

# Metaanálisis: una valiosa técnica de investigación

Dr. Guillermo Carroli, Dr. Roberto Lede  
Centro Rosarino de Estudios Perinatales

Así como las prácticas médicas novedosas tienden a difundirse con rapidez, aun cuando falte la íntima comprensión de sus propiedades, lo mismo sucede con algunas técnicas de análisis epidemiológico. Tal es el caso del metaanálisis, al cual se hace referencia con frecuencia creciente, sin que todos aquellos que lo mencionan tengan una acabada comprensión de sus virtudes y deficiencias.

Es por esta razón que juzgamos interesante y oportuno repasar la definición, los fundamentos, los objetivos y los métodos de esta técnica de investigación, para contribuir a su difusión y adecuada interpretación.

## ¿QUÉ ES EL METAANÁLISIS?

El metaanálisis (MA) es la **síntesis formal, cualitativa y cuantitativa de diferentes investigaciones clínicas controladas aleatorizadas (ICCA) que poseen en común una misma intervención y un mismo punto final de resultado** y que se agrupan con la intención de sintetizar la evidencia científica con respecto a la dirección del efecto producido por la intervención en análisis.

## ¿CUÁLES SON SUS OBJETIVOS?

La ejecución del MA persigue los siguientes objetivos generales:

- Comprobar la hipótesis relacionada con el efecto (en particular, su dirección) de la intervención bajo análisis.
- Aumentar la precisión de los estimadores del efecto de intervención bajo análisis, en particular su magnitud.

Los siguientes son sus objetivos específicos:

- Evaluar la consistencia entre las ICCA de similares intervenciones inherentes al tema.

- Evaluar la consistencia entre ICCA de diferentes intervenciones realizadas con el mismo fin y generar un estimador del efecto de esos cuidados.
- Identificar con mayor precisión subgrupos de pacientes que tendrían mayor probabilidad de verse afectados por la intervención, ya sea en sentido favorable o desfavorable.

## ¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DEL METAANÁLISIS PARA EL CONOCIMIENTO MÉDICO?

El efecto de una ICCA tiende, por azar, a mostrar similar dirección que el obtenido en otra, aunque resulte improbable que sean de similar magnitud.

Para la constitución del conocimiento médico resulta beneficiosa la posibilidad de resumir en un análisis conjunto las evidencias presentadas por estudios independientes, para así reducir la probabilidad de que el azar conduzca a conclusiones erróneas.

Esto ocurre dado que **los efectos de las intervenciones suelen ser sólo moderados, que la probabilidad de apreciarlos equivocadamente es notoria.**

La gran mayoría de las intervenciones que hoy se prueban para el cuidado o restablecimiento de la salud poseen efectos menores al 50% de reducción de los daños o de incremento del beneficio. Lo habitual es que, como máximo, se hallen en el orden del 30 al 15%, por lo que la apreciación de sus efectos debe ser meticulosamente analizada y cautelosamente expuesta. Todas aquellas situaciones capaces de originar sesgos en la estimación de los efectos pueden llegar a tener capacidad como para inducir a severos errores en la apreciación, ya que con efectos de escasa magnitud, éstos fácilmente pueden pasar inadvertidos o ser artificialmente magnificados.

Al igual que lo que podría ocurrir en una ICCA, **las conclusiones del MA están expuestas a contener errores originados, principalmente, en sesgos de selección y por azar.**

El **sesgo de selección** surgirá al incluir en el MA sólo algunas de las ICCA efectuadas, como consecuencia de no haber llevado a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica o haberla limitado tendenciosamente. También puede originarse en que no todas las ICCA se publican, sobre todo las que no han arrojado resultados llamativos o porque los mismos contradicen las tendencias de moda. Son responsables de esto tanto los autores, que no los envían a publicar, como los editores, que suelen rechazarlos (**sesgo de “publicación”**).

Se entiende por **error por azar** al que produce que el efecto informado de una intervención resulte distinto del real dada una insuficiencia en la cantidad de pacientes involucrados en los análisis.

Si no se incluyen todas las ICCA, se está en una situación más propicia para que esto ocurra.

Al ser el MA un estudio retrospectivo, conlleva todos los problemas que éstos poseen, ya que en conocimiento de los resultados es fácil introducir sesgos.

Si la disponibilidad de publicaciones con respecto al tema sobre el que se desea construir un MA es reducida, se pueden llegar a incluir poblaciones disímiles y, en ocasiones, intervenciones diferentes (en sus procedimientos, dosis, intención, etc.), resultando de ello severas críticas al método. Sin embargo, en su defensa se puede argumentar que lo que más interesa es conocer la dirección de los efectos y no su magnitud. Es poco probable que la dirección se altere por la aplicación de la intervención en diferentes poblaciones o por algunas condiciones de la intervención misma.

*El MA tiene la propiedad de extraer del conjunto de estudios algunas tendencias que, en ocasiones, no han podido revelarse por separado.*

## ETAPAS DE LA CONSTRUCCIÓN DEL METAANÁLISIS

El MA es un proceso de investigación equivalente al que se lleva a cabo con pa-

cientes y por ello exige la mayor dedicación en su preparación.

Se debe redactar un protocolo de investigación similar al que se efectúa en cualquier estudio, estableciendo prospectivamente todos los ítem del proyecto. Ello destaca la necesidad de que sean conducidos con verdadero rigor científico, pues de lo contrario se convierten en una peligrosa arma capaz de distorsionar la evidencia científica.

Las siguientes son las etapas por cumplir para su elaboración:

- *Establecer la hipótesis*
- *Establecer los datos por considerar*
- *Establecer la metodología de búsqueda*
- *Establecer los criterios de elegibilidad*
- *Confeccionar la síntesis cualitativa*
- *Confeccionar la síntesis cuantitativa*
- *Elaborar las conclusiones y recomendaciones para el futuro de la investigación sobre el tema*

Describiremos a continuación en qué consiste cada etapa.

### Establecer la hipótesis

Obviamente, ésta será compatible con la del conjunto de las ICCA que se incluirán en el MA.

### Establecer los datos por considerar

- **Fuente:** aunque no es corriente, los datos publicados pueden contener algún error, por lo que es conveniente confirmarlos mediante correspondencia dirigida a los autores.
- **Puntos finales:** son los criterios con los cuales se medirán los resultados de las intervenciones. Primordialmente, los MA apuntarán a considerar puntos finales “duros”, es decir aquellos que no son susceptibles de subjetividad por parte de los evaluadores. Un punto final clásico es: muerte. Sólo después de haberlos considerado, se tomarán en cuenta puntos finales “blandos” (los pasibles de mayor subjetividad). Ejemplo de ellos son: dolor y satisfacción.
- **Participantes:** para reducir los sesgos se deben incluir todos los pacientes que han sido aleatorizados, sin importar si recibieron o no la intervención asignada.

## Establecer la metodología de búsqueda

Se deberá **puntualizar qué requisitos se le exigirán a una ICCA para ser incluida en el MA**. Sería deseable que la ICCA sea analizada en desconocimiento de los resultados obtenidos desde la sección de material y métodos de la misma. Esto conduce a la síntesis cualitativa de las ICCA que cumplen una serie determinada de condiciones que el investigador establece. Se debe efectuar una búsqueda sistemática y exhaustiva de toda la bibliografía a fin de evitar el sesgo de publicación, al cual ya hicimos mención, y el sesgo de referencia. Éste es el que se introduce por considerar solamente las publicaciones que figuran en los listados bibliográficos de los artículos publicados. Los allí citados tienden a perpetuarse en las bibliografías posteriores, introduciéndose así una influencia manifiesta en las conclusiones. La estrategia de búsqueda debe cumplimentar los siguientes pasos:

- **Investigación en un archivo sistemático de publicaciones médicas.** P. ej.: Medline, Index Medicus, etc. Deben elegirse meticulosamente los descriptores (palabras claves) para que el pedido bibliográfico resulte acertado.
- **Revisar bases de datos focalizados.** P. ej.: Oxford Data Base of Perinatal Trials.
- **Búsqueda manual sistemática en publicaciones.** Deben revisarse las publicaciones de la especialidad y las de medicina general.
- **Descubrimiento informal en conversaciones, conferencias, etc.**

## Establecer los criterios de elegibilidad

Tal como se efectuaría al planear una ICCA, el investigador debe establecer de antemano las características y exigirá que éstas se cumplan para ser incluidas en su MA.

**Los requisitos primordiales que un MA debe exigir de una ICCA se refieren a:**

- **Control de sesgo en la asignación.** Deberán tener aclarado cuál ha sido el método empleado. Hay métodos con diferente grado de confiabilidad y el investigador podrá decidir qué mínimo

reclama a un estudio para calificar para su inclusión. También puede intentar una escala de valores en los cuales calificará el método aplicado, decidiendo sólo la incorporación de aquellas ICCA que alcancen una determinada calificación. Por ejemplo:

- Asignación telefónica y droga precodificada.
- Sobre cerrado.
- Alternativo, par, impar.

Frecuentemente se observa que la única referencia al respecto es que la asignación ha sido aleatorizada, sin aclarar el método utilizado. Esta falencia tiene potencial como para sugerir la exclusión del estudio.

- **Control del sesgo en la evaluación de la variable dependiente.** Al igual que en el ítem anterior, deben definirse las exigencias.

Un ejemplo de escala de calidad podría resultar el siguiente:

- Enmascaramiento completo. Punto final "duro".
- Enmascaramiento incompleto.
- Sin enmascaramiento. Punto final "blando".
- **Control de sesgo en el análisis de los resultados**
- Análisis de todos los participantes según asignación.
- Análisis habiendo poca pérdida de participantes.
- Otros tipos de análisis.

Todos estos criterios y aquellos otros que el investigador crea oportuno incluir serán el tamiz para la selección de las ICCA que integrarán el MA.

*Puede advertirse fácilmente que si no se procede con estricto rigor científico, es posible "fabricar" el resultado que se desea.*

Por ello destacamos que si bien el MA es una herramienta de gran valor para el progreso del conocimiento médico, tiene el potencial como para distorsionarlo. Sólo debe prestarse atención a MA que ofrezcan todas las garantías exigibles.

Por otro lado, es relevante destacar que como sucede en una ICCA en la cual el índice de reclutamiento de participantes se prevea muy lento, podrán reducirse las exigencias de elegibilidad si la disponibilidad de publicaciones con tamaños muestrales y metodología adecuada es reducida. Obviamente, las conclusiones alcanzadas serán tam-

bién de reducido valor. Hay temas que han sido poco tratados y en los que sólo existen ICCA de baja calidad, que “obligan” a su inclusión. Si bien el procedimiento puede efectuarse, es deber del investigador destacar las falencias y advertir sobre las limitaciones de las conclusiones.

### Síntesis cualitativa de los resultados

El investigador debe discutir las características de las ICCA halladas y puntualizar las que determinaron la inclusión de unas y la exclusión de otras, así como analizar la consistencia de los resultados entre las ICCA incluidas. Este análisis tiene por finalidad alertar al lector sobre la calidad de la información disponible y por ende de la solidez de las conclusiones a las que se arriben.

### Síntesis cuantitativa de los resultados

Para cada punto final considerado, los resultados de cada estudio estarán expresados en términos de sus razones de ocurrencia (“odds ratio”) y sus intervalos de confianza. Luego, mediante un procedimiento conocido como método de Maentel-Haenzel-Peto, se calcula una medida de resumen, conocida como Razón Típica de Ocurrencia (RTO o “Typical Odds Ratio”). Los intervalos de confianza habitualmente aplicados son aquellos que corresponden al 95%. La RTO (IC 95%) obtenida sintetiza la expresión del efecto que la intervención en análisis posee sobre el punto final elegido, proveniente del conjunto de las ICCA realizadas al efecto.

## ASPECTOS RELATIVOS A LA PUBLICACIÓN DE UN METAANÁLISIS

Se sugiere siempre publicar primero y presentar personalmente después, para que quede protegida la autoría intelectual del MA.

Se intentará la publicación en revistas médicas de amplia difusión y con comité de revisores. La aceptación prestigiará el trabajo realizado y facilitará el reconocimiento de sus conclusiones.

Los siguientes párrafos pretenden servir como guía para la publicación de los MA, ya que la sistematización en la presentación de

las publicaciones propenderá a mejorar su difusión e interpretación:

- **El título** del artículo debe contener la palabra Metaanálisis, para agilizar las búsquedas bibliográficas futuras así como indicar la intervención evaluada y su intención.
- **El contenido del resumen** expresará lo siguiente, en aproximadamente 200 palabras:
  - ✓ Objetivo del MA.
  - ✓ Método de búsqueda empleado.
  - ✓ Cantidad de ICCA identificadas, cantidad de incluidas y excluidas, síntesis de las razones de esas decisiones.
  - ✓ Métodos de análisis empleados.
  - ✓ Conclusiones alcanzadas.
- **El cuerpo del artículo presentará las siguientes secciones con estos contenidos:**
  - ✓ Introducción. Razones para requerir la síntesis de la evidencia. Disenso existente.
  - ✓ Material y métodos. Tipificación de las ICCA en riesgo de selección (criterios de elegibilidad). Métodos de búsqueda empleados. Listado de las ICCA halladas, aclarando incluidas y excluidas. Razones para su selección. Características de diseño y operacionales de las ICCA incluidas, aclarando y tabulando:
    - \* criterio de elegibilidad de los participantes,
    - \* características demográficas de los mismos,
    - \* tamaño muestral alcanzado,
    - \* característica de las intervenciones,
    - \* cumplimiento del protocolo,
    - \* datos faltantes,
    - \* control del sesgo de selección,
    - \* evaluación del punto final (enmascaramiento empleado),
    - \* acciones para certificar los datos presentes o lograr los faltantes en las publicaciones.
  - ✓ Métodos de análisis empleados.
  - ✓ Análisis, resultados y discusión. Evaluación cualitativa de las ICCA incluidas. Evaluación cuantitativa de las ICCA incluidas.

- ✓ **Conclusión:**  
Sobre la seguridad y eficacia de la intervención analizada.  
Sobre las limitaciones y problemas de las conclusiones referidas en el punto anterior.  
Recomendaciones para el futuro de las investigaciones al respecto.

## COMENTARIOS SOBRE EL METAANÁLISIS

El MA resulta un procedimiento de investigación que incrementa la calidad de las revisiones bibliográficas, dado que provee los elementos para realizarlas metódicamente y arrojar resultados claramente interpretables.

Los resultados del MA son útiles a la hora de planificar futuras ICCA sobre temas similares, ya que proveen la evidencia de los efectos que es dable esperar, permitiendo por ello mejores cálculos del tamaño muestral. También aportan los elementos de juicio necesarios para generar nuevas hipótesis o pa-

ra decidir si es necesario practicar nuevas ICCA sobre la misma cuestión.

Si ninguna de las mejores ICCA incluidas mostrara un efecto relevante de la intervención y el MA sí, recomendar su aplicación sólo sobre la base del resultado de éste puede resultar temerario. Si esta es la situación, la conclusión es que se requieren más ICCA bien diseñadas y conducidas que disipen la duda.

Los MA son aplicables para la aprobación del uso de intervenciones por parte de organismos reguladores y en la docencia, ya que poseen la capacidad de mostrar sintéticamente la evidencia científica disponible.

Finalmente, el metaanálisis es un procedimiento de investigación que demanda una utilización consciente, ya que de lo contrario se desacreditará, privando a la Epidemiología Clínica de un instrumento útil.

*Luego de haber presentado estos artículos le proponemos aplicar los conceptos que se han desarrollado hasta aquí a través de una actividad.*