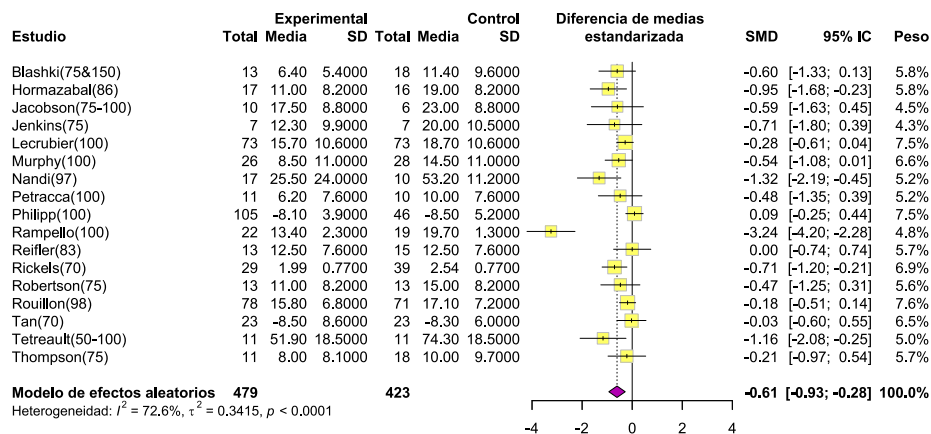
- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

- Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Calculation of I^2 based on Q
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference; using exact formulae)

La diferencia de medias estandarizada entre el grupo tratado y el grupo control es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y presenta alta heterogeneidad ($I^2 = 73,8\%$), por lo que puede descartarse el modelo de efectos fijos.

Generamos el forest plot para visualizar los resultados:

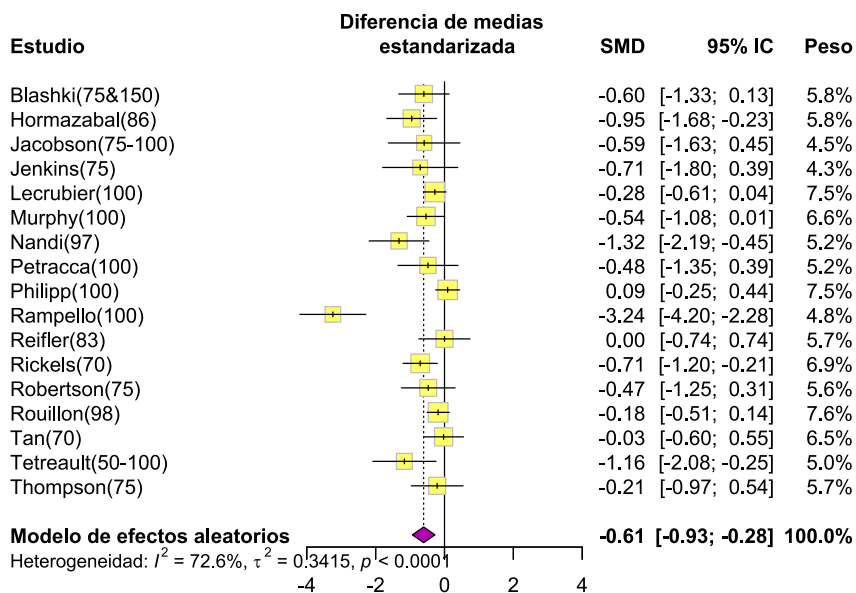
```
forest(
  mod_md,
  common = FALSE,          # Omite modelo de efectos fijos
  col.diamond = pal[1],    # Magenta
  col.square = pal[3],     # Amarillo claro
  smlab = "Diferencia de medias \n estandarizada",
  leftlabs = c("Estudio",
               rep(c("Total", "Media", "SD"),2)),
  rightlabs = c("SMD", "95% IC", "Peso"),
  hetlab = "Heterogeneidad: ",
  text.random = "Modelo de efectos aleatorios"
)
```



Para mejorar la visualización, podríamos omitir algunas columnas del panel izquierdo usando el argumento `leftcols`:

```
forest(
  mod_md,
  common = FALSE,          # Omite modelo de efectos fijos
  col.diamond = pal[1],    # Magenta
  leftcols = 1,            # Solo el estudio
```

```
col.square = pal[3], # Amarillo claro
leftcols = "studlab", # Controla columnas panel izquierdo
smlab = "Diferencia de medias \n estandarizada",
leftlabs = "Estudio",
rightlabs = c("SMD", "95% IC", "Peso"),
hetlab = "Heterogeneidad: ",
text.random = "Modelo de efectos aleatorios"
)
```



Odds-ratio

El *odds ratio* (OR) o razón de productos cruzados se define como el cociente entre los *odds* del evento en el grupo expuesto/tratamiento y en el grupo no expuesto/control:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

donde:

- a es el número de eventos en el grupo expuesto/tratamiento.
- b es el número de individuos sin el evento en el grupo expuesto/tratamiento.
- c es el número de eventos en el grupo no expuesto/control.
- d es el número de individuos sin el evento en el grupo no expuesto/control.

El OR solo puede tomar valores positivos ($0 - \infty$), donde:

- $OR = 1$ indica ausencia de efecto.
- $OR > 1$ sugiere un aumento en la probabilidad de ocurrencia del evento en el grupo expuesto.
- $OR < 1$ sugiere un posible efecto protector de la exposición o tratamiento.

Dado que el OR sigue una distribución asimétrica, su análisis estadístico puede ser complejo. Para estabilizar la varianza y aproximar una distribución normal, se aplica una **transformación logarítmica**.

La función `metabin()` ajusta modelos de meta-análisis para OR e incorpora automáticamente esta transformación mediante el argumento `sm = "OR"`. Además, incluye una corrección de continuidad para manejar estudios con valores de eventos iguales a cero.

El siguiente ejemplo utiliza la base de datos `dat.collins1985b`, que contiene información de 9 estudios sobre el efecto de los diuréticos en la prevención de preeclampsia.

Comenzamos cargando los datos y explorando su estructura:

```
# Carga datos
datos_or <- dat.collins1985b

# Explorar datos
glimpse(datos_or)
```

```
Rows: 9
Columns: 16
$ id      <int> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
$ author  <chr> "Weseley & Douglas", "Flowers et al.", "Menzies", "Fallis et a...
$ year    <int> 1962, 1962, 1964, 1964, 1964, 1965, 1966, 1971, 1975
$ pre.nti <int> 131, 385, 57, 38, 1011, 1370, 506, 108, 153
$ pre.nci <int> 136, 134, 48, 40, 760, 1336, 524, 103, 102
$ pre.xti <int> 14, 21, 14, 6, 12, 138, 15, 6, 65
$ pre.xci <int> 14, 17, 24, 18, 35, 175, 20, 2, 40
$ oedema  <int> 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0
$ fup.nti <int> 131, 335, 57, 34, 1011, 1370, 506, 108, 153
$ fup.nci <int> 136, 110, 48, 40, 760, 1336, 524, 103, 102
$ ped.xti <int> 1, 6, 3, 1, 14, 24, 14, 0, 0
$ ped.xci <int> 4, 3, 2, 3, 13, 19, 16, 0, 0
$ stb.xti <int> 1, 3, 1, 0, 6, NA, 6, 0, 0
$ stb.xci <int> 2, 2, 1, 1, 5, NA, 9, 0, 0
$ ned.xti <int> 0, 3, 2, 1, 8, NA, 8, 0, 0
$ ned.xci <int> 2, 1, 1, 2, 8, NA, 7, 0, 0
```

Las principales variables de interés son:

- `pre.xti`: número de eventos en el grupo expuesto/tratamiento.

- pre.nti: tamaño muestral en el grupo expuesto/tratamiento.
- pre.xci: número de eventos en el grupo no expuesto/control.
- pre.nti: tamaño muestral en el grupo no expuesto/control.
- author: identificador del estudio.

```
# Ajusta modelo
mod_or <- metabin(
  event.e = pre.xti, # Eventos en el grupo expuesto/tratamiento
  n.e = pre.nti,     # Tamaño muestral en el grupo expuesto/tratamiento
  event.c = pre.xci, # Eventos en el grupo no expuesto/control
  n.c = pre.nci,     # Tamaño muestral en el grupo control
  studlab = author,  # Identificador único de cada estudio
  data = datos_or,   # Conjunto de datos
  sm = "OR",         # Odds-ratio
  common = TRUE,     # Modelo de efectos fijos
  random = TRUE      # Modelo de efectos aleatorios
)

# Resumen del modelo ajustado
mod_or
```

Number of studies: k = 9
 Number of observations: o = 6942 (o.e = 3759, o.c = 3183)
 Number of events: e = 636

	OR	95%-CI	z	p-value
Common effect model	0.6677	[0.5620; 0.7932]	-4.60	< 0.0001
Random effects model	0.5956	[0.3843; 0.9233]	-2.32	0.0205

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
 $\tau^2 = 0.3008$ [0.0723; 2.2027]; $\tau = 0.5484$ [0.2689; 1.4842]
 $I^2 = 70.7\%$ [41.8%; 85.2%]; $H = 1.85$ [1.31; 2.60]

Test of heterogeneity:
 Q d.f. p-value
 27.26 8 0.0006

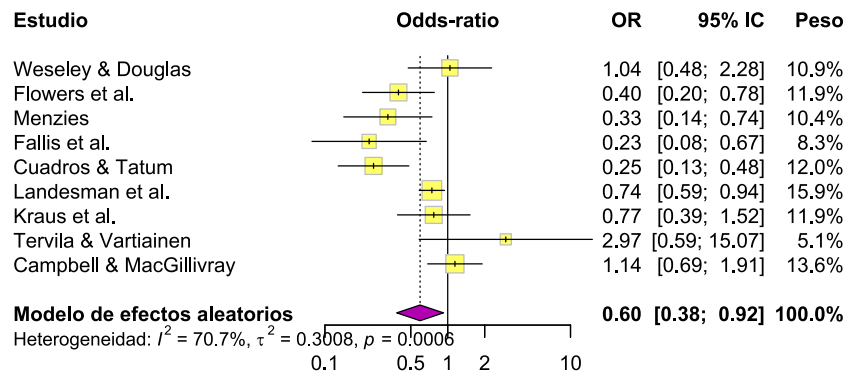
Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Calculation of I^2 based on Q

El OR combinado sugiere que el uso de diuréticos reduce las probabilidades de preeclampsia en comparación con el grupo control ($p = 0,021$). La heterogeneidad estadística es alta ($I^2 = 70,7\%$). Debido a esta heterogeneidad, el modelo de efectos aleatorios es el más apropiado.

Generamos el forest plot para visualizar los resultados:

```
forest(
  mod_or,
  common = FALSE,      # Omite modelo de efectos fijos
  col.diamond = pal[1], # Magenta
  col.square = pal[3],  # Amarillo claro
  leftcols = "studlab", # Columnas panel izquierdo
  smlab = "Odds-ratio",
  leftlabs = "Estudio",
  rightlabs = c("OR", "95% IC", "Peso"),
  hetlab = "Heterogeneidad: ",
  text.random = "Modelo de efectos aleatorios"
)
```



Riesgo relativo

El riesgo relativo (RR) o *risk ratio* mide la razón entre las probabilidades de desarrollar un evento en el grupo expuesto y en el grupo control:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

donde:

- a es el número de eventos en el grupo expuesto/tratamiento.
- b es el número de individuos sin el evento en el grupo expuesto/tratamiento.
- c es el número de eventos en el grupo no expuesto/control.

- d es el número de individuos sin el evento en el grupo no expuesto/control.

Al igual que el OR, el **RR** es una medida asimétrica y solo toma valores positivos ($0 - \infty$). Para estabilizar la varianza y mejorar la interpretación estadística, se usa una **transformación logarítmica**, lo que permite modelar el RR en un intervalo simétrico y facilita la comparación entre estudios.

La función `metabin()` permite calcular el RR mediante el argumento `sm = "RR"`, que aplica automáticamente la transformación logarítmica. Debido a la similitud en el cálculo con el OR, omitiremos el ejemplo para esta medida de asociación.

Razón de tasas de incidencia

La razón de tasas de incidencia (*incidence rate ratio*, IRR) compara la frecuencia de eventos en dos grupos considerando el tiempo-persona de exposición:

$$IRR = \frac{IR_e}{IR_c}$$

donde:

- IR_e es la tasa de incidencia en el grupo expuesto/tratamiento.
- IR_c es la tasa de incidencia en el grupo no expuesto/control.

Al igual que para la tasa de incidencia, se recomienda realizar la **transformación logarítmica** de los datos para aproximarlos a una distribución normal.

En `meta`, la función `metainc()` ajusta modelos de IRR con `sm = "IRR"`, aplicando automáticamente la transformación logarítmica.

A modo de ejemplo, volveremos a usar la base `datos_inc`, esta vez comparando entre grupo de exposición y control.

Las principales variables de interés para este caso son:

- `x1i`: casos observados en grupo expuesto/tratamiento.
- `t1i`: años-persona en grupo expuesto/tratamiento.
- `x2i`: casos observados en grupo no expuesto/control.
- `t2i`: años-persona en grupo no expuesto/control.
- `authors`: identificador de estudio.

Ajustamos el modelo de meta-análisis para IRR aplicando la transformación logarítmica:

```
# Ajusta modelo
mod_irr <- metainc(
  event.e = x1i,      # Casos en grupo expuesto
  time.e = t1i,       # Tiempo-persona en grupo expuesto
  event.c = x2i,      # Casos en grupo control
```

```

time.c = t2i,          # Tiempo-persona en grupo control
studlab = authors,     # Identificador único de cada estudio
data = datos_inc,      # Conjunto de datos
sm = "IRR",            # Razón de tasas de incidencia
common = TRUE,         # Modelo de efectos fijos
random = TRUE,         # Modelo de efectos aleatorios
)

# Resumen del modelo ajustado
mod_irr

```

```

Number of studies: k = 9
Number of events: e = 125

```

	IRR	95%-CI	z	p-value
Common effect model	0.6602	[0.4608; 0.9459]	-2.26	0.0236
Random effects model	0.6728	[0.4314; 1.0494]	-1.75	0.0806

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

```

tau^2 = 0.0936 [0.0000; 1.4845]; tau = 0.3060 [0.0000; 1.2184]
I^2 = 17.5% [0.0%; 59.5%]; H = 1.10 [1.00; 1.57]

```

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
9.70	8	0.2869

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Calculation of I^2 based on Q

Los resultados del modelo muestran que existe una disminución en el riesgo del evento en el grupo tratado que es significativa en el modelo de efectos fijos ($p = 0,24$), pero no en el de efectos aleatorios ($p = 0,81$), con baja heterogeneidad estadística ($I^2 = 17,5\%$).

Generamos el forest plot para visualizar los resultados, usando los argumentos `col.diamond.random` y `col.diamond.common` para mostrar en diferentes colores los estimadores globales del modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios:

```

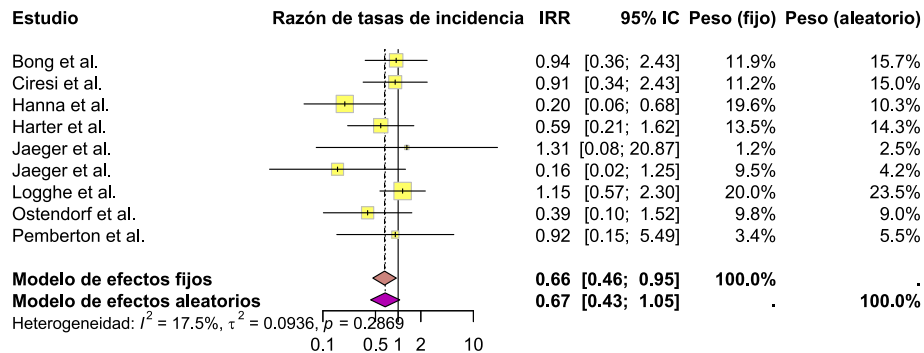
forest(
  mod_irr,
  col.diamond.random = pal[1], # Magenta
  col.diamond.common = pal[2], # Rosa
  col.square = pal[3],        # Amarillo claro
)

```

```

leftcols = "studlab",          # Columnas panel izquierdo
smlab = "Razón de tasas de incidencia",
leftlabs = "Estudio",
rightlabs = c("IRR", "95% IC", "Peso (fijo)", "Peso (aleatorio)"),
hetlab = "Heterogeneidad: ",
text.random = "Modelo de efectos aleatorios",
text.common = "Modelo de efectos fijos"
)

```



Nota

- Debido a la extensión del curso, nos enfocaremos exclusivamente en la implementación en R de los modelos para cada medida de asociación. Quienes deseen profundizar en el desarrollo matemático de estos modelos pueden consultar los capítulos 3 y 4.2 de M. Harrer, P. Cuijpers, T. A. Furukawa, and D. D. Ebert [3].
- Actualmente, el paquete meta no incluye funciones específicas para modelar el tiempo hasta el evento (*hazard ratio*, HR). Sin embargo, si los estudios reportan el log-HR y su error estándar, es posible utilizar la función `metagen()` con el argumento `sm = "HR"` para obtener una estimación combinada del efecto. Para una explicación detallada del proceso, pueden consultar el capítulo 2.6.1 de G. Schwarzer, J. R. Carpenter, and G. Rücker [4].

Referencias

Bibliography

- [1] H. Wickham *et al.*, "Welcome to the {tidyverse}," vol. 4, p. 1686–1687, 2019, doi: 10.21105/joss.01686.
- [2] T. L. Pedersen and F. Cramer, "scico: Colour Palettes Based on the Scientific Colour-Maps," 2023, [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/package=scico>

- [3] M. Harrer, P. Cuijpers, T. A. Furukawa, and D. D. Ebert, *Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide*. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press, 2021. [Online]. Available: <https://www.routledge.com/Doing-Meta-Analysis-with-R-A-Hands-On-Guide/Harrer-Cuijpers-Furukawa-Ebert/p/book/9780367610074>
- [4] G. Schwarzer, J. R. Carpenter, and G. Rücker, *Meta-Analysis with R*. Springer, 2015. doi: 10.1007/978-3-319-21416-0_5.