



Editorial

Evaluación de metaanálisis: *in dubiis, abstine* (en caso de duda, abstenerse)

Meta-Analysis Evaluation: In Dubiis, Abstine (When in Doubt, Abstain)

 Bahi Takkouche^{a,b}
^a Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Madrid, España


La evidencia clínica, afortunadamente, ya no se basa en anecdóticas series de casos. Con el auge de la llamada medicina basada en la evidencia sobresale un diseño: el metaanálisis. No es baladí que el metaanálisis sea el diseño más citado en la literatura biomédica y el que se considera que aporta el nivel de evidencia científica más alto, superando el del ensayo clínico¹. El metaanálisis se define como una técnica de revisión que se utiliza para identificar de modo sistemático, así como para valorar y combinar estadísticamente todos los estudios sobre el mismo tema, tratándose generalmente de una relación entre factor de exposición y enfermedad. Un ejemplo relevante para el neumólogo sería el estudio de la relación entre el contacto con animales domésticos y el riesgo de asma². En España, hasta hace poco, esta técnica apenas formaba parte de programas de posgrado de epidemiología. Hoy en día, el metaanálisis forma parte del temario de formación de cualquier profesional sanitario. Sin embargo, esta formación básica no hace de cualquier médico clínico un experto en metodología metaanalítica. Por ello, resulta llamativo que algunos colegas clínicos sin formación específica en metodología epidemiológica, y aún menos en metodología del metaanálisis, al ser solicitados por editores de revistas para servir como revisores, se «metan en camisa de once varas» y, en vez de aportar sus conocimientos clínicos, opten por hacer críticas metodológicas, a veces de manera vehemente. Existe una serie de críticas recurrentes, que por su carácter erróneo, llegan a provocar el hartazgo del experto. He aquí, a modo de ejemplo, los comentarios infundados más frecuentemente encontrados en revisiones de manuscritos de metaanálisis:

1. «El metaanálisis no está registrado». Desde hace algunos años, algunas revistas recomiendan la inscripción de los metaanálisis en su fase preliminar, en el registro PROSPERO. El objetivo parece ser el de evitar duplicaciones de trabajos parecidos. El registro no es obligatorio, y, en opinión de muchos expertos, resulta contraproducente pues incita a inscribir «por si acaso» metaanálisis que, por varias razones, nunca verán la luz, impidiendo que se

lleven a cabo por otros autores. Por ello, registrar no es ningún signo de buena calidad³.

2. «El metaanálisis muestra heterogeneidad». Esta crítica es como un mantra que se repite en cada evaluación de metaanálisis. Pero un error, por mucho que se repita, no se convierte en acierto. La heterogeneidad, o sea, *grosso modo*, el hecho de tener resultados diferentes en subgrupos distintos, por ejemplo, varones y mujeres, no es una tara del metaanálisis sino una característica que debe ser descrita y explorada. Despreciar un metaanálisis porque sus resultados muestran heterogeneidad es equivalente a despreciar un estudio epidemiológico porque sus resultados no son estadísticamente significativos. Higgins, el mayor experto en heterogeneidad, afirma que «la presencia de heterogeneidad en un metaanálisis es previsible. Sería sorprendente que diferentes estudios, realizados por equipos diferentes en sitios diferentes con métodos diferentes acaben estimando el mismo parámetro subyacente»⁴.
3. «El metaanálisis no puede mezclar estudios de casos y controles, que presentan *odds ratios* (o razones de *odds*), y estudios de cohortes que presentan razones de tasas de incidencia». Este error es frecuente incluso entre profesionales con cierto nivel de sofisticación epidemiológica. El *odds ratio* es una estimación no sesgada de la razón de tasas de incidencia en estudios de casos y controles, si la elección de controles en estos estudios fue adecuada⁵. No es necesario que la enfermedad sea rara, condición que sí es menester para que el *odds ratio* sea un buen estimador de la razón de riesgos, también llamada razón de incidencias acumuladas. La razón de tasas y la razón de riesgos son entidades distintas que no cabe confundir. Es totalmente legítimo y deseable combinar en un primer análisis estudios de cohortes y estudios de casos y controles.
4. «El análisis por subgrupos no estaba predeterminado antes de empezar el metaanálisis». Existe la idea de que la estratificación de los resultados por subgrupos solo debe llevarse a cabo si fue decidida antes de empezar el metaanálisis. Dicho en otros términos, ningún análisis se puede realizar después de ver resultados preliminares. Me pregunto por qué un descubrimiento inducido por resultados preliminares es menos válido que uno que surge de un análisis consignado en el protocolo inicial. En un

 Correo electrónico: bahi.takkouche@usc.es

metaanálisis, demostramos que el contacto con animales de compañía es un factor de riesgo importante de asma en países en que, por razones culturales o religiosas, los animales de compañía no se suelen tener en casa². La idea subyacente era que el contacto frecuente con algunos alérgenos podía inducir mayor tolerancia, mientras que un contacto escaso con animales de compañía podía llevar a que hubiese menos sujetos «tolerantes». No hay ningún problema en el hecho de que hayamos llegado a esta conclusión solo después de observar que parte de estos estudios habían sido realizados en países árabes y africanos, donde generalmente los animales de compañía no son bienvenidos en casa.

5. «El metaanálisis no es interesante porque no muestra ningún efecto del factor de riesgo». Mostrar ausencia de efecto es igual de interesante que mostrar su presencia. El resultado final de un metaanálisis no debe condicionar su publicación. Rechazar un metaanálisis porque sus resultados son negativos es confinar las revistas científicas a un papel sensacionalista. El metaanálisis más útil dentro de los publicados con mi grupo es uno donde, a pesar de la alarma mediática, no encontramos efecto alguno de los tintes de pelo sobre el riesgo de cáncer⁶.

Con estos escasos ejemplos, vividos en carne propia, quería llamar la atención de mis colegas clínicos sobre las consecuencias nefastas de una mala evaluación de manuscritos. Con la proliferación de revistas *on-line*, cualquier médico que un día haya publicado un artículo, es o pronto lo será, solicitado para evaluar estudios ajenos, y estos son a veces metaanálisis. Ciertamente, la investigación necesita salir de su torre de marfil académica para beneficiarse de

la experiencia de los clínicos, pero el hecho de ser solicitado para evaluar un manuscrito no equivale a tener un cheque en blanco. Es de sabios limitarse a comentar o criticar solo aquellos aspectos que uno domina. Rousseau decía: «recuerda siempre que nadie se extravía por no saber, sino porque cree saber». Antes de cometer alguno de los errores mencionados anteriormente, dejémosnos guiar por el sentido común y apliquemos el principio universal: *in dubiis, abstine* (en caso de duda, abstenerse).

Financiación

El departamento del Dr. Takkouche recibe financiación de la Consellería de Educación, Universidades y Formación Profesional de la Xunta de Galicia (n.º ED431C 2018/20).

Bibliografía

1. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Relative citation impact of various study designs in the health sciences. *JAMA*. 2005;293:2362–6.
2. Takkouche B, Etminan M, González-Barcala FJ, FitzGerald JM. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: A meta-analysis. *Allergy*. 2008;63:857–64.
3. Takkouche B, Norman G. Meta-analysis protocol registration: Sed quis custodiet ipsos custodes? [but who will guard the guardians?]. *Epidemiology*. 2010;21:614–5.
4. Higgins JPT. Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1158–60.
5. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Measure of effect and measures of association. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editores. *Modern Epidemiology*. 3rd edition Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2008. p. 51–70.
6. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2005;293:2516–25.