

I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Metaanálisis de ensayos clínicos: aplicaciones y limitaciones

... y también en este número:
Un ejemplo de metaanálisis

Jenicek ha definido el metaanálisis en Medicina como “la evaluación cualitativa y cuantitativa, la síntesis y la integración estructurada de la información médica procedente, en forma de resultados, de diferentes fuentes de información o de estudios independientes sobre un mismo tema”.¹ A pesar de su complejidad, este procedimiento de análisis documental goza en la actualidad de amplia aceptación. En efecto, sólo en 1992 se publicaron 500 artículos relacionados con metaanálisis (incluidos en la base de datos MEDLINE), en su mayor parte relativos a cuestiones terapéuticas. No obstante, conviene indicar que en muchas ocasiones tales trabajos no reúnen los requisitos exigibles a un metaanálisis, o, a veces, la interpretación de sus resultados se hace fuera del contexto apropiado. Ello, más que resolver situaciones confusas, puede sin duda acrecentarlas. Así por ejemplo, recientemente se han publicado dos metaanálisis sobre la eficacia de la antibioterapia en el tratamiento de la otitis media supurada^{2,3} cuyos resultados son prácticamente opuestos.

Limitaciones

Antes de iniciar cualquier estudio metaanalítico es estrictamente necesario comprender que el alcance de las conclusiones que hayan de obtenerse dependerá de la naturaleza y de la variedad de los documentos que se van a manejar. Es decir, aún apareciendo en revistas de reconocido prestigio y con alto índice de impacto, los trabajos publicados pueden no ser los únicos testigos de la realidad que se intenta enjuiciar.

En este sentido ¿debe el metaanálisis incluir sólo los datos publicados o deben incorporarse también los no publicados? Aún más, ¿la experiencia personal, no escrita, debería también considerarse? Se trata de un de-

bate crucial, ya clásico entre metaanalistas. Algunos autores, como L'Abbé y cols,⁴ son tolerantes con la exclusión de los estudios no publicados, mientras que otros, como Cook y cols,⁵ de acuerdo con los pioneros del metaanálisis, abogan por la inclusión sistemática de estudios no publicados. En la práctica el problema ofrece pocas posibilidades de solución, ya que se trata de una confrontación entre lo que el rigor metodológico requiere y lo que la realidad permite o el sentido común aconseja. En este sentido, en el caso de los ensayos clínicos, una buena parte de la documentación puede hallarse en fuentes inaccesibles o de escasa calidad, o corresponder a estudios realizados sin el suficiente rigor. A pesar de todo, en nuestro entorno la mayoría de metaanálisis publicados se refieren a estudios aparecidos en revistas referenciadas en las bases de datos habituales en medicina; dichos estudios, por lo general, tienden a ofrecer resultados terapéuticos “positivos”. En tal sentido, para paliar los errores originados por la ausencia de resultados “negativos”, se han propuesto algunos remedios metodológicos. Así, se ha recomendado la realización de análisis de sensibilidad (cómo varían los resultados del metaanálisis cuando se modifica el número o el tipo de trabajos incluidos, o cuando se suprimen los valores extremos), y el cálculo del número de estudios que, en teoría, bastaría publicar para invalidar las conclusiones alcanzadas (si se necesitaran pocos estudios las conclusiones obtenidas habrían sido poco consistentes). Pero aún poniendo en práctica estas medidas complementarias, el investigador no debe extrapolar sus resultados fuera del marco estricto de los documentos que ha manejado.⁶ Ongheña y van Houdenhove señalan que, en definitiva, la calidad de un metaanálisis depende de la de los trabajos en que se ha basado.⁷

Una vez que se es consciente de la limitación fundamental arriba mencionada, cabe considerar algunas cuestiones adicionales no menos interesantes y de solución igualmente difícil. Por ejemplo, aunque los criterios con los que se eligen los estudios que se van a metaanalizar sean los óptimos y aunque los procedimientos estadísticos sean los correctos, el proceso de selección de los trabajos no suele incluir distribución aleatoria. Se trata de un fallo que afecta prácticamente a la totalidad de los metaanálisis y que debería evitarse siempre que el número de trabajos elegibles lo permita. Otra cuestión interesante se refiere a los procedimientos que se deben exigir para garantizar la objetividad del proceso de análisis, lo que puede conllevar importantes necesidades de tiempo y de recursos de todo tipo.

Aplicaciones

Planteadas estas limitaciones, bien puede entenderse que deben existir razones fundadas para poner en marcha un metaanálisis. Con carácter general, según L'Abbé y cols⁴ y Jenicek,¹ éstas podrían ser las detalladas en la tabla 1.

Tabla 1. Motivos para realizar un metaanálisis

- Confirmar una información previa.
- Investigar posibles errores de trabajos previos.
- Obtener hallazgos adicionales.
- Desarrollar nuevas hipótesis.
- Resolver discrepancias en la magnitud o en la dirección del efecto observado.
- Mejorar la información cuando el tamaño de las muestras de los estudios individuales es pequeño.
- Mejorar la información cuando realizar un ensayo es demasiado costoso o consumiría mucho tiempo.
- Explorar una cuestión antes de realizar un nuevo estudio para conocer su estado o calcular el tamaño de la muestra.
- Adoptar criterios sobre estrategias terapéuticas relevantes

Una vez tomada la decisión de iniciar el estudio, será necesario proceder a un análisis cualitativo de la información disponible. Posteriormente se podrán fijar unos criterios de selección del material que se va a metaanalizar, entre los que es particularmente importante considerar que sólo deberán analizarse aquellos trabajos en los que las variables de interés hayan sido valoradas mediante procedimientos homogéneos. Por último, se decidirá qué tipo de unidades metaanalíticas se utilizarán (*odds ratio*, amplitud del efecto) en el metaanálisis cuantitativo definitivo, así como el procedimiento matemático a seguir.

Por su carácter práctico, en la tabla 2 se expone una lista de comprobación, adaptada de L'Abbé,⁴ que puede resultar de utilidad para la elaboración, interpretación y valoración de un metaanálisis.

Tabla 2. Lista de comprobación para la elaboración, interpretación y valoración de un metaanálisis.

1. ¿Se describen explícitamente las estrategias de búsqueda bibliográfica?
2. ¿Se indican claramente los criterios de inclusión y exclusión?
3. ¿Se proporciona una lista de los trabajos excluidos y se dan las razones de la exclusión?
4. ¿Se ha realizado un test de homogeneidad de las unidades metaanalíticas halladas? ¿Se dan datos sobre los intervalos de confianza de éstas?
5. Si los resultados son significativos, ¿se ha hecho el cálculo del número de trabajos que invadirían el metaanálisis?
6. ¿Se ha hecho un análisis de sensibilidad?
7. ¿Se han suprimido los valores extremos?
8. ¿Las conclusiones están dentro del marco del material manejado y son útiles desde el punto de vista clínico?

Con todas estas condiciones a la vista, la práctica del metaanálisis puede resultar valiosa en la investigación terapéutica. Efectivamente, tal como señalan Johnstone y cols,⁸ el metaanálisis permite combinar, ponderando según la magnitud y dirección, los resultados de diferentes estudios; es útil para cuantificar la coherencia de los estudios combinados y para juzgar si su combinación es correcta y, por último, posibilita la identificación de los factores responsables de la variabilidad de los resultados obtenidos en cada estudio individual.

Un ejemplo de metaanálisis

Un metaanálisis clásico es el efectuado en la *Radcliffe Infirmary* de Oxford para apreciar el valor de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del ictus no mortal, es decir, del ictus en el que el paciente ha sobrevivido al final del tratamiento previsto.¹ En 1988 se disponía de 13 ensayos clínicos controlados, en los que se había utilizado ácido acetilsalicílico (AAS) (a dosis de 300 a 1500 mg al día), dipiridamol o sulfpirazona. En todos estos ensayos, excepto en uno (*AICLA*, *Accidents Ischémiques Cérébraux Liés a l'Athérosclérose*) se había incluido un grupo de pacientes que no había recibido tratamiento activo. En total, el número de pacientes estudiados era de 8.689, aunque el número de los que participaron en cada ensayo oscilaba entre 60 en un estudio (*German TIA*) y 2.500 en otro (*ESPS*, *European Stroke Prevention Study*).

En el metaanálisis se considera la razón de ventajas (*odds ratio*, *OR*) de cada ensayo clínico, la del total de los mismos y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. En la figura 1 se describe el cálculo de estos parámetros con un ejemplo hipotético. Como puede apreciarse en la figura 2, para todos los ensayos excepto para dos (*ESPS* y *AICLA*), la línea horizontal que representa el intervalo de confianza atraviesa el valor de la unidad de la razón de ventajas, lo que indica que, considerados por separado, la mayor parte de estos ensayos no demostraba un

efecto profiláctico estadísticamente significativo. Sin embargo, la mayoría de ellos dan un valor de la razón de ventajas situado algo a la izquierda de la unidad, lo que sugiere la posibilidad de beneficio, aunque no "estadísticamente significativo". En este metaanálisis las tendencias mostradas por separado se refuerzan mutuamente para dar lugar a una demostración abrumadora de beneficio terapéutico. Asimismo, en la figura 2 el intervalo de confianza del valor *OR* obtenido en cada ensayo incluye una reducción del 22%; esto es consistente con el hecho de que ningún ensayo dio un resultado que permitiera suponer un beneficio significativamente mayor o menor de un 22%. Así, aunque cada uno de los ensayos por separado no indica exactamente la misma reducción del riesgo, el grado de variabilidad no es mayor que el que podría esperarse por el azar si la verdadera reducción del riesgo en cada estudio fuera exactamente del 22%.

Referencias

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988;296:320-31.

La Redacción.

Datos hipotéticos de un ensayo:

n = 1.000 individuos
 p = proporción de individuos incluidos en el grupo experimental = 0,5
 m = número total de ictus no mortales = 65

	Grupo experimental	Grupo de control	Total
Ictus	25	40	65 (=m)
No ictus	475	460	935
Total	500	500	1.000 (=n)

$$OR = \frac{25 \times 460}{40 \times 475} = 0,6$$

$$O = 25$$

$$E = 32,5$$

$$O-E = 7,5$$

OR = razón de ventajas u *odds ratio*. Sus intervalos de confianza se pueden calcular con un método sencillo (Morris JA, Gardner MJ. *Br Med J* 1988;296:1313-6).

O = número de casos observados (ictus no mortal) en el grupo experimental.

E = número de casos esperados = p x m = 0,5 x 65 = 32,5.

O-E = número de casos observados - casos esperados.

La varianza de *O-E* se puede calcular con la fórmula

$$E \times (1 - p) \times (n - m) / (n - 1)$$

$$\text{ensayo n}^\circ 1 \quad (O - E)_1$$

$$\text{ensayo n}^\circ 2 \quad (O - E)_2$$

$$\dots \dots \dots$$

$$\text{ensayo n}^\circ i \quad (O - E)_i$$

$$\text{total} = (O - E)_1 + (O - E)_2 + \dots + (O - E)_i$$

La varianza del total es la suma de varianzas de cada diferencia correspondiente a cada ensayo.

Figura 1. En la parte superior se explica, con un ejemplo, cómo se calculan las diferencias entre los valores observados (*O*) y los esperados (*E*) en el grupo experimental de un ensayo clínico así como la varianza de (*O - E*). En la parte inferior se indica cómo se agrega en un metaanálisis la información obtenida en diferentes ensayos clínicos sobre un mismo fármaco o tipo de fármacos y una misma patología. (Tomado de *Antiplatelet Trialists' Collaboration*, 1988¹).

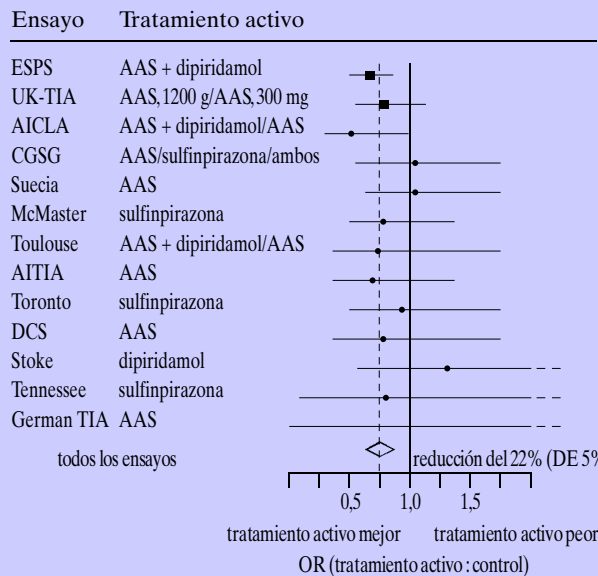


Figura 2. Ejemplo de representación gráfica del resultado de un metaanálisis: ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiagregantes plaquetarios en la prevención del ictus en pacientes que han padecido anteriormente un ataque isquémico transitorio o un ictus leve.⁴ Los resultados de cada ensayo incluido el de metaanálisis (así como el resultado global del metaanálisis) se expresan con la razón de ventajas (*OR*). Una razón de ventajas de 1 significa que no se observan diferencias; si es inferior a 1, significa que el tratamiento con antiagregantes es mejor, y viceversa. Los cuadrados negros correspondientes a cada ensayo son proporcionales a la cantidad de información aportada. Las líneas horizontales representan los intervalos de confianza al 99%, y el resultado de un sólo ensayo no se puede considerar significativo a un nivel de *p* < 0,01 si estos intervalos abarcan el valor de la unidad. El rombo blanco representa el resultado del conjunto de los ensayos y sus intervalos de confianza al 95%. La línea vertical discontinua representa una razón de ventajas de 0,78%, sugerida por la evaluación global de todos los ensayos. (Tomada de *Antiplatelet Trialists' Collaboration*, 1988¹).

Referencias

1. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go? *J Clin Epidemiol* 1989;42:35-44.
2. Claessen JQ, Appelman CL, Touw-Otten FW, De Melker RA, Hordijk GJ. A review of clinical trials regarding treatment of acute otitis media. *Clin Otolaryngol* 1992;17:251-7.
3. Rosenfeld RM, Post JCh. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:378-86.
4. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224-33.
5. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, McIlroy W, Oxman A. Should unpublished data be included in meta-analysis? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269:2749-53.
6. Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988;259:1685-9.
7. Onghena P, van Houdenhove B. Meta-analysis of placebo controlled double blind trials on antidepressant induced analgesia in chronic pain: a reply to Richardson and Williams. *Pain* 1993;52:248-9.
8. Johnstone BM, Leino EV, Motoyoshi MM, Temple MT, Fillmore KM, Hartka E. An integrated approach to meta-analysis in alcohol studies. *Br J Addict* 1991;86:1211-20.

José Nicolás Boada Juárez. *Servicio de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de la Laguna. Tenerife*

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.