



## Carta metodológica

# Análisis de moderadoras en metaanálisis: metarregresión y análisis de subgrupos

## Moderators analysis in meta-analysis: Meta-regression and subgroups analysis

Julio Sánchez-Meca <sup>a</sup> y Juan Botella <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>b</sup> Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España



En un metaanálisis son 3 los objetivos principales de los análisis estadísticos: a) estimar el efecto medio poblacional mediante el cálculo del efecto medio ponderado y un intervalo de confianza en torno a él; b) comprobar si los tamaños del efecto de los estudios sintetizados exhiben más heterogeneidad de la que puede explicar el mero error de muestreo, y c) caso de que se observe heterogeneidad entre los tamaños del efecto, indagar qué características de los estudios pueden explicar dicha variabilidad<sup>1,2</sup>.

El metaanálisis ofrece la oportunidad de analizar las características de los estudios como variables potencialmente moderadoras de la variabilidad de los tamaños del efecto. La heterogeneidad exhibida por los tamaños del efecto puede deberse a características sustantivas o metodológicas<sup>3</sup>. Las características sustantivas tienen que ver con el objetivo propio de los estudios, tales como el tipo de cirugía, la gravedad de la muestra de pacientes, la edad promedio de los mismos o su distribución por género. Las características metodológicas se refieren a la metodología del estudio. Cabe mencionar el tipo de diseño (de cohortes, de casos y controles, transversal), la mortalidad experimental y un extenso número de características que tienen que ver con la calidad metodológica del estudio.

Cuando la variable moderadora es de naturaleza cuantitativa (e.g., mortalidad experimental, año del estudio, edad media de la muestra), se aplica un modelo de metarregresión, que es una regresión lineal aplicando algún procedimiento de

ponderación en función del modelo estadístico asumido que, generalmente, es un modelo de efectos mixtos, una extensión del modelo de efectos aleatorios cuando se analiza el influjo de moderadores<sup>4</sup>. Cuando la variable moderadora es categórica (e.g., tipo de diseño, país del estudio, técnica quirúrgica), se aplica una técnica que en metaanálisis se denomina «análisis de subgrupos», y que es equivalente a un análisis de varianza (ANOVA) ponderado, también asumiendo un modelo de efectos mixtos<sup>5-7</sup>.

En el caso de una metarregresión, el análisis estadístico consiste en aplicar un test estadístico que permite valorar si el moderador está estadísticamente relacionado con los tamaños del efecto. Este estadístico se puede complementar con el cálculo de la proporción de la varianza explicada por el moderador. Si el test estadístico alcanza la significación estadística, es importante interpretar el signo (positivo o negativo) del coeficiente de regresión para informar del sentido de la relación entre el moderador y los tamaños del efecto: una relación directa, si el coeficiente de regresión es de signo positivo, o una relación inversa, en el caso contrario<sup>4</sup>.

En el caso del análisis de subgrupos, los tamaños del efecto de los estudios se agrupan en función del moderador categórico y se obtiene el tamaño del efecto medio de cada categoría del moderador, junto con su intervalo de confianza y los estadísticos de heterogeneidad ( $Q$ ,  $I^2$ , etc.). Así mismo, se aplica un test estadístico para determinar si los tamaños del efecto medios de las categorías del moderador son estadísti-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juan.botella@uam.es](mailto:juan.botella@uam.es) (J. Botella).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.03.006>

0009-739X/© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

camente diferentes. Estos análisis también se complementan con el cálculo de la proporción de la varianza explicada por el moderador<sup>5–7</sup>.

Como ejemplo sirva el metaanálisis de Ricci et al.<sup>8</sup> sobre la eficacia de la anastomosis de Blumgart (AB) versus su no aplicación en el curso de la duodeno-panreatectomía. El tamaño del efecto que aplicaron fue la diferencia de riesgo entre AB y no-AB de sufrir fístula pancreática clínicamente relevante. Uno de los moderadores que analizaron fue la calidad de los estudios mediante el índice metodológico para estudios no aleatorizados (MINORS). La metarregresión simple reveló la existencia de una relación negativa estadísticamente significativa entre este índice y las diferencias de riesgo ( $b_j = -0,02$ ;  $p = 0,022$ ;  $R^2 = 46\%$ ), indicando que los estudios con menor calidad metodológica tendían a ofrecer resultados más favorables a AB.

También es posible aplicar modelos de metarregresión múltiple, en los que se comprueba el influjo de varios moderadores simultáneamente, con objeto de proponer un modelo predictivo de la variabilidad de los tamaños del efecto incorporando varios moderadores simultáneamente<sup>4</sup>. Para controlar el fenómeno de la capitalización del azar, se aconseja aplicar la ratio 1:10, según la cual se puede incluir en el modelo de metarregresión un moderador por cada 10 estudios que tenga el metaanálisis<sup>1</sup>.

En la interpretación de los resultados del análisis de moderadores es importante distinguir entre 2 tipos de moderadores: moderadores del estudio y moderadores de los participantes (pacientes) del estudio<sup>3</sup>. Los moderadores del estudio son características únicas de cada estudio, tales como el tipo de cirugía aplicada en el estudio, el tipo de diseño o el método de ocultamiento de la asignación aleatoria de los pacientes. Los moderadores de los participantes se refieren a características de estos, tales como la edad de los pacientes o su distribución por género. Al estar los pacientes anidados en los estudios, estas características se tienen que extraer

mediante resúmenes numéricos (e.g., la edad promedio de la muestra o el porcentaje de varones). Esta circunstancia hace que el análisis de moderadores relativos a los pacientes sea menos potente, lo que lleva a alcanzar unas conclusiones menos sólidas sobre la relación entre dichos moderadores y los tamaños del efecto que cuando se analizan moderadores del estudio.

## B I B L I O G R A F Í A

1. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester, UK: Wiley. 2021.
2. Botella J, Sánchez-Meca J. *Meta-análisis en ciencias sociales y de la salud*. Madrid: Síntesis. 2015.
3. Cooper H. *Research synthesis: A step-by-step approach*, 5<sup>th</sup> ed. Thousand Oaks, CA: Sage. 2016.
4. Higgins JPT, López-López JA, Aloe AM. *Meta-regression*. En: Schmid CH, Stijnen T, White IR, editores. *Handbook of meta-analysis* Boca Raton (FL): CRC Press; 2021. p. 129–49.
5. Konstantopoulos S, Hedges LV. *Statistically analyzing effect sizes: Fixed- and random-effects models*. En: Cooper H, Hedges LV, Valentine JF, editores. *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Russell Sage Foundation; 2019. p. 245–79.
6. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester (UK): Wiley; 2019. p. 241–84.
7. Higgins JPT, Li T. Exploring heterogeneity. En: Egger M, Higgins JPT, Davey Smith G, editores. *Systematic reviews in health research: Meta-analysis in context*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford (UK): Wiley; 2022. p. 185–203.
8. Ricci C, Ingaldi C, Alberici L, Pagano N, Mosconi C, Marasco G, et al. *Blumgart Anastomosis After Pancreaticoduodenectomy. A Comprehensive Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression*. World J Surg. 2021;45:1929–39. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-021-06039-x>.