

Metaanálisis de la efectividad de la metodología ASI-IMC en la identificación de factores pronósticos y de riesgo

Meta-analysis of effectiveness of the ASI-IMC methodology in the identification of prognostic and risk factors

Nelsa María Sagaró del Campo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1964-8830>

Larisa Zamora Matamoros² <https://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba.

² Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: nelsa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La metodología ASI-IMC permite una correcta aplicación del análisis estadístico -implicativo en los estudios de causalidad en medicina. Para completar su diseño fue necesario validar la misma y una de las formas de validación fue el metaanálisis.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la metodología ASI-IMC basada en la evidencia proporcionada por los 13 estudios realizados.

Método: Se realizó un metaanálisis, en el cual se realizaron los siguientes procedimientos: establecimiento de la pregunta a responder, cuantificación de los efectos mediante 14 indicadores del rendimiento de un procedimiento diagnóstico, localización de los estudios de investigación, criterios de inclusión y exclusión de los estudios, búsqueda de información, datos relevantes de cada estudio, evaluación de la calidad de los estudios incluidos, análisis de la heterogeneidad de los estudios, combinación de resultados, obtención de la contribución de cada estudio según su varianza, cálculo del promedio ponderado por la inversa de la varianza con modelo de efecto fijo mediante la técnica de Mantel-Haenszel y con modelo de efecto aleatorio según la propuesta de Der Simonian y Laird, identificación del sesgo de publicación y el análisis de sensibilidad.

Resultados: No se constató sesgo de publicación con el gráfico en embudo, ni con las pruebas estadísticas de Begg y de Egger. No se comprobó heterogeneidad estadística en el estudio. El análisis de sensibilidad fue robusto con escasas variaciones del odds ratio de diagnóstico.

Conclusiones: Se obtuvo una evaluación satisfactoria de efectividad de la metodología para identificar posibles factores causales en las investigaciones en salud.

Palabras clave: análisis estadístico implicativo, metodología, metaanálisis, regresión logística, validación, evaluación

ABSTRACT

Introduction: The ASI-IMC methodology allows a correct application of the statistical implicative analysis in the causality studies in medicine. To complete its design, it was necessary to validate it and one of the forms of validation was meta-analysis.

Objective: To evaluate the effectiveness of the ASI-IMC methodology based on the evidence provided by the 13 studies conducted.

Methods: A meta-analysis was performed, in which the following procedures were carried out: establishment of the question to be answered, quantification of the effects by means of 14 indicators of the performance of a diagnostic procedure, location of the research studies, inclusion and exclusion criteria of the studies, search for information, relevant data from each study, evaluation of the quality of the included studies, analysis of heterogeneity of the studies, combination of results, obtaining the contribution of each study according to its variance, calculation of the inverse variance-weighted average with a fixed-effect model using the Mantel-Haenszel technique and with a random-effect model according to the proposal of Der Simonian and Laird, identification of publication bias and sensitivity analysis.

Results: No publication bias was found with the funnel plot, nor with Begg's and Egger's statistical tests. No statistical heterogeneity was found in the study. The sensitivity analysis was robust with little variation in the diagnostic odds ratio.

Conclusions: A satisfactory evaluation of effectiveness of the methodology in the identification of possible causal factors in health research was obtained.

Key words: statistical implicative analysis, methodology, meta-analysis, logistic regression, validation, evaluation

Recibido: 07/01/2021.

Aprobado: 15/05/2021.

Introducción

El análisis estadístico implicativo (ASI) surgió por los años 80 para resolver problemas de la Didáctica en las matemáticas.⁽¹⁾ Luego que Sagaró y Zamora^(2,3) fundamentaron su empleo en las Ciencias Médicas y propusieron algunas modificaciones en los métodos de análisis e interpretación de esta técnica, ha sido empleada de manera eficiente en los estudios de causalidad en medicina. Varias investigaciones la han empleado para identificar factores de riesgo y pronósticos siguiendo la metodología propuesta por estas autoras.^(4,5,6,7,8,9,10)

Además de estos estudios publicados, existen otros trabajos de Maestrías y terminación de la Especialidad de Bioestadística, en la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, en los cuales se ha empleado el ASI, siguiendo un mismo patrón de trabajo. En cada nueva investigación se ha perfeccionado y comparado sus resultados con los de la regresión logística binaria (RLB), lo cual ha servido como validación del criterio de la metodología.

Para completar el diseño de la metodología que permite una correcta aplicación del ASI en los estudios de causalidad denominada ASI-IMC,⁽¹¹⁾ fue necesario validarla y uno de los métodos empleados fue el metaanálisis.

En un metaanálisis de estudio de la evaluación de los medios diagnósticos, se emplean otros métodos estadísticos para combinar los resultados de varios estudios y obtener un solo indicador para cada uno de los efectos (sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, odds ratio de diagnóstico, etc.), aumentando la potencia estadística y la precisión de estos indicadores.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Por lo que el objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de la metodología ASI-IMC basada en la evidencia proporcionada por los 13 estudios realizados.

Método

Con el objetivo de evaluar la efectividad de la metodología propuesta, se realizó un metaanálisis, en el cual se siguieron los procedimientos propuestos por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0, actualizado en 2011, adaptados a las condiciones de esta investigación. ⁽¹⁵⁾

Procedimientos llevados a cabo

1. Establecimiento de la pregunta que se desea responder: ¿Es el efecto de la metodología ASI-IMC suficientemente grande como para asimilar su introducción en los estudios de identificación de factores pronósticos y de riesgo?
2. Cuantificación de los efectos mediante 14 indicadores del rendimiento de un procedimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud, índice de youden, odds ratio de diagnóstico, entre otros), al considerar el ASI-IMC como tal en la identificación de factores pronósticos o de riesgo dentro del conjunto de las covariables investigadas. De ellos se consideró como principal el odds ratio de diagnóstico.
3. Localización de los estudios de investigación: no obstante, el conocimiento de la localización de todos los artículos al formar parte de la producción científica de la autora y previamente identificada la no existencia de otros estudios similares, se realizó una nueva búsqueda exhaustiva de los trabajos originales sobre el tema en las bases de datos bibliográficas de carácter biomédico como: MEDLINE de PubMed, Scopus, Wiley, EBSCO, Redalyc, ClinicalKey, Cochrane Library, Index Copernicus, Ulrich's, Dialnet, EMBASE-EBM, CINAHL, PSYCINFO, Clinical evidence, TRIP Database, DOAJ, Latindex, LILACS, Imbiomed, SciELO y CUMED. Se empleó como estrategia de búsqueda las sintaxis: “análisis estadístico implicativo” AND “regresión logística binaria” AND “casos y controles” OR “factores pronósticos” OR “factores de riesgo” en idiomas español, inglés, francés y portugués.
4. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios: se incluyeron todos los trabajos publicados y no publicados con diseño caso control para identificar factores de riesgo o factores pronósticos donde se aplica el análisis estadístico implicativo según la metodología propuesta, comparada con la regresión logística binaria, sin límite de tiempo.

5. Búsqueda de información y datos relevantes de cada estudio: se revisaron los detalles específicos de cada estudio necesarios a incluir en el metaanálisis.
6. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos: no procedió a verificar los criterios propuestos por la guía STARD (*Standart for Reporting of Diagnostic Accuracy*) de EQUATOR (normas consolidadas para la publicación de estudios de evaluación de medios diagnósticos), ⁽¹⁶⁾ debido a que en este estudio las unidades de análisis no son enfermos, sino variables. El procedimiento evaluado no discrimina entre enfermos y no enfermos, sino entre variables como supuestos “factores causales” o no, etc.
7. Análisis de la heterogeneidad de los estudios: la no heterogeneidad de los estudios se garantiza por el tipo de diseño y otros factores que se han mantenido constantes en los mismos. No obstante, esta fue evaluada con el test de homogeneidad de Cochran, los índices H^2 e I^2 y los métodos gráficos de Galbraith y de Baujat. ^(17,18,19)
8. Combinación de resultados: se obtuvo la contribución de cada estudio según su varianza, se calculó el promedio ponderando por la inversa de la varianza con modelo de efecto fijo mediante la técnica de Mantel-Haenszel y con modelo de efecto aleatorio según la propuesta de Der Simonian y Laird. Las parejas de proporciones de verdaderos positivos y falsos positivos permitieron determinar el grado de simetría de la curva SROC (acrónimo de *Summary Receiver Operating Characteristic*) y conformar la misma mediante el método de Moses-Shapiro-Littenberg, ajustando un modelo de regresión lineal simple a partir de los valores (D_i, S_i) , esto es, $D_i = a + bS_i + e_i$, donde a y b son los respectivos coeficientes de regresión, S_i es la suma de las transformaciones logit de la proporción de verdaderos positivos y falsos positivos para el estudio i -ésimo y se define como el ‘umbral’ de la prueba y D_i es la diferencia de las transformaciones logit de la proporción de verdaderos positivos y falsos positivos para el estudio i -ésimo. ^(20,21,22)
9. Identificación del sesgo de publicación: se aplicaron las técnicas gráficas habituales como el gráfico en embudo o *funnel plot*, donde se representó el error estándar de cada estudio frente al tamaño del efecto detectado, y las pruebas estadísticas de Begg y de Egger. ^(23,24)
10. Análisis de sensibilidad: se realizó extrayendo, uno a uno los estudios del metaanálisis y repitiendo todos los cálculos, para evaluar cómo cambia la estimación del efecto global cuando se excluye un determinado estudio del mismo.

Procesadores estadísticos

Se empleó el software R 3.2.0 y el RStudio 1.0.44 como entorno de desarrollo integrado sobre el cual se corrió el R para, con el auxilio de la librería metafor, efectuar el metaanálisis y presentar los resultados numéricos y gráficos del mismo.

Presentación de los resultados

Los resultados se presentaron mediante los gráficos de influencia (*forest plot*) para cada uno de los efectos medidos. En estos gráficos se muestran las estimaciones del efecto individual de cada estudio, el valor global obtenido al combinar todos los resultados y su intervalo de confianza.

La redacción del artículo científico para su publicación se hizo acorde con la declaración PRISMA-DTA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses of Diagnostic Test Accuracy Studies*), establecida como guía de literatura crítica para metaanálisis, ajustado al contexto del estudio.⁽²⁵⁾

Resultados

Los resultados del metaanálisis que se presentan en este trabajo son referidos al odds ratio de diagnóstico, como la principal medida en los estudios de evaluación de medios diagnósticos. Los métodos gráficos, con excepción del gráfico de influencia, se basaron en el valor esperado del logaritmo de este indicador, como se recomienda en estos estudios.⁽²⁶⁾

Descripción de los estudios

Todos los estudios incluidos fueron desarrollados bajo diseños de casos y controles, con la aplicación en paralelo de la RLB (considerada de referencia) y el ASI-IMC, siguiendo el mismo esquema de trabajo, así como la evaluación de esta última técnica, para la identificación de factores causales, a través del cálculo de los 14 indicadores expuestos.

Los estudios incluidos fueron: 3 de identificación de factores de riesgo (FR) en cáncer de próstata, de pulmón y de mama, respectivamente, y 10 estudios de identificación de factores pronósticos (FP), uno de nutrición clínica en pacientes graves y 9 de mortalidad por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada (1) y por distintos tipos de cáncer es: de próstata (1), de pulmón (1), de mama (3), de cuello uterino (2) y de riñón (1).

Los datos de los estudios se resumen en la tabla A1 del anexo, donde se reflejan los estudios que tienen el mayor peso y la mayor contribución al valor global del efecto con los números 4 y 11. La contribución de cada estudio se visualiza en la figura A1 del anexo, donde se corrobora que los estudios numerados por 11 y 4 son los que hacen la mayor contribución, en ese orden.

Identificación del sesgo de publicación

En la figura 1 se muestra la nube de puntos que se distribuye en torno a la estimación global del efecto, indicativa de ausencia de sesgo de publicación. Esta forma de embudo que adopta el gráfico (*funnel plot*) se debe a la no variabilidad entre los estudios (representada en la parte más estrecha del embudo).

Las pruebas de Begg y de Egger, empleadas para probar la existencia o no de simetría, arrojaron valores de p no significativos, los cuales impiden rechazar la hipótesis nula que plantea la existencia de simetría, por lo que no existe suficiente evidencia estadística para afirmar que exista asimetría y consecuente a ello, un sesgo de publicación.

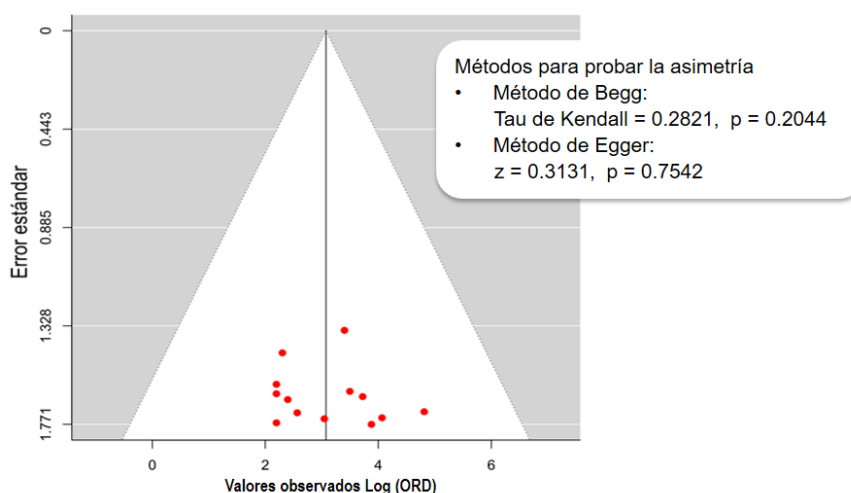


Fig. 1. Método para detectar sesgo de publicación (salida del R)

Análisis de heterogeneidad

Se conoce que existe heterogeneidad clínica, por cuanto se trata de estudios que analizan diferentes enfermedades, con diferentes participantes; no así, heterogeneidad metodológica, pues, los diseños de investigación empleados son muy similares. Aquí se trata de identificar la heterogeneidad estadística que pudiera afectar los resultados del metaanálisis.

La figura 2 muestra el gráfico de Galbraith, que demuestra la homogeneidad de los estudios, ya que todos los puntos se han ubicado formando un grupo sobre la abscisa y dentro de la banda de confianza. Y el gráfico de Baujat, en el cual se aprecia la gran influencia que ejerce el estudio 13 (ubicado en la esquina superior derecha), tanto en el valor global del indicador como a favor de la heterogeneidad.

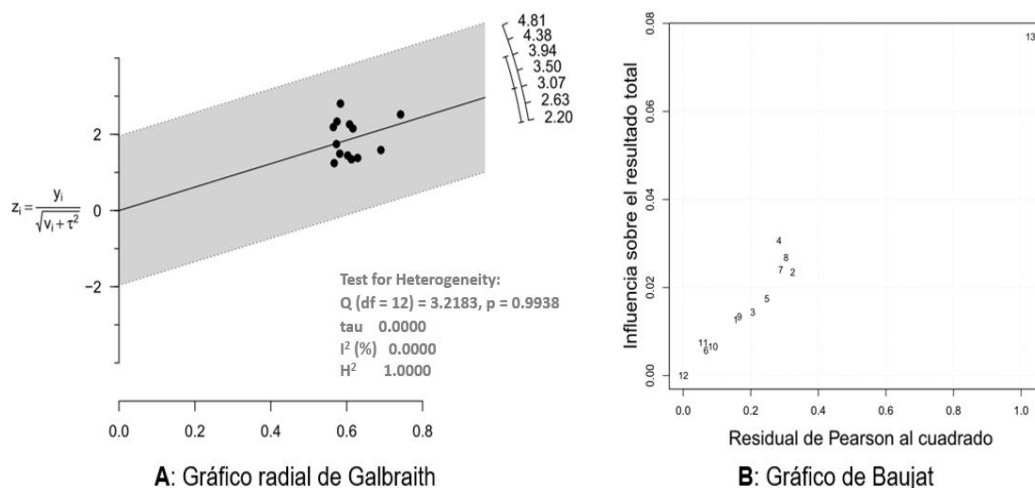


Fig. 2. Métodos gráficos para detectar heterogeneidad (salidas del R).

El test de homogeneidad de Cochran resultó ser no significativo, por lo que no se rechaza la hipótesis nula de homogeneidad. Además, los valores de τ^2 y los índices I^2 de inconsistencia y H^2 confirman la homogeneidad perfecta.

Combinación de resultados

Dado que se incluyó el total de los estudios y no una muestra de ellos y corroborada la no existencia de heterogeneidad se estimó el efecto global según el modelo de efecto fijo. No obstante, al no existir variación ($\tau^2 = 0$), se obtienen los mismos valores por el modelo de efecto aleatorio.

En la figura 3 se muestra el gráfico de influencia (*forest plot*) con los estudios ordenados de menor a mayor, según el valor del odds ratio de diagnóstico. En el mismo se aprecia una ganancia en potencia, con un odds ratio de diagnóstico global de 21,64 y un intervalo de confianza que va de 8,92 a 52,53.

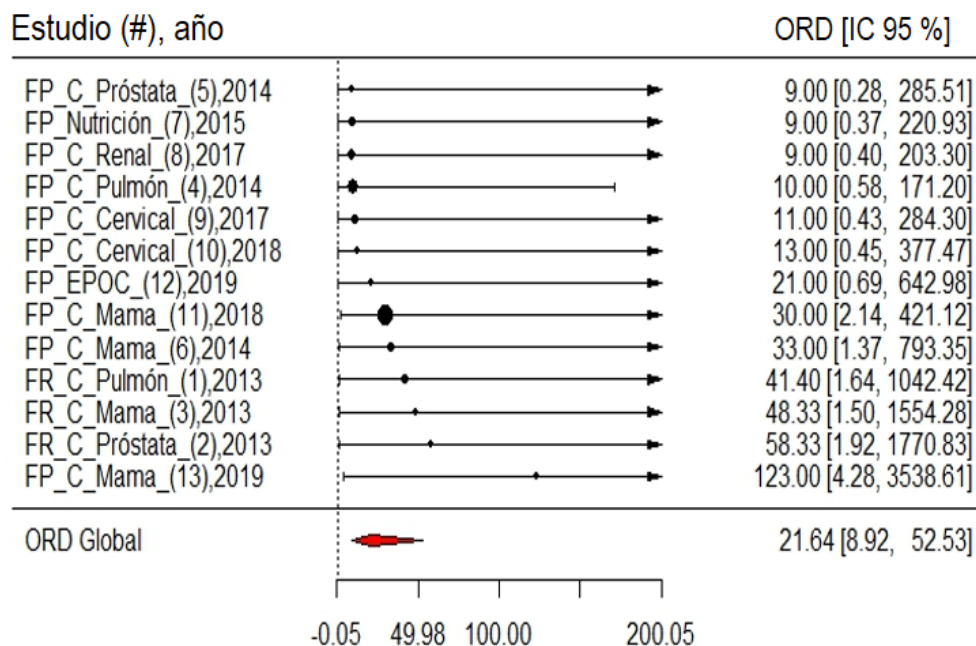


Fig. 3. Combinación de los odds ratio de diagnóstico (salida del R).

La figura 4 muestra la curva ROC resumen con un área bajo la curva (ABC) de 0,8896; lo cual indica un buen rendimiento del ASI-IMC en la identificación de factores de riesgo y pronósticos.

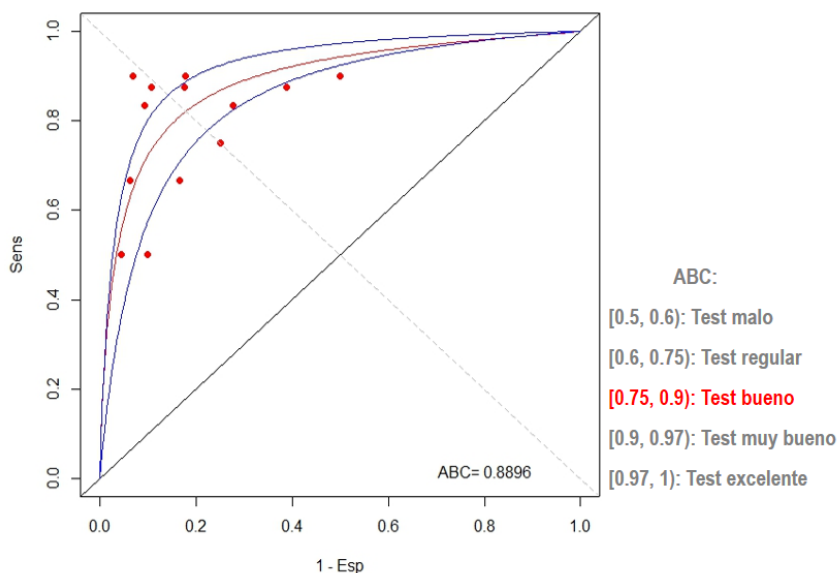


Fig. 4. Curva ROC resumen (salida del R).

Análisis de sensibilidad

El logaritmo del odds ratio de diagnóstico global (teniendo en cuenta los 13 estudios), fue de 3,0747. En la tabla I, se presentan los 13 metaanálisis realizados, eliminando un estudio cada vez, y se aprecian escasas variaciones en el estimador global del odds ratio de diagnóstico y en los estadígrafos de pruebas (Z-valor, Q de Cochran, Tau², I², y H². Al eliminar los estudios 1, 2, 3, 6, 11 o 13 disminuye el valor del indicador y eliminando el resto de los estudios este aumenta.

En todos los casos los cambios son pequeños, con excepción del estudio 13, con cuya exclusión del análisis se obtiene el menor valor del indicador.

Tabla I. Análisis de sensibilidad (Salida del R)

Estudio	Estimador	DE	Z-valor	p-valor	IC 95 %		χ ² de homogeneidad		Tau ²	I ²	H ²
					Inferior	Superior	Q	p			
1	3.0217	0.4705	6.4223	0.0000	2.0996	3.9439	3.0504	0.9900	0.0000	0.0000	1.000
2	3.0030	0.4685	6.4102	0.0000	2.0848	3.9211	2.8707	0.9923	0.0000	0.0000	1.000
3	3.0186	0.4679	6.4513	0.0000	2.1015	3.9357	2.9981	0.9908	0.0000	0.0000	1.000
4	3.1581	0.4762	6.6321	0.0000	2.2248	4.0914	2.9037	0.9919	0.0000	0.0000	1.000
5	3.1365	0.4680	6.7014	0.0000	2.2192	4.0539	2.9534	0.9913	0.0000	0.0000	1.000
6	3.0392	0.4711	6.4516	0.0000	2.1159	3.9624	3.1450	0.9887	0.0000	0.0000	1.000
7	3.1477	0.4708	6.6856	0.0000	2.2249	4.0704	2.9056	0.9919	0.0000	0.0000	1.000
8	3.1520	0.4719	6.6797	0.0000	2.2271	4.0768	2.8872	0.9921	0.0000	0.0000	1.000
9	3.1291	0.4702	6.6548	0.0000	2.2075	4.0506	3.0386	0.9902	0.0000	0.0000	1.000
10	3.1127	0.4689	6.6380	0.0000	2.1936	4.0317	3.1238	0.9890	0.0000	0.0000	1.000
11	3.0333	0.4802	6.3161	0.0000	2.0920	3.9745	3.1522	0.9886	0.0000	0.0000	1.000
12	3.0769	0.4684	6.5692	0.0000	2.1589	3.9949	3.2180	0.9875	0.0000	0.0000	1.000
13	2.9446	0.4690	6.2783	0.0000	2.0254	3.8639	2.1138	0.9981	0.0000	0.0000	1.000

Otros indicadores globales

En la tabla A II del anexo se presenta, en forma resumida y para los 14 indicadores empleados, los valores de los estimadores globales y algunos estadígrafos de prueba, según los modelos de efecto fijo y efecto aleatorio. En la misma se puede observar que el ASI-IMC demostró una capacidad de, aproximadamente, un 89% para reconocer factores de riesgo o pronósticos, cuando estos han sido detectados por la RLB, y del 87% para descartar estos factores cuando la RLB los ha descartado; que es 3,80 veces más probable que identifique los reales factores “supuestamente causales” cuando la RLB los detectó, que cuando los descartó. Similarmente, es 0,31 veces más probable que no los identifique, cuando la RLB los detectó, que cuando los descartó.

En general, todos los indicadores verifican un buen desempeño.

Los gráficos de influencia correspondientes a los indicadores mostrados en la tabla A2 del anexo se presentan en la figura A2 del anexo.

Discusión

Los métodos gráficos y no gráficos coincidieron en la no existencia de sesgo de publicación, ni heterogeneidad estadística en el estudio.

Teniendo en cuenta lo que plantean autores como Rodríguez Alcázar, ⁽²⁷⁾ sobre la prueba Q de Cochran como test con poco poder predictivo de heterogeneidad, al no ser concluyente si no se rechaza la hipótesis nula, se corroboró la no heterogeneidad a través de los índices I^2 , que describe el porcentaje de variación total entre los estudios que se debe a la heterogeneidad no relacionada con el azar y el H^2 .

El análisis de sensibilidad fue satisfactorio, el estudio 13 fue el que reportó mayor beneficio al valor del odds ratio de diagnóstico global; pero en general, los 13 análisis realizados mostraron escasa variación en el valor del indicador, lo cual pone de manifiesto la robustez de los resultados de este metaanálisis, corroborando la eficacia de la metodología propuesta.

No se encontraron otros estudios similares para comparar sus resultados con los de este trabajo, solo la tesis de Viltre, ⁽²⁸⁾ quien trabajó con los siete primeros estudios incluidos en este metaanálisis y obtuvo un odds ratio de diagnóstico global de 13,18 con un intervalo de confianza del 95% entre 4,02 y 43,28, mediante un modelo de efecto fijo, valor muy inferior al obtenido en este trabajo, muestra de la ganancia en potencia que aportan los últimos estudios realizados, como consecuencia de una mejor adecuación del ASI a las investigaciones médicas de causalidad a través de la metodología empleada.

Como resultado de este proceso de perfeccionamiento, el estudio 13 de este metaanálisis, se realizó íntegramente con la aplicación de la metodología ASI-IMC y en él se obtuvo un odds ratio de diagnóstico muy superior al resto de los estudios.

Finalmente, esta fase de validación demostró la efectividad del empleo del ASI-IMC, por lo que se concluye el estudio con una evaluación satisfactoria de la efectividad de la metodología de aplicación del ASI en la identificación de posibles factores causales en las investigaciones en salud según la metodología diseñada.

Referencias Bibliográficas

1. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Evolución histórica de las técnicas estadísticas y las metodologías para el estudio de la causalidad en ciencias médicas. Medisan.2019[citado 11/12/2019];23(3).Disponible en:
<http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2434>
2. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Por qué emplear el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? RCIM. 2019[citado 20/06/2019]; 11(1):88-103. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18592019000100088
3. Sagaró del Campo NM, Zamora-Matamoros L. ¿Cómo aplicar el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? Rev Electrónica Dr. Zoilo E Marinello Vidaurreta. 2020 [citado 26/12/2019]; 45(1). Disponible en:
<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1960>
4. García Mederos Y, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo N. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores de riesgo en pacientes con cáncer de pulmón. Medisan. 2015[citado 20/01/2019];19(8).Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800003
5. Moraga Rodríguez A, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo NM, Moraga Rodríguez A, Rodríguez Griñán A. Análisis estadístico implicativo para la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de pulmón. Medisan. 2016[citado 15/01/2019]; 20(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300010

6. Moraga Rodríguez A, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo NM, Moraga Rodríguez A, Rodríguez Griñán A. Análisis estadístico implicativo para la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de mama. Medisan. 2017[citado 15/01/2019]; 21(4):395-406. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000400003

7. Moraga Rodríguez A, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo NM, Moraga Rodríguez A, Rodríguez Griñán A. Análisis estadístico implicativo para la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de próstata. Medisan. 2018[citado 15/05/2019];22(1).Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000100007

8. Paez Candelaria Y, Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L. Análisis estadístico implicativo en la determinación de factores pronósticos del estado nutricional del paciente grave al egreso. Medisan.2018 [citado 20/01/2019]; 22(6). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000600007

9. Galano Vázquez K, Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Lambert Matos Y, Mingui Carbonell E. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de mortalidad del cáncer renal. Rev Inf Cient.2018 [citado 14/05/2019]; 97(4). Disponible en:

<http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2268>

10. Pardo Santana S, Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Viltre Castellanos DM. Utilidad del análisis estadístico implicativo para identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019[citado 25/02/2020]; 44(4). Disponible en:

<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1869>

11. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Propuesta metodológica de contextualización del análisis estadístico implicativo a las investigaciones médicas de causalidad. RCIM. 2020[citado 25/08/2020];12(1):31-43.Dsponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18592020000100031&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. Botella J, Sánchez Meca J. Meta-análisis en Ciencias Sociales y de la Salud. Madrid: Síntesis; 2015.

13. Botella J, Zamora Á. El meta-análisis: una metodología para la investigación en educación. Educación XX1. 2017[citado 12/05/2019];20(2):17-38. Disponible en: <http://revistas.uned.es/index.php/educacionXX1/article/view/19030>

14. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. Korean J Anesthesiol. 2018[citado 12/05/2019];71(2):103-112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5903119/>

15. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf

16. González Rodríguez MP, Velarde Mayol C. Lista de comprobación de estudios sobre precisión de pruebas diagnósticas: declaración STARD. Evid Pediatr. 2012[citado 20/08/2019];88(2):43. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6032/lista-de-comprobacion-de-estudios-sobre-precision-de-pruebas-diagnosticas-declaracion-stard>

17. Molina Arias M. El metaanálisis de pruebas diagnósticas. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015[citado 06/05/2019];17(67). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000400023

18. Hartzes AM, Morgan CJ. Meta-analysis for diagnostic. J Nucl Cardiol. 2019[citado 02/07/2019];26(1):68-71. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12350-018-01485-y>

19. Baujat B, Mahé C, Pignon JP, Hill C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Stat Med*. 2002[citado 06/05/2019];21(18):2641-2652. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.1221>

20. Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol*. 2018[citado 06/05/2019];63(7). Disponible en:

<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aab4b1/meta>

21. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med*. 1993[citado 05/08/2019];12(14):1293-1316. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.4780121403>

22. Delgado Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva*. 2018[citado 08/05/2019];42(7):444-453. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569117302942>

23. Lin L, Chu H. Quantifying Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics*. 2018[citado 25/07/2020];74(3):785-794. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/biom.12817>

24. Godavitarne C, Robertson A, Ricketts DM, Rogers BA. Understanding and interpreting funnel plot for the clinician. *Br J Hosp Med(Lond)*. 2018[citado 25/08/2019];79(10):578-583. Disponible en:

<https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/hmed.2018.79.10.578>

25. McInnes M, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, PRISMA-DTA Group, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test

accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *Jama*. 2018[citado 25/04/2021];319(4):388-396. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2670259>

26. Chang BJ, Hoaglin DC. Meta-analysis of Odds Ratios: Current Good Practices. *Med Care*. 2017[citado 18/05/2019];55(4):328-335. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352535/>

27. Rodríguez Alcázar FJ. Revisión sistemática del impacto del sesgo de publicación en metaanálisis y la influencia de la heterogeneidad en los métodos de detección [Tesis]. [Salamanca, España]: Universidad de Salamanca; 2017. 107p Disponible en: <https://gredos.usal.es/handle/10366/136925?show=full>

28. Viltre Castellanos DM. Eficacia del Análisis Estadístico Implicativo en los estudios clínico-epidemiológicos de causalidad, basada en la evidencia. [Tesis]. [Santiago de Cuba]: Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba; 2017. 28p. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nelsa-Sagaro/publication/338805424_Eficacia_del_Analisis_Estadistico_Implicativo_en_los_estudios_clinico-epidemiologicos_de_causalidad_basada_en_la_evidencia/links/5e2b5cd4a6fdcc70a148ee5d/Eficacia-del-Analisis-Estadistico-Implicativo-en-los-estudios-clinico-epidemiologicos-de-causalidad-basada-en-la-evidencia.pdf

Financiamiento

Las autoras declaran no haber recibido financiamiento para la investigación.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de autoría

Conceptualización: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Curación de datos: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Análisis formal: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Investigación: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Metodología: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Administración del proyecto: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Supervisión: Larisa Zamora Matamoros

Validación: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Visualización: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Redacción – borrador original: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Redacción – revisión y edición: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Anexos

Tabla A I. Estudios incluidos en el metaanálisis y sus características

No	Año	Estudio	V+	F+	F-	V-	N	Peso	Contribución
1	2013	FR Cáncer pulmón	4	2	0	11	17	0.3691155	7.553988
2	2013	FR Cáncer próstata	3	1	0	12	16	0.3297739	6.748856
3	2013	FR Cáncer de mama	2	1	0	14	17	0.3189150	6.526628
4	2014	FP Cáncer pulmón	2	2	1	10	15	0.4761905	9.745287
5	2014	FP Cáncer próstata	1	1	1	9	12	0.3214286	6.578069
6	2014	FP Cáncer mama 1	3	3	0	16	22	0.3799342	7.775393
7	2015	FP Nutrición al egreso en graves	3	1	1	3	8	0.3750000	7.674414
8	2017	FP Cáncer renal	4	6	0	6	16	0.3952703	8.089247
9	2017	FP Cáncer cervicouterino 1	3	3	0	5	11	0.3632075	7.433080
10	2018	FP Cáncer cervicouterino 2	2	2	0	6	10	0.3385417	6.928290
11	2018	FP Cáncer de mama 2	4	1	2	15	22	0.5504587	11.265194
12	2019	FP Estado al egreso en EPOC exacerbada	1	1	1	21	24	0.3281250	6.715112
13	2019	FP Cáncer de mama 3	4	1	0	20	25	0.3404059	6.966442
V+: Verdaderos positivos F+: Falsos positivos F-: Falsos negativos V-: Verdaderos negativos N: Total de variables FR: Identificación de factores de riesgo FP: Identificación de factores pronósticos EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica									

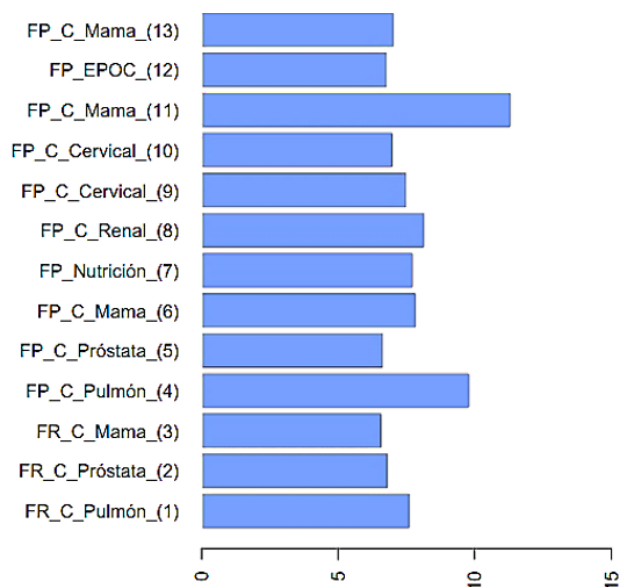


Fig. A 1. Contribución de cada estudio al metaanálisis según odds ratio de diagnóstico (salida del R)

Tabla A II. Estimadores globales y sus características según modelo efecto aleatorio y efecto fijo (salida del R)

Indicador Global	Valor	DE	Intervalo de confianza		Chi ² de homogeneidad		Tau ²	I ²	H ²
			Inferior	Superior	Q (df = 12)	p-valor			
Sensibilidad (%)	88.9995	0.04960	79.2788	98.7201	16.2445	1.803e-01	8.239e-03	26.13	1.354
Especificidad (%)	86.8967	0.03113	80.7961	92.9974	19.4903	7.736e-02	4.487e-03	38.43	1.624
Valor Predictivo Positivo (%)	60.6413	0.04579	51.6664	69.6161	9.6287	6.485e-01	0.000e+00	0.00	1.000
Valor Predictivo Negativo (%)	97.7506	0.01866	94.0933	101.4079	5.7240	9.293e-1	0.000e+00	0.00	1.000
Tasa de Falsos positivos (%)	13.1033	0.03113	7.0026	19.2039	19.4903	7.736e-2	4.487e-03	38.43	1.624
Tasa de Falsos negativos (%)	11.0005	0.04960	1.2799	20.7212	16.2445	1.803e-01	8.239e-03	26.13	1.354
Índice de validez o exactitud (%)	87.6381	0.02393	82.9470	92.3292	14.1634	2.904e-01	1.115e-03	15.27	1.180
Razón de verosimilitud positiva	6.1671	0.95881	4.2878	8.0463	342.2989	5.905e-66	1.131e+01	96.49	28.525
Razón de verosimilitud negativa	0.3498	0.26649	-0.1726	0.8721	0.3041	1.000e+00	0.000e+00	0.00	1.000
Odds ratio de diagnóstico	31.9551	8.00090	16.2736	47.6366	696.2027	2.865e-41	8.160e+02	98.28	58.017
Índice de Youden	0.5742	0.06140	0.4538	0.6945	5.3099	9.468e-01	0.000e+00	0.00	1.000
Índice de Youden (Chen)	0.5710	0.05877	0.4558	0.6862	5.6506	9.327e-01	0.000e+00	0.00	1.000
Índice de Kappa	0.6291	0.24806	0.1429	1.1153	0.4837	1.000e+00	0.000e+00	0.00	1.000
Coefficiente Phi	0.5766	0.23077	0.1244	1.0289	0.3542	1.000e+00	0.000e+00	0.00	1.000

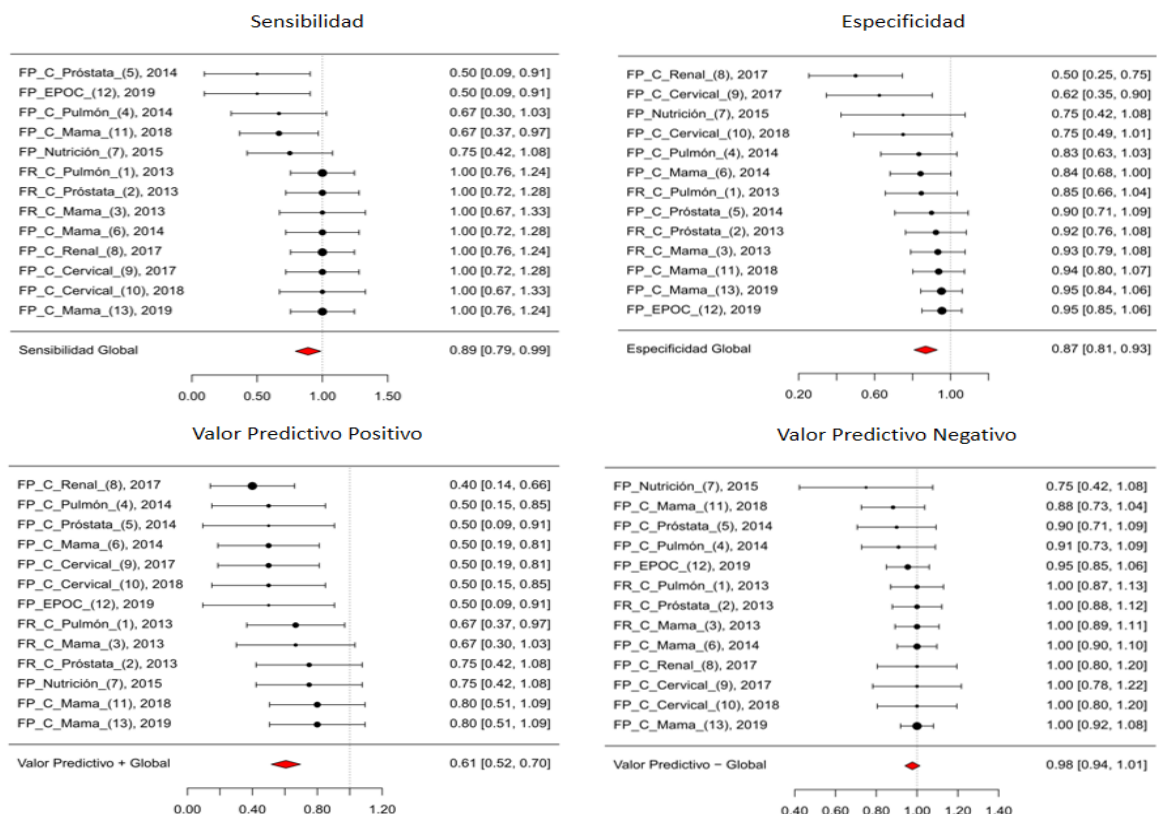


Fig. A2: Método gráfico para la combinación de efectos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos (salidas del R)

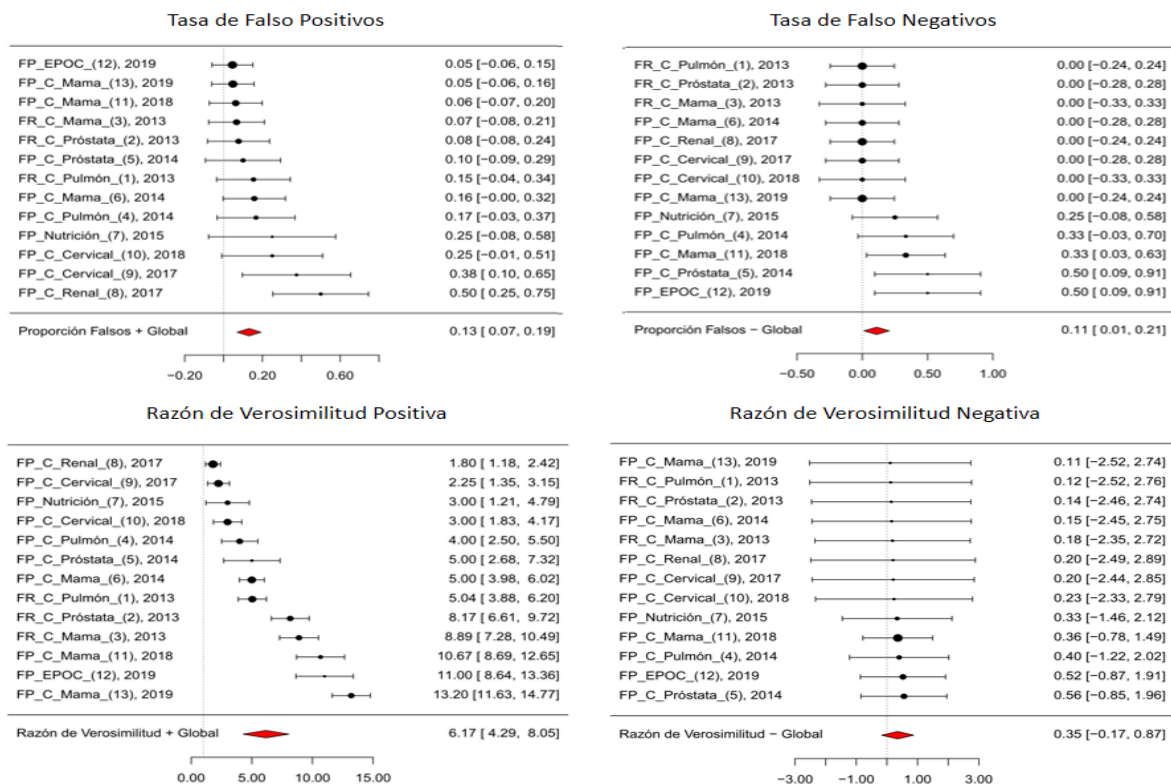


Fig. A3: Método gráfico para la combinación de efectos de tasas de falsos positivos y negativos y razones de verosimilitud (salidas del R)

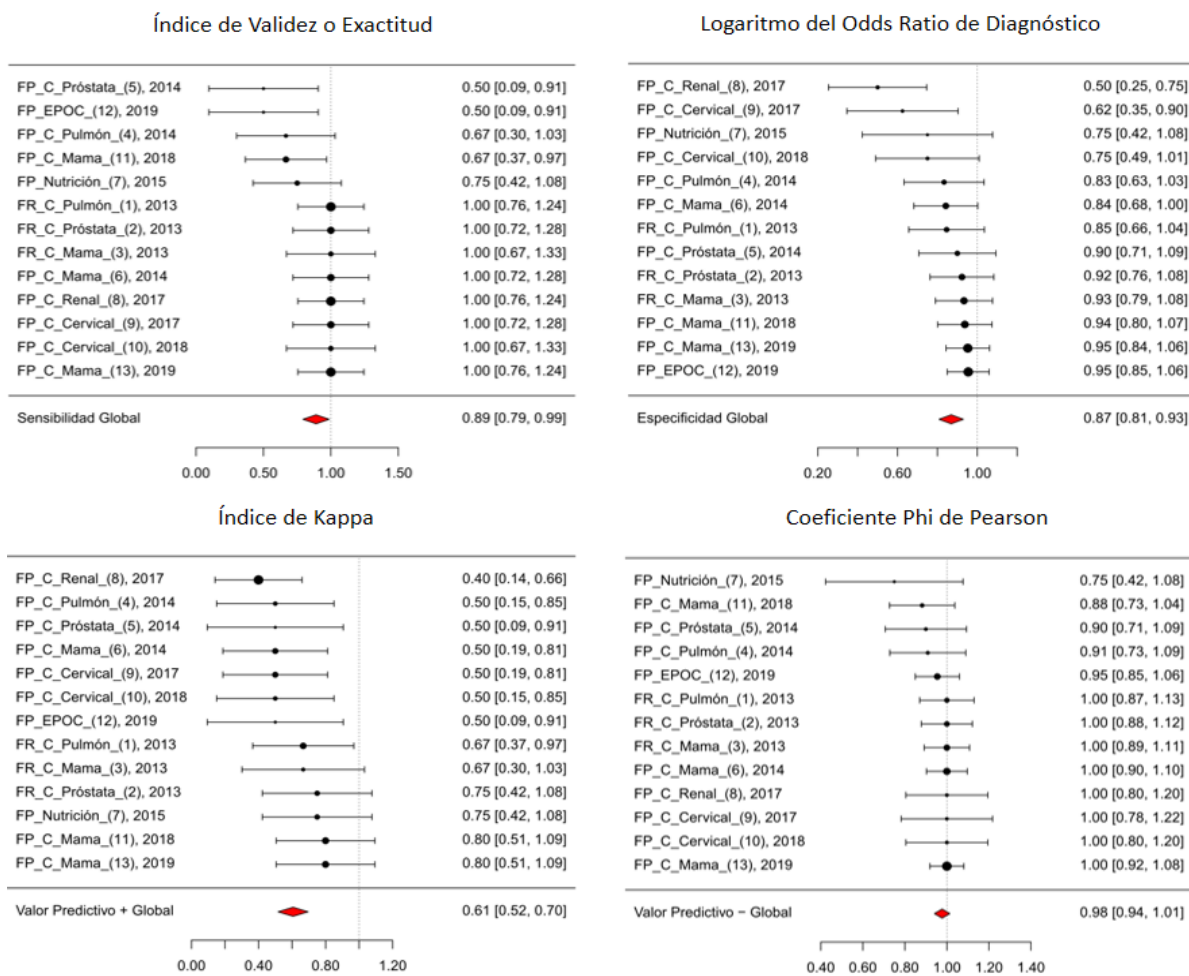


Fig. A 4. Método gráfico para la combinación de efectos de índices de validez, kappa, logaritmo del odds ratio de diagnóstico y coeficiente Phi (salidas del R)

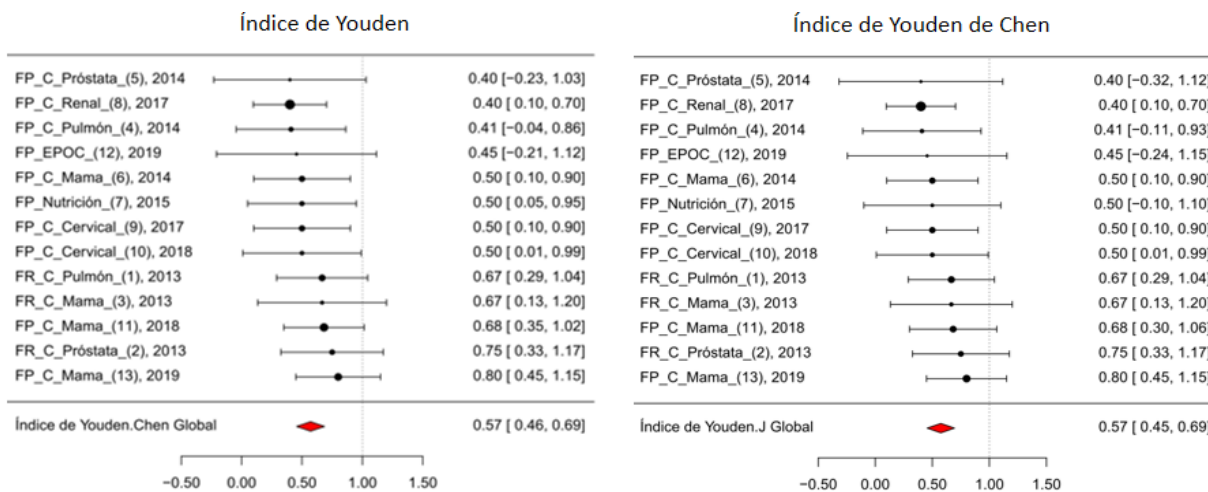


Fig. A5: Método gráfico para la combinación de efectos del índice de Youden (salidas del R)



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)