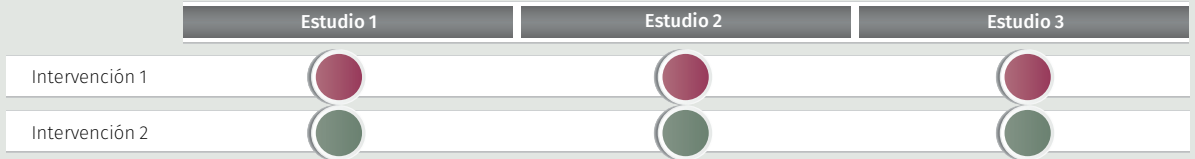
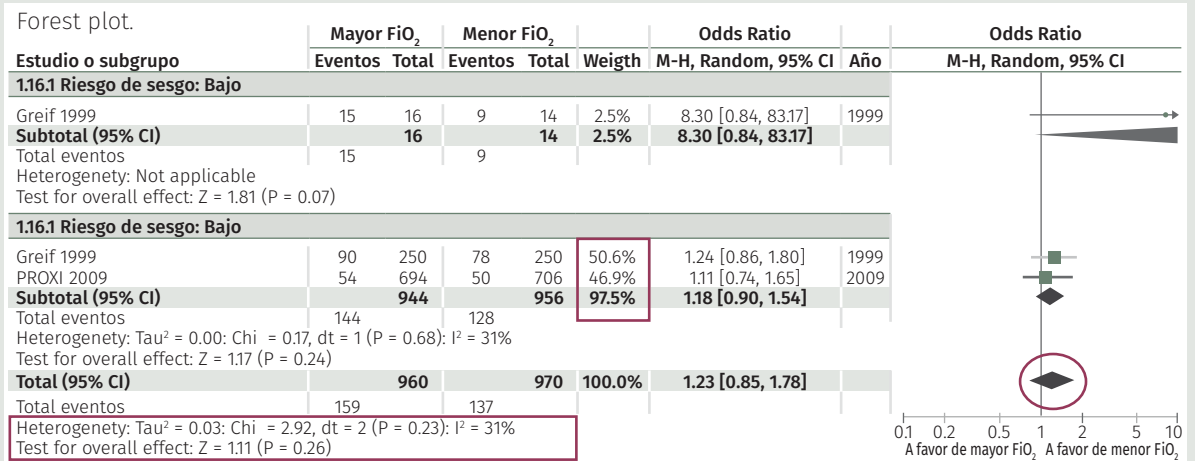


METAANÁLISIS DE COMPARACIONES DIRECTAS: DATOS AGREGADOS



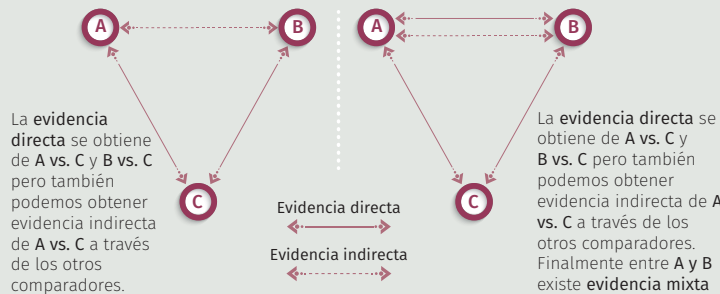
RESULTADOS METAANÁLISIS DE COMPARACIONES DIRECTAS



Fuente: Rincón Valenzuela et al. Oxígeno suplementario intraoperatorio para disminuir morbimortalidad en anestesia general, revisión sistemática y meta-análisis de experimentos controlados aleatorizados. Rev Colomb Anestesiol. 2012;(40) 1:34-51

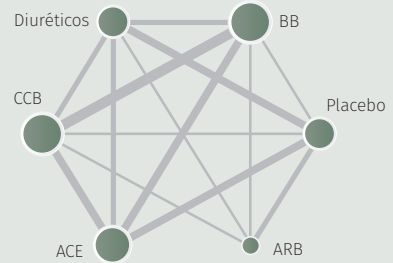
SÍNTESIS CUANTITATIVA DE DATOS: METAANÁLISIS DE COMPARACIONES INDIRECTAS Y MIXTAS

Comparaciones indirectas



Presentación de la evidencia en NMA

Red de la evidencia incluida*



Resultados NMA*

Treatment Effect	Mean with 95%CI
BB vs Placebo	
Diuretics	1.24 (1.05, 1.45)
CCB	1.32 (1.12, 1.56)
ACE	1.04 (0.89, 1.21)
ARB	0.88 (0.77, 1.01)
Diuretics vs BB	
CCB	0.83 (0.70, 0.98)
ACE	1.07 (0.91, 1.26)
ARB	0.84 (0.75, 0.95)
CCB vs Diuretics	
ACE	0.79 (0.67, 0.92)
ARB	0.67 (0.57, 0.78)
ACE vs CCB	
ARB	0.79 (0.67, 0.94)
ARB vs ACE	
	0.93 (0.78, 1.13)

Ranking de los tratamientos incluidos*

Ranking	Treatment Relative Ranking of Model 1			
	Treatment	SUCRA	PrBest	MeanRank
1. Placebo	Placebo	54.9	0.2	3.3
2. Beta Blockers (BB)	BB	16.2	0.0	5.2
3. Diuretics	Diuretics	4.0	0.0	5.8
4. Calcium channel blockers (CCB)	CCB	46.3	0.0	3.7
	ACE	83.8	24.0	1.8
	ARB	94.8	75.8	1.3
5. Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors				
6. Angiotensin-receptor blockers (ARB)				

Rank	Treatment					
	1	2	3	4	5	6
Best	0.2	0.0	0.0	0.0	24.0	75.8
2nd	4.5	0.0	0.0	1.5	71.4	22.6
3rd	65.5	0.0	0.0	28.5	4.4	1.5
4nd	29.4	0.6	0.2	69.5	0.3	0.1
5nd	0.4	79.6	19.6	0.3	0.0	0.0
Worst	0.0	19.8	80.2	0.0	0.0	0.0

*Fuente: Elaboración propia con datos de: Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.

COMPARACIONES DIRECTAS

El metaanálisis (MA) es una herramienta estadística que se utiliza cuando se desea combinar los resultados de diferentes estudios, por lo que el resultado podría interpretarse como un estudio grande, y de esta manera evaluar si el resultado global es significativo.

Podríamos decir que es hacer una media ponderada de los resultados de varios estudios más o menos homogéneos.

¿Para qué lo queremos?

- Aumentar el poder (efecto global vs. efecto individual) y la precisión (intervalo de confianza).
- Evaluar la consistencia de los resultados individuales.
- Evaluar tendencias (metaanálisis acumulativo).
- Responder a nuevos interrogantes que no aparecen en estudios individuales (subgrupos).

¿Qué hace útil a un MA?

- Estudios que aborden la pregunta correcta.
- Cuantos más datos mejor.
- Estudios de gran calidad metodológica.
- Estudios suficientemente similares.
- Resultados disponibles de todos los estudios.
- No cometer errores en el MA.

Hacer el MA

La idea básica de un MA es que se genere una media ponderada de la diferencia de medias, pendiente de una regresión, u otro estadístico de los diferentes estudios. Los estudios con muestras de mayor tamaño adquieren más peso, al igual que los experimentos con desviaciones estándar más pequeños o mayores

valores de R^2 . Después comprobaremos si la estimación es significativamente diferente del valor de no efecto (0 si hablamos de diferencias de medias, 1 para RR, OR, HR)

Cuando tenemos los estudios seleccionados y sus respectivos datos extraídos, debemos tener en cuenta un par de cuestiones que van a influir en nuestra interpretación del MA:

- ¿Son los estudios del MA homogéneos entre sí?
- ¿Difieren solo por error de muestreo o aleatorio o existe más heterogeneidad de la que podría esperarse por el azar?

Variabilidad intra-estudio: es aquella que ocurre dentro de un mismo estudio y básicamente se expresa por la varianza (S^2) en el resultado del estudio.

Variabilidad entre-estudios: aquella que muestra las diferencias de unos estudios con otros en términos de diseño, enmascaramiento, aleatorización...

Ambas variabilidades (intra-estudio y entre-estudio) generan una heterogeneidad que podemos tener en cuenta o no cuando hacemos el MA a través de dos modelos de MA:

- Modelo de efectos fijos: pondera los estudios teniendo en cuenta solo la varianza de cada estudio.
- Modelo de efectos aleatorios: pondera los estudios teniendo en cuenta además la variabilidad o entre los efectos de cada estudio.

Para medir esta heterogeneidad se utilizan **test de heterogeneidad:** Q , t^2 y I^2 . Estos contrastan la hipótesis nula de que el efecto es el mismo en todos los estudios.

Test Q

Esta prueba compara Q con la distribución Chi cuadrado (χ^2) y nos da un p -valor.

Tiene la limitación de que es poco potente en MA de pocos estudios.

Test t^2

Nos da una idea de la heterogeneidad entre-estudios. Calcula un efecto global primario y mide las distancias entre el efecto de cada estudio y el promedio global. t^2 se utiliza para calcular la ponderación en el modelo de efectos aleatorios DerSimonian and Laird.

Test I^2

Este estadístico asume que va a existir siempre heterogeneidad. Por tanto I^2 lo que va a medir es cuanta de la heterogeneidad se puede achacar al azar y cual ya no es por azar sino por diferencias importantes entre los estudios: INCONSISTENCIA.

$I^2 = 25\%$, 50% y 75% significan heterogeneidad baja, moderada y alta respectivamente.

$$I^2 = 100 * (Q - df) / Q$$

CARLOS MARTÍN SABORIDO

Investigador Universidad Francisco de Vitoria.
Tesorero del Capítulo Español de ISPOR

METAANÁLISIS DE COMPARACIONES INDIRECTAS Y MIXTAS

Tradicionalmente se han realizado los metaanálisis para comparaciones directas, es decir se incluían estudios que comparaban A con B. Pero en los últimos años se han desarrollado herramientas estadísticas que nos permiten incluir en un solo metaanálisis comparaciones directas, indirectas y mixtas.

Utilizamos las comparaciones indirectas y mixtas cuando no hay comparación directa entre tratamientos a evaluar o cuando sí los hay pero son de dudosa calidad o cuando queremos determinar cuál es el mejor tratamiento de entre las alternativas existentes.

Cuando en un solo metaanálisis incluimos todas estas comparaciones, hablamos de metaanálisis en red (*network metaanalysis, NMA*)

Es una técnica que se utiliza para comparar la efectividad de diversas intervenciones que han sido comparadas utilizando tanto comparaciones directas como indirectas. Contesta a:

- ¿Cuál es la efectividad comparada de cualquier par de intervenciones?
- ¿Cuál es la clasificación ordenada por efectividad/seguridad de las intervenciones existentes?

Presentación de resultados

Los resultados de las comparaciones directas se presentan en forma resumida en forma de *forest plot*. Se presenta la información de cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis, la ponderación de cada estudio y el resultado global. Así mismo se presenta la medida de la heterogeneidad.

En el caso de las comparaciones indirectas y mixtas, los resultados deben incluir:

- Red de evidencia.
- Gráfico de contribución.
- Resultado de cada una de las comparaciones en un *forest plot*.
- Ranking de las intervenciones incluidas en la red con la probabilidad de ser la mejor opción.

El tamaño de los nodos es proporcional al número de estudios incluyendo esa intervención y las líneas el número de artículos que incluyen esa comparación.

Síntesis de datos individuales de participantes

Por último quisiéramos introducir las técnicas de síntesis de datos individuales de pacientes (IPD). Esta metodología integra los datos originales de los estudios a nivel individual. Las ventajas que ofrecen estas técnicas incluyen, entre otras (Stewart 2002):

- Utilización más consistente de los criterios de inclusión y exclusión de la RS aplicados a todos los pacientes de todos los estudios. Esto conduce a excluir pacientes que estaban incluidos e incluir algunos que pudieran haberse excluido.
- Incluir en la síntesis de IPD periodos de seguimiento más prolongados.
- Estandarizar la estrategia del análisis estadístico común para todos los estudios. Esto incluye la utilización de métodos más apropiados que los que se utilizaron en los estudios primarios.
- Evaluar las asunciones de los modelos utilizados en los estudios primarios, tales como modelos de riesgos proporcionales de Cox y otros que traten efectos dependientes del tiempo.
- Generar y validar modelos de predicción (*risk*

scores) y examinar la interacción y combinación de factores (biomarcadores y factores genéticos en combinación o interacción).

- Examinar la correlación entre múltiples variables. Como todas las técnicas, la síntesis de IPD tiene desventajas:

- Hay que emplear muchos recursos y personal de muy alta cualificación, y esto se traduce en que el presupuesto ha de ser elevado.
- Requieren de mucha colaboración y coordinación.
- Necesita consistencia entre los datos que se quieren sintetizar.

Los resultados de la síntesis de IPD se expresan, entre otros, con *forest plot* al igual que el resto de técnicas de meta análisis.

El potencial de las técnicas de síntesis de la evidencia de IPD y NMA, para incorporarlas en la evaluación económica, reside en que una vez que se tienen los resultados de la síntesis cuantitativa, la incertidumbre de segundo orden de los modelos se reduce considerablemente y por tanto la robustez de los resultados de la evaluación económica aumenta.

Referencias

- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jan 20;369 (9557):201-7.
- Glass, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5, 3-8.
- Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof*. 2002 Mar;25(1):76-97.

CARLOS MARTÍN SABORIDO