ESTABLECIENDO CRITERIOS EXTERNOS PARA LA ACTUALIZACIÓN DE UN META-ANÁLISIS

Santiago Arranz-Orlandi [1] y Juan Botella [2]

[1] Universidad Complutense de Madrid | [2] Universidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

El crecimiento continuo de la base de estudios primarios puede provocar que **meta-análisis (MA) correctamente realizados se queden desactualizados**.

La pregunta sobre cuándo es justificable la publicación de una actualización de un MA suscita la idea de tener que establecer unos **criterios que permitan tomar la decisión de actualizarlo**.

La existencia de unos criterios externos a la significación estadística del MA puede **orientar al comité editorial de una revista** de cara a la publicación de actualizaciones de MAs.

Nuestro objetivo es desarrollar **dos criterios externos** independientes y complementarios, basados en el aumento de (*a*) la **potencia del contraste** y (*b*) la **precisión de la estimación del tamaño del efecto medio**, entendida como la amplitud del intervalo de confianza. También aspiramos a desarrollar un *script* de R que permita cómodamente la estimación de estudios adicionales necesarios para alcanzar dichos criterios establecidos a priori.

DESARROLLO DE LOS CRITERIOS

Potencia

La potencia de un contraste es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando esta es falsa. Viene determinada por el **nivel de significación** (α), el **tamaño del efecto (TE) paramétrico** alternativo para el que se desea conocer la potencia (θ_1) y el **error típico del estadístico** de contraste ($\hat{\sigma}$). Para un contraste unilateral derecho se calcula, tomando por $TE_{\bullet(c)}$ al menor tamaño del efecto combinado con el que el contraste de nulidad resultaría significativo, como (Hedges & Pigott, 2001):

$$pot = 1 - \Phi\left(\frac{TE_{\bullet(c)} - \theta_1}{\hat{\sigma}_{\theta_\bullet}}\right)$$

Si fijamos un valor de potencia a priori, podemos realizar una **estimación de estudios** necesarios para alcanzar dicho valor despejando, en primer lugar, el error típico de la fórmula anterior:

$$\hat{\sigma}_{\theta_\bullet} = \frac{\theta_1}{z_{1-\alpha} - z_\beta}$$

Donde $z_{1-\alpha}$ corresponde con el valor de la distribución normal estandarizada con una probabilidad acumulada igual $1 - \alpha$, y z_β corresponde al valor de la misma distribución con una probabilidad acumulada igual a la probabilidad de cometer un error tipo II ($\beta = 1 - pot$).

Amplitud

La estimación meta-analítica del tamaño del efecto combinado ofrece tanto una estimación puntual como un rango de valores plausibles donde se podría encontrar la media de TEs paramétricos. Este rango se conoce como **intervalo de confianza** y su amplitud es una medida de la precisión de la estimación. Si se asume una distribución asintótica normal, la amplitud puede expresarse como dos veces el error típico por el valor de la distribución normal tipificada correspondiente al percentil ($1 - \alpha / 2$):

$$a = 2 \cdot \left(\left|z_{1-\alpha/2}\right| \cdot \hat{\sigma}_\theta\right)$$

Si fijamos un valor de amplitud a priori, podemos realizar una **estimación de estudios** necesarios para alcanzar dicho valor despejando, en primer lugar, el error típico de la fórmula anterior:

$$\hat{\sigma}_{(k+j)} = \frac{a'}{2 \cdot \left|z_{1-\alpha/2}\right|}$$

Estimación de estudios

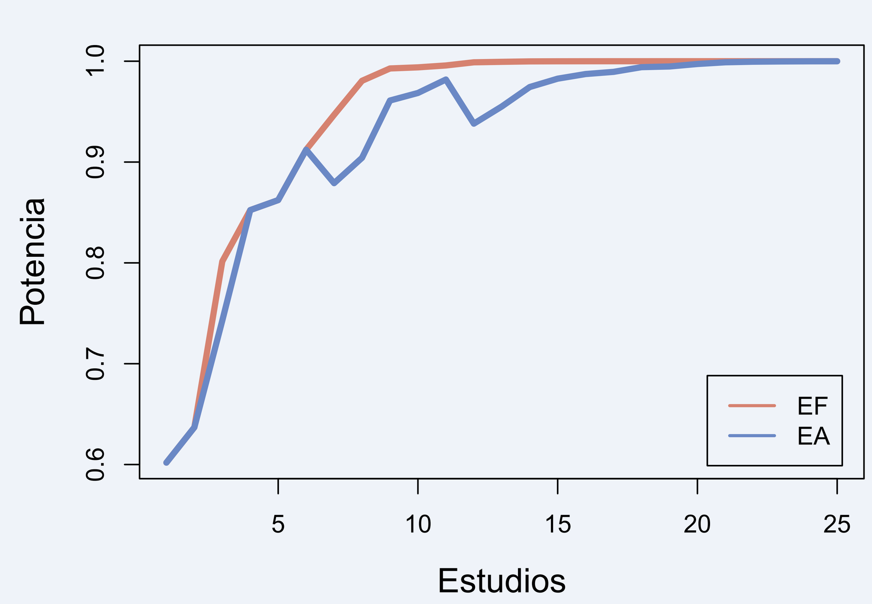
El cuadrado del error típico (varianza) es igual al inverso del sumatorio de los pesos, tanto los del meta-análisis original (k) como los de los estudios que se deben añadir (j): $W_{(k+j)} = 1 / \hat{\sigma}^2_{(k+j)}$. El **peso que hay que añadir para alcanzar la potencia o amplitud determinadas** a priori se obtiene como: $W_j = W_{(k+j)} - W_k$.

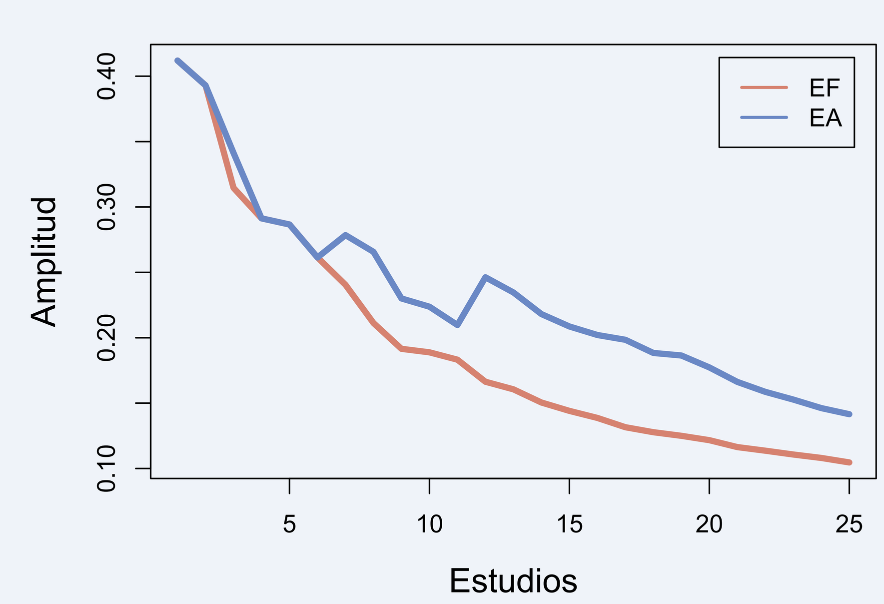
Este peso puede expresarse de varias formas. Nosotros vamos a hacerlo fundamentalmente como **varios estudios de tamaños similares** a los ya incluidos en el meta-análisis. Para calcular cuál sería un número razonable de estudios para alcanzar W_j se puede asumir que los tamaños de los estudios ya realizados representan bien a los estudios de ese campo y, por tanto, cabe esperar que los estudios futuros tengan un tamaño parecido. En resumen, se asume que **cada estudio a añadir tiene un peso equivalente al peso medio** ($\overline{w}$) de los estudios originales: $\overline{w} = W_k / k$. Por lo tanto, el número de estudios a añadir es aproximadamente: $j \approx W_j / \overline{w}$.

Modelos de efecto fijo y efectos aleatorios

Bajo un modelo de efecto fijo (todas las estimaciones son de un TE paramétrico único), la agregación de estudios a un meta-análisis siempre supondrá una reducción del error típico, ya que el peso del estudio tan solo depende de la varianza de muestreo: $w_i^{EF} = 1 / \hat{\sigma}^2_{m(i)}$ .Si se sigue un **modelo de efectos aleatorios** (cada estimación lo es de un TE paramétrico dentro de una población de efectos), el peso de los estudios depende tanto de la varianza de muestreo como de la varianza interestudios (τ^2): $w_i^{EA} = 1 / \left(\hat{\sigma}^2_{m(i)} + \hat{\tau}^2\right)$. Esta varianza se estima a partir de la variabilidad de los estudios introducidos en el meta-análisis, por lo que su estimación podría variar si se introducen estudios con un TE y/o una varianza muy distinta a la del resto de estudios. **La re-estimación de la varianza interestudios puede implicar retrocesos en el aumento de potencia o en la reducción de amplitud**.

Simulación del aumento de la potencia y de la disminución de la amplitud al añadir estudios con unos datos que presentan una gran variabilidad





Para nuestros cálculos, asumimos que los datos de los meta-análisis originales son una muestra representativa de la población de estudios, por lo que la estimación de τ^2 debería ser confiable. Además, con nuestro procedimiento de estimación se asume que los estudios a añadir son similares a los ya incluidos en el meta-análisis original, por lo que, **a la larga, la varianza interestudios debería ser estable**. Si re-estimásemos la τ^2 con cada estudio "similar" añadido, esta se reduciría drásticamente y de forma artificial, sesgando la estimación.

DISCUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS

Este desarrollo sirve como una primera aproximación al establecimiento de criterios externos que orienten la actualización de un meta-análisis. **El valor de los criterios debe estar orientado por el campo sustantivo** del meta-análisis.

Estos cálculos deberán extenderse al contraste de moderadoras, el cual suele presentar una potencia mucho menor (Valentine et al., 2010).

También debería investigarse la posible influencia que pueda tener la presencia de sesgo de publicación sobre la validez y el realismo de estos criterios.

Por último, sería conveniente seguir desarrollando el código de R, añadiendo más funcionalidades, como el cálculo del error típico mediante el método de Hartung y Knapp (2001), y ofrecerlo al público en forma de paquete.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hartung, J., & Knapp, G. (2001). A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Statistics in Medicine, 20*(24), 3875-3889. https://doi.org/10.1002/sim.1009

Hedges, L. V., & Pigott, T. D. (2001). The power of statistical tests in meta-analysis. *Psychological Methods, 6*(3), 203-217.

Valentine, J. C., Pigott, T. D., & Rothstein, H. R. (2010). How many studies do you need?: A primer on statistical power for meta-analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics, 35*(2), 215-247. https://doi.org/10.3102/1076998609346961