

Introducción a metaanálisis en red

UA Medicina Preventiva y
Social – Facultad de Medicina.
Grupo Cochrane Uruguay

Dra. Alicia Aleman
Lic. Mercedes Colomar

Septiembre, 2025



FACULTAD DE
MEDICINA

175
AÑOS



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



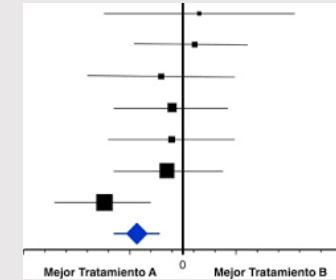
Hoja de Ruta

- Presentación de equipo docente y participantes
- Objetivos del taller
- Conceptos generales de Metaanálisis tradicional
- Metaanálisis en red
 - Tipos de evidencia
 - Tipos de comparaciones
 - Grafico de Red o Diagrama
 - Supuestos Metodológicos
 - Presentación de Resultados
 - Fortalezas y Limitaciones

Objetivos del taller

- Introducir al concepto de Metaanálisis en Red y su interpretación para la toma de decisiones clínicas y en salud publica

Metaanálisis tradicional



- Una revisión sistemática con metaanálisis tradicional proporciona un único resultado combinado de dos o más estudios sobre el mismo factor (por ej. una intervención) y para cada desenlace estudiado.
- Combina estudios que comparan los mismos factores y los mismos desenlaces:
 - Por ej. nuevo fármaco oncológico *versus* tratamiento estándar para el desenlace recurrencia de la enfermedad, o calidad de vida.

Limitaciones del Metaanálisis Tradicional

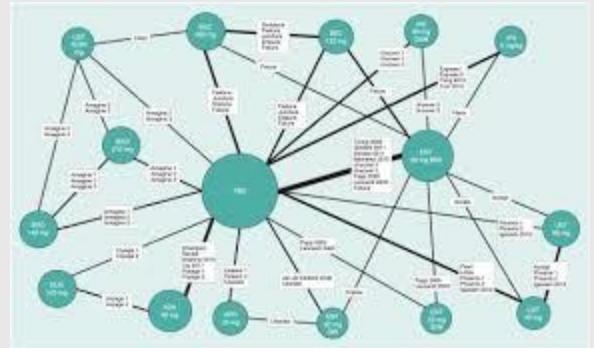
No suelen comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez

Si no existen estudios que comparan directamente 2 o más tratamientos, no puede estimar sus efectos relativos



No es adecuado para proporcionar información completa sobre los efectos relativos de múltiples tratamientos en un análisis simultáneo

Metaanálisis en red (MAR)*

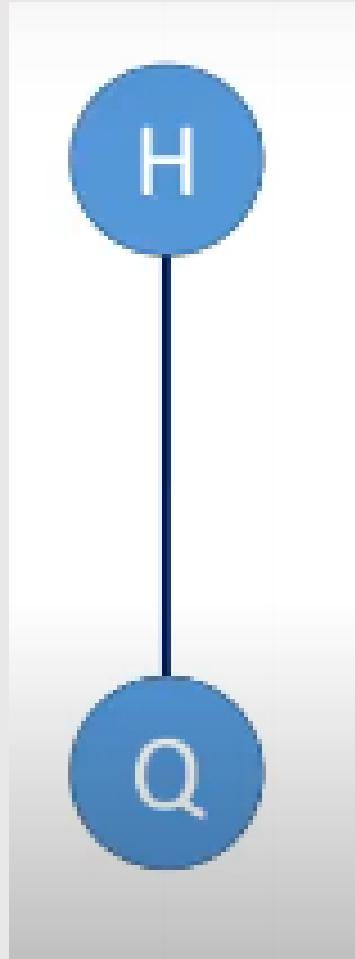


- Cuando hay múltiples alternativas terapéuticas que compiten para una condición médica.
 - Es una herramienta estadística que permite compararlas, incluso cuando los tratamientos no se han comparado directamente entre sí.
 - Amplía al metaanálisis tradicional al integrar tres o más intervenciones e incorpora comparaciones indirectas.

Conceptos – Tipos de evidencia

- **Evidencia directa:** información de estudios que han comparado dos intervenciones directamente entre sí.
- **Evidencia indirecta :** información obtenida al comparar dos intervenciones de interés a través de un comparador común, utilizando dos conjuntos separados de estudios.
- **Evidencia Mixta:** combinación de evidencia directa e indirecta para estimar el efecto relativo de pares de intervenciones en una red de intervenciones.

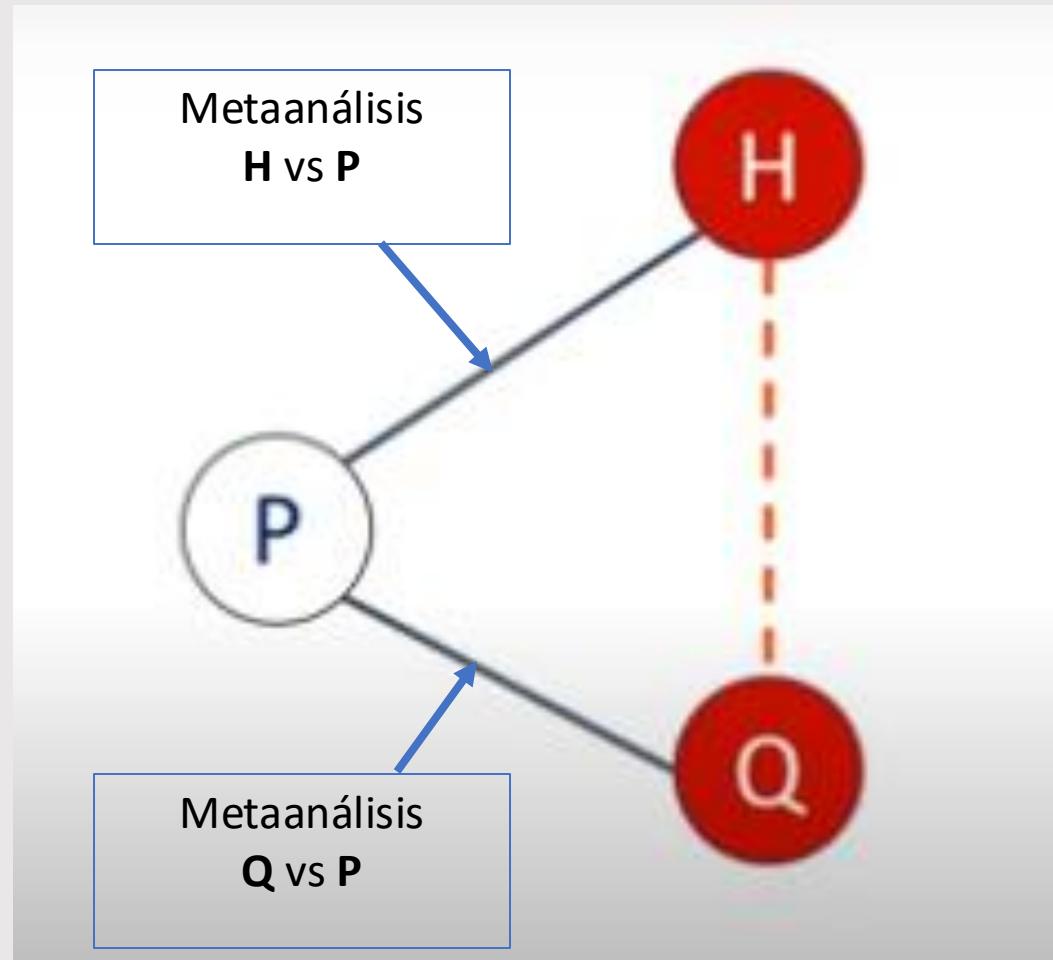
Evidencia Directa



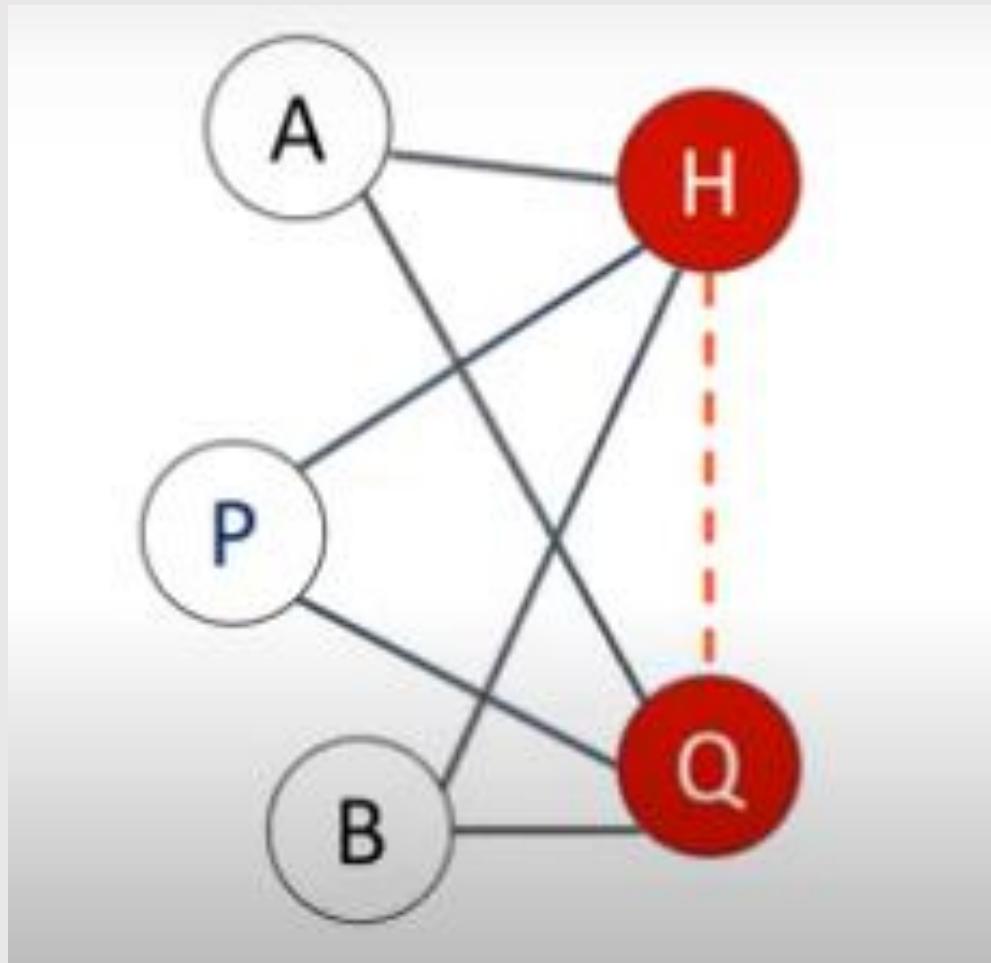
Comparación proveniente de:

- ECAS
- Metaanálisis tradicional

Evidencia indirecta



Evidencia indirecta



Evidencia Mixta

Comparación indirecta y directa

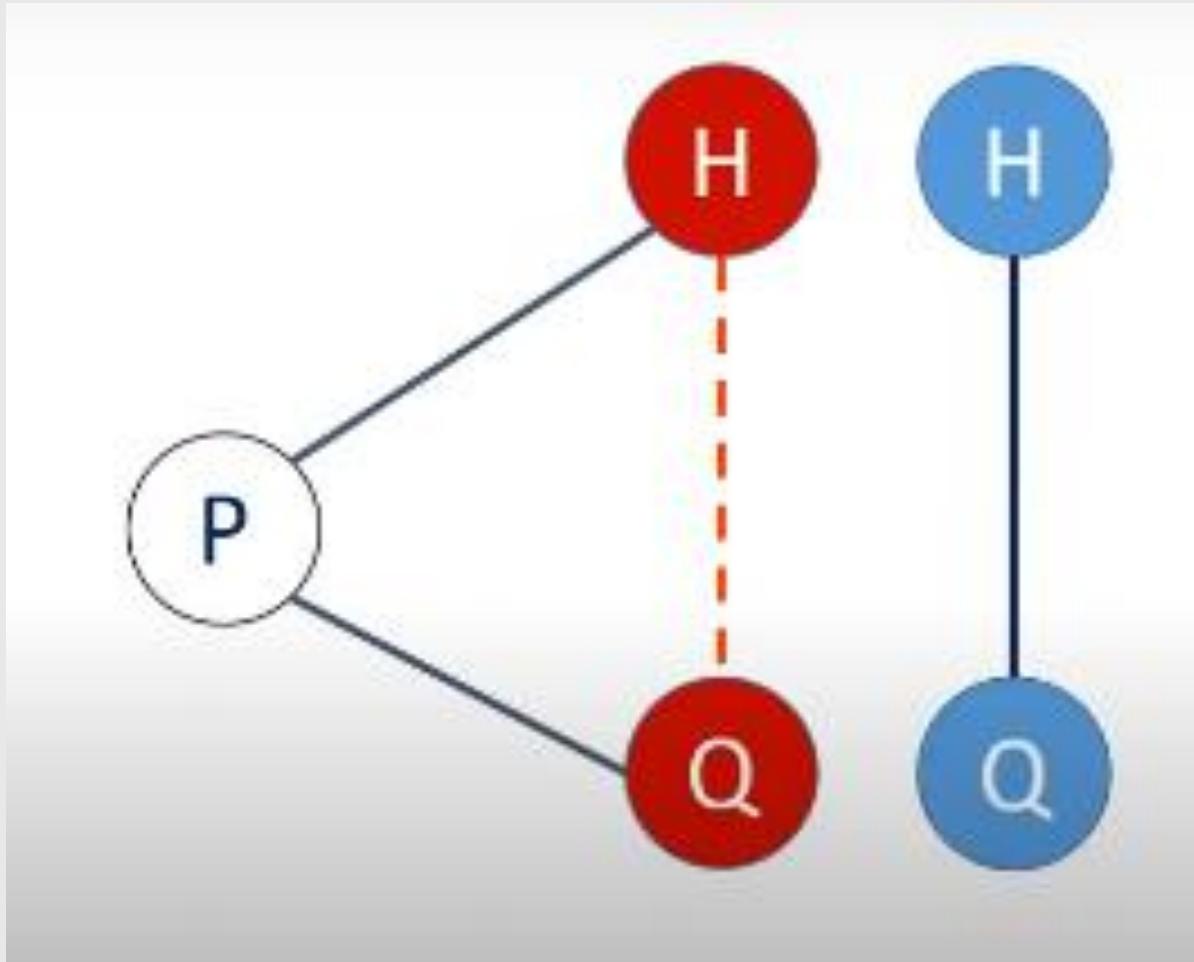
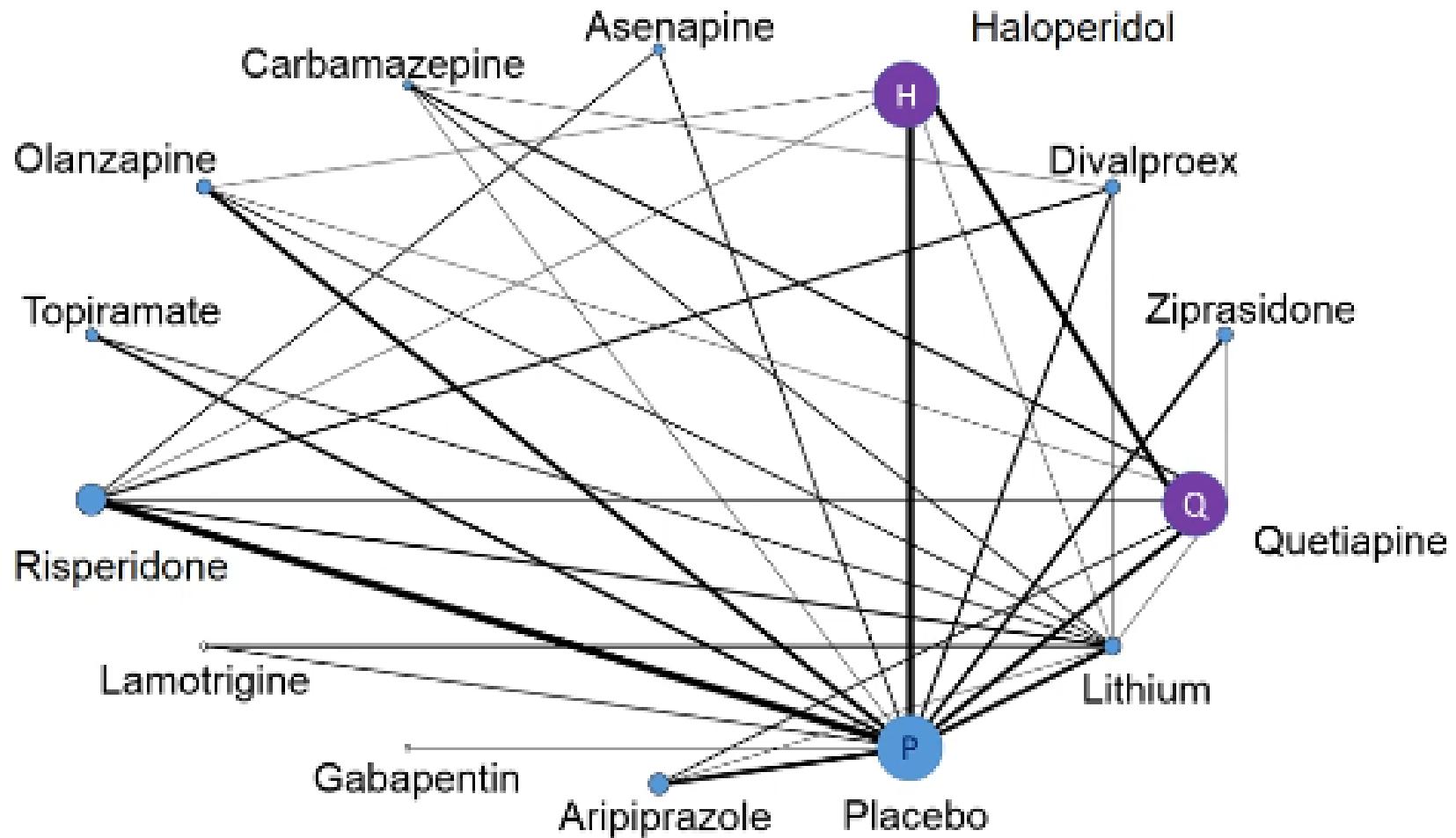


Diagrama del MAR (gráfico de red)

- Representación gráfica de la geometría de una red de intervenciones. El diagrama permite mostrar si la comparación de dos intervenciones proviene de evidencia directa, indirecta o ambas.
- Está compuesto por:
 - Nodos: círculos que representan cada intervención incluida en el MAR.
 - Enlaces: líneas que conectan dos nodos. Un enlace entre dos nodos indica que existe evidencia directa para la comparación.
(ver tamaño de nodo y ancho de la línea)

Network of interventions for Acute Mania



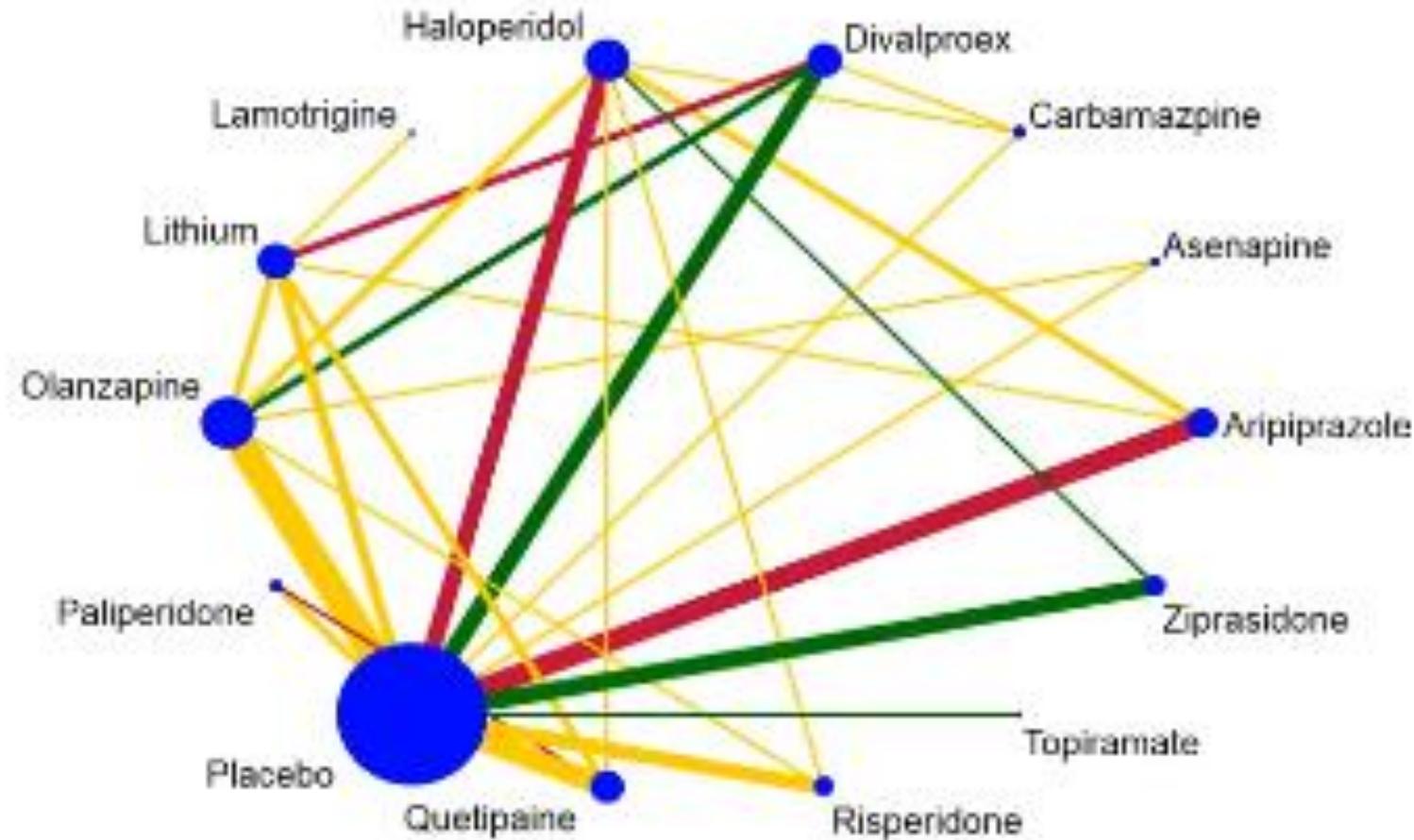
Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2011; 378:1306-15.

Supuestos metodológicos del MAR

- La validez de las comparaciones indirectas dependerá de la calidad de los estudios, la variabilidad entre estudios y los sesgos de información.
- Se evalúa para cada desenlace por separado
- No es solo la estimación numérica de diversas comparaciones indirectas o mixtas, sino que también propone una jerarquía de intervenciones.

Metaanálisis en red: síndrome maníaco

Riesgo de Sesgo



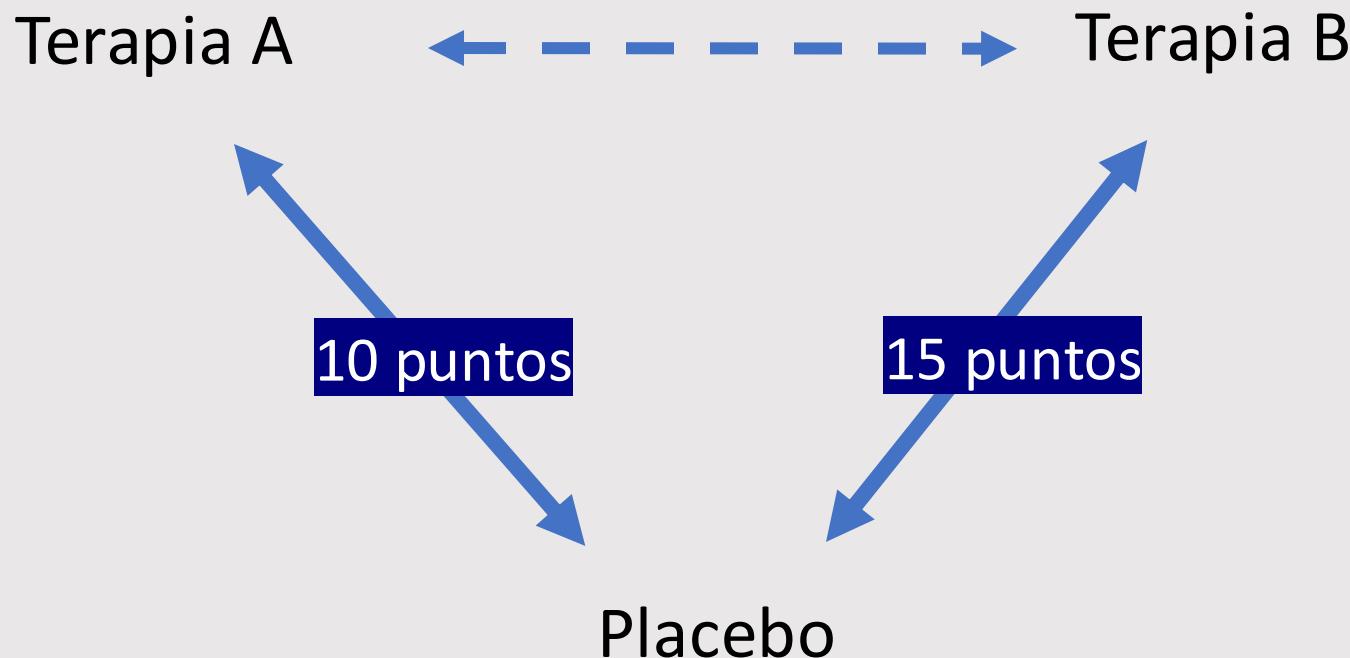
Supuestos metodológicos del MAR

- Supuesto de transitividad (tanto clínica como metodológica). Si un tratamiento B es mejor que A y A es mejor que C, se asume que B es mejor que C
- Supuesto de homogeneidad

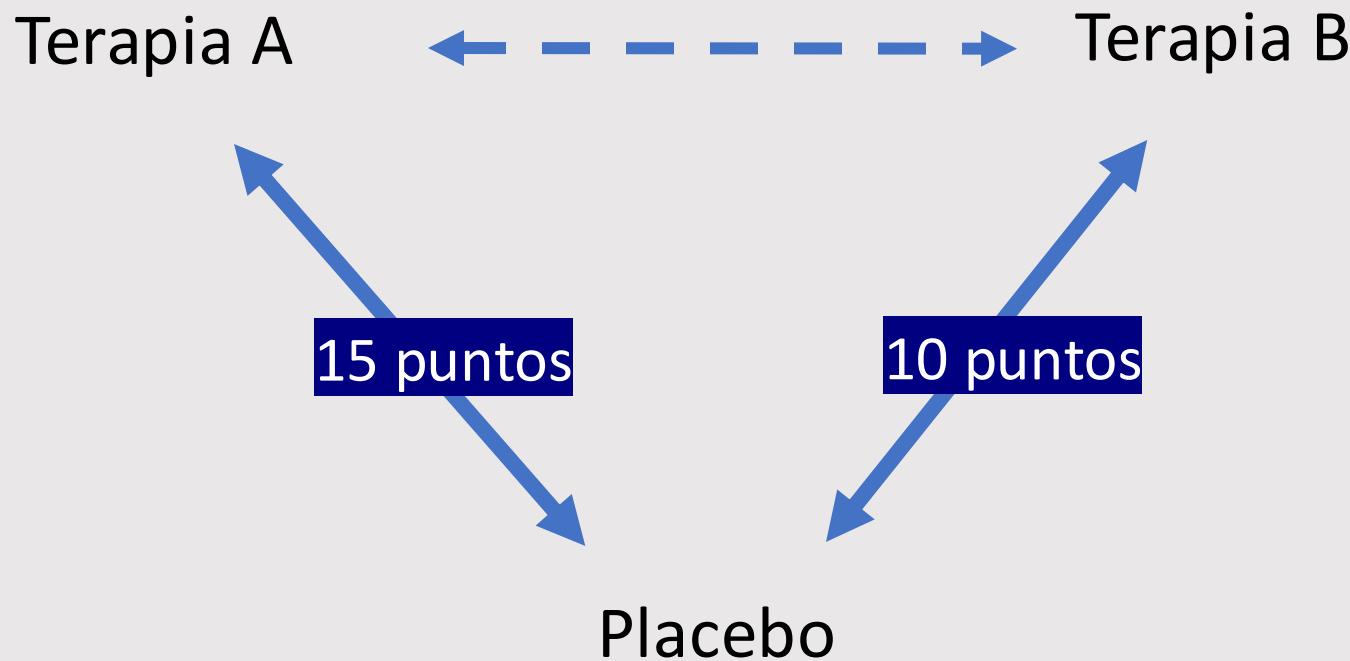
No existe heterogeneidad en la intervención ni distribución de los modificadores de efecto o factores de confusión.
- Supuesto de consistencia

Evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas debe ser consistente. La consistencia puede depender del diseño de los estudios, gravedad de los pacientes, tratamientos concomitantes, entre otros.

Comparación indirecta desenlace continuo (CdV)



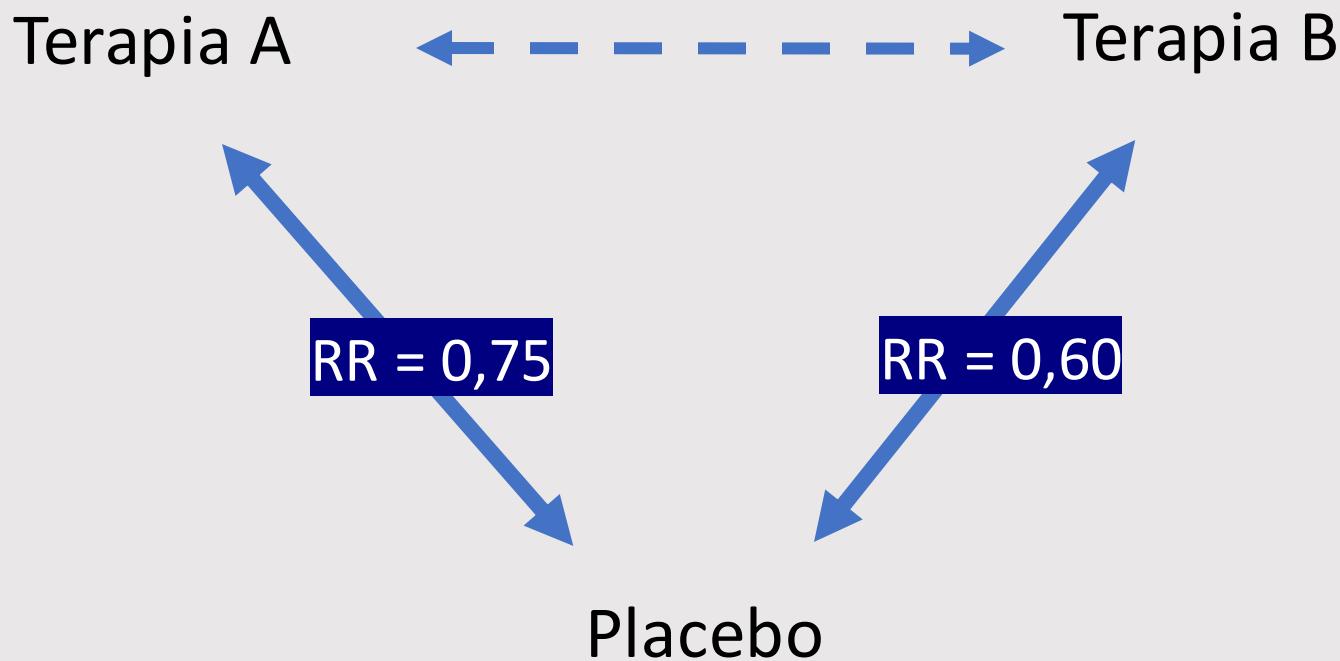
Comparación indirecta desenlace continuo (CDV)



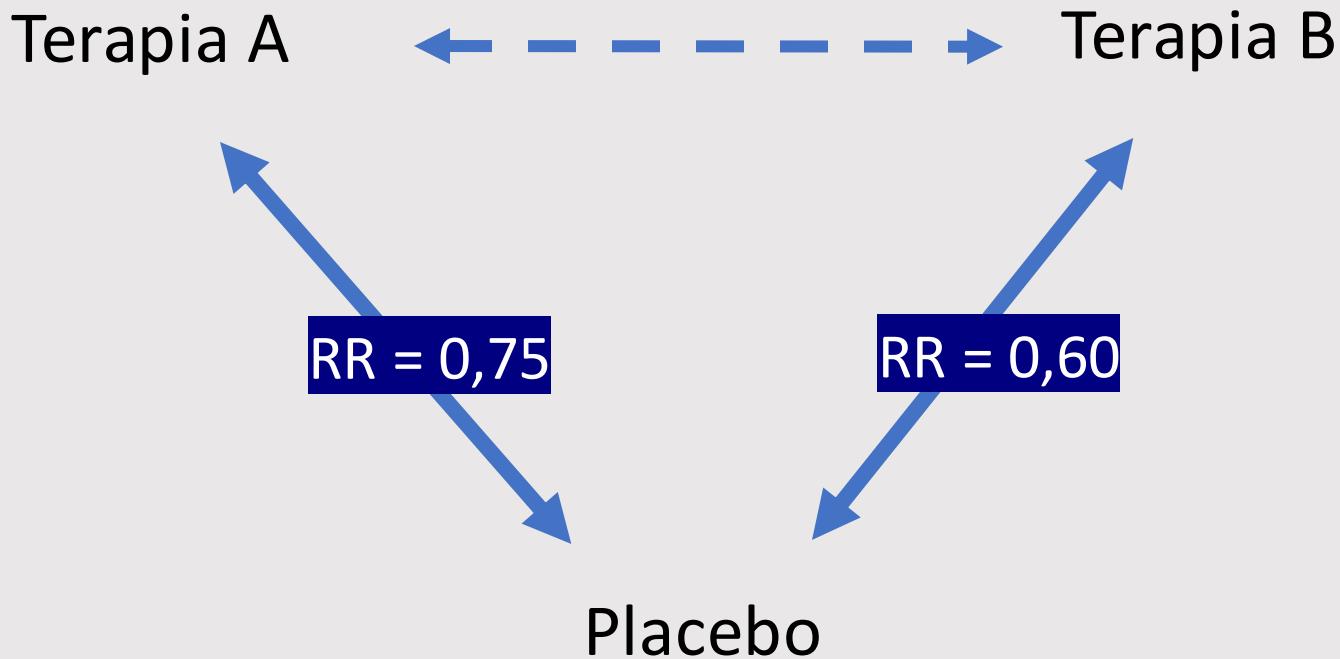
Diferencia de efecto **A** vs **B** = $15 - 10 = 5$ puntos

Diferencia de efecto de **B** vs **A** = $10 - 15 = 5$ puntos

Comparación indirecta desenlace binario (recaída)



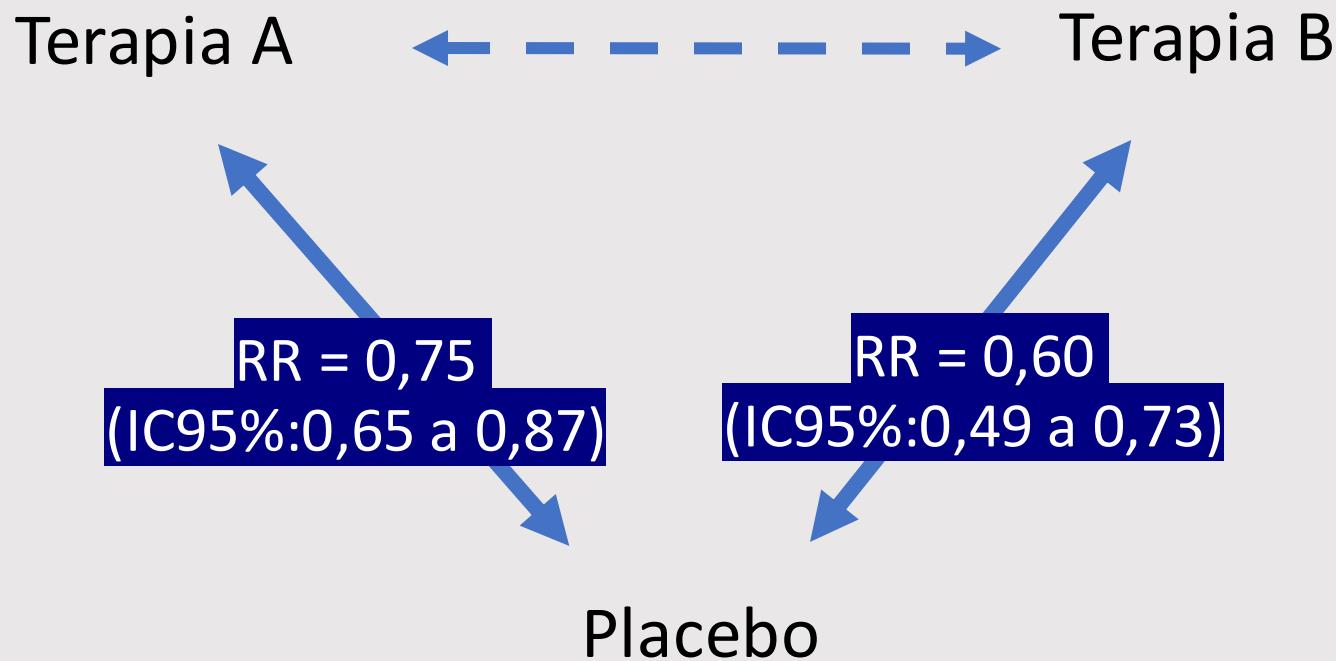
Comparación indirecta Desenlace binario (recurrencia)



Efecto relativo **A** comparado **B** = $0,75 / 0,60 = 1,25$

Efecto relativo **B** comparado **A** = $0,60 / 0,75 = 0,88$

Comparación indirecta desenlace binario (recaída)



Precisión de comparaciones indirectas

Desenlaces cuantitativos

$$\text{Var}(X_1 - X_2) = \text{Var}(X_1) + \text{Var}(X_2)$$

$$\text{Var}_{(X_1)} = (\text{SE}_{(X_1)})^2 \longrightarrow \text{SE}_{(X_1)} = \sqrt{\text{Var}_{(X_1)}}$$

$$\text{IC95\% } X_1 = \underline{X}_1 \pm \text{SE}_{(X_1)}$$

$$\text{IC95\% } X_2 = \underline{X}_2 \pm \text{SE}_{(X_2)}$$

- Si tengo los IC95% puede calcular el $\text{SE}_{(X_1)}$ y de $\text{SE}_{(X_2)}$
- Si tengo el $\text{SE}_{(X_1)}$ y $\text{SE}_{(X_2)}$ puedo calcular $\text{Var}_{(X_1)}$ y $\text{Var}_{(X_2)}$
- Si tengo el $\text{Var}_{(X_1)}$ y $\text{Var}_{(X_2)}$ puedo calcular $\text{Var}_{(X_1-X_2)}$

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6):683-91.
doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.

Precisión de comparaciones indirectas Desenlaces binarios

- $\text{Var}(X_1 - X_2) = \text{Var}(X_1) + \text{Var}(X_2)$
- $\text{RR}_{AB} = \text{RR}_{AP} / \text{RR}_{BP}$
- $\ln(\text{RR}_{AB}) = \ln(\text{RR}_{AP}) - \ln(\text{RR}_{BP})$
- $\text{Var}(\ln \text{RR}_{AB}) = \text{Var}(\ln \text{RR}_{AP}) + \text{Var}(\ln \text{RR}_{BP})$

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6):683-91. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.

Presentación de múltiples resultados en MAR

Placebo - P	RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)
RR (95% IC)	Q	RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)
RR (95% IC)	RR (95% IC)	R	RR (95% IC)	RR (95% IC)
RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)	S	RR (95% IC)
RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)	T

- Comparación
- Desenlace 1
- Desenlace 2

RR: riesgo relativo.

IC: intervalo de confianza.

Guselkumab 100 mg	Ibekizumab 80 mg Q2W	Brodalumab 210 mg	Secukinumab 300 mg	Infliximab 5 mg/kg	Adalimumab 40 mg	Brodalumab 140 mg	Ustekinumab 90 mg	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 45/90 mg	Secukinumab 150 mg	Etanercept 50 mg BIW	Etanercept 50 mg QW	Etanercept 25 mg BIW	Apremilast 30 mg	Placebo
1.003 (0.88 - 1.14)	1.03 (0.90 - 1.18)	1.03 (0.91 - 1.16)	1.16 (1.02 - 1.32)	1.16 (0.92 - 1.30)	1.08 (0.94 - 1.40)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.05 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.04 (0.89 - 1.21)	1.06 (0.997 - 1.48)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.05 (0.89 - 1.21)	1.05 (0.86 - 1.27)
1.03 (1.03 - 1.38)	1.19 (1.05 - 1.36)	1.03 (1.01 - 1.16)	1.16 (1.02 - 1.32)	1.16 (0.92 - 1.30)	1.08 (0.94 - 1.40)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.05 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.04 (0.89 - 1.21)	1.06 (0.997 - 1.48)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.05 (0.89 - 1.21)	1.05 (0.86 - 1.27)
1.30 (1.08 - 1.56)	1.29 (1.10 - 1.54)	1.26 (1.06 - 1.50)	1.26 (1.02 - 1.32)	1.08 (0.92 - 1.30)	1.08 (0.94 - 1.40)	1.16 (0.95 - 1.44)	1.16 (0.95 - 1.44)	1.01 (0.84 - 1.23)	1.01 (0.84 - 1.23)	1.01 (0.82 - 1.24)	1.01 (0.997 - 1.48)	1.01 (0.89 - 1.27)	1.01 (0.86 - 1.27)	1.01 (0.89 - 1.21)	1.01 (0.86 - 1.27)
1.49 (1.31 - 1.70)	1.49 (1.28 - 1.73)	1.45 (1.25 - 1.68)	1.45 (1.06 - 1.47)	1.25 (1.06 - 1.47)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.15 (0.94 - 1.40)	1.05 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.04 (0.89 - 1.21)	1.06 (0.997 - 1.48)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.05 (0.89 - 1.21)	1.05 (0.86 - 1.27)
1.51 (1.27 - 1.81)	1.51 (1.28 - 1.79)	1.46 (1.28 - 1.69)	1.46 (1.07 - 1.51)	1.26 (1.07 - 1.51)	1.16 (0.95 - 1.44)	1.16 (0.95 - 1.44)	1.16 (0.95 - 1.44)	1.01 (0.84 - 1.23)	1.01 (0.84 - 1.23)	1.01 (0.82 - 1.24)	1.01 (0.997 - 1.48)	1.01 (0.89 - 1.27)	1.01 (0.86 - 1.27)	1.01 (0.89 - 1.21)	1.01 (0.86 - 1.27)
1.53 (1.28 - 1.83)	1.52 (1.30 - 1.80)	1.48 (1.25 - 1.76)	1.48 (1.08 - 1.53)	1.28 (0.96 - 1.44)	1.18 (0.96 - 1.44)	1.18 (0.96 - 1.44)	1.18 (0.96 - 1.44)	1.03 (0.85 - 1.24)	1.03 (0.85 - 1.24)	1.01 (0.82 - 1.24)	1.03 (0.997 - 1.48)	1.03 (0.89 - 1.27)	1.03 (0.86 - 1.27)	1.03 (0.89 - 1.21)	1.03 (0.86 - 1.27)
1.58 (1.34 - 1.87)	1.58 (1.36 - 1.84)	1.53 (1.31 - 1.80)	1.53 (1.12 - 1.56)	1.32 (1.12 - 1.56)	1.22 (0.997 - 1.48)	1.22 (0.997 - 1.48)	1.22 (0.997 - 1.48)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.89 - 1.21)	1.06 (0.997 - 1.48)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.89 - 1.21)	1.05 (0.86 - 1.27)
1.62 (1.34 - 1.97)	1.61 (1.35 - 1.96)	1.57 (1.34 - 1.85)	1.57 (1.14 - 1.62)	1.35 (0.998 - 1.56)	1.25 (0.89 - 1.34)	1.25 (0.89 - 1.34)	1.25 (0.89 - 1.34)	1.08 (0.89 - 1.29)	1.08 (0.89 - 1.29)	1.07 (0.85 - 1.32)	1.08 (0.998 - 1.56)	1.08 (0.89 - 1.29)	1.07 (0.89 - 1.29)	1.06 (0.85 - 1.32)	1.06 (0.85 - 1.32)
1.66 (1.38 - 2.01)	1.65 (1.40 - 1.97)	1.61 (1.35 - 1.93)	1.61 (1.21 - 1.60)	1.39 (1.04 - 1.57)	1.28 (0.91 - 1.36)	1.11 (0.91 - 1.36)	1.11 (0.91 - 1.36)	1.10 (0.89 - 1.35)	1.10 (0.89 - 1.35)	1.09 (0.88 - 1.34)	1.10 (0.998 - 1.56)	1.10 (0.89 - 1.35)	1.09 (0.88 - 1.34)	1.05 (0.86 - 1.28)	1.05 (0.86 - 1.28)
3.10 (2.60 - 3.67)	3.09 (2.68 - 3.55)	3.00 (2.55 - 3.52)	3.00 (2.21 - 3.03)	2.58 (1.97 - 2.87)	2.38 (1.72 - 2.49)	2.07 (1.72 - 2.49)	2.07 (1.72 - 2.49)	2.05 (1.68 - 2.48)	2.05 (1.68 - 2.48)	2.03 (1.69 - 2.42)	2.05 (0.998 - 1.56)	1.95 (1.69 - 2.42)	1.95 (1.64 - 2.32)	1.91 (1.54 - 2.35)	1.86 (1.54 - 2.25)
5.51 (3.77 - 8.26)	5.49 (3.78 - 8.23)	5.34 (3.67 - 8.01)	5.34 (3.15 - 6.91)	4.60 (2.85 - 6.47)	4.24 (2.51 - 5.56)	3.69 (2.46 - 5.55)	3.69 (2.46 - 5.55)	3.64 (2.43 - 5.46)	3.64 (2.43 - 5.46)	3.60 (2.36 - 5.25)	3.60 (2.36 - 5.25)	3.48 (2.27 - 5.19)	3.48 (2.27 - 5.19)	3.4 (2.27 - 5.19)	3.32 (2.23 - 5.08)
6.10 (4.13 - 9.30)	6.08 (4.15 - 9.20)	5.91 (4.01 - 8.99)	5.91 (3.46 - 7.75)	5.09 (3.15 - 7.17)	4.70 (2.73 - 6.27)	4.09 (2.68 - 6.24)	4.09 (2.68 - 6.24)	4.04 (2.68 - 6.12)	4.04 (2.68 - 6.12)	3.99 (2.60 - 5.88)	3.99 (2.60 - 5.88)	3.85 (2.49 - 5.84)	3.85 (2.49 - 5.84)	3.76 (2.45 - 5.65)	3.68 (2.45 - 5.65)
6.98 (4.94 - 9.96)	6.96 (5.00 - 9.79)	6.77 (4.83 - 9.58)	6.77 (4.17 - 8.25)	5.84 (3.81 - 7.66)	5.37 (3.28 - 6.74)	4.68 (3.23 - 6.65)	4.68 (3.23 - 6.65)	4.62 (3.21 - 6.56)	4.62 (3.21 - 6.56)	4.57 (3.11 - 6.32)	4.57 (3.11 - 6.32)	4.41 (2.98 - 6.25)	4.41 (2.98 - 6.25)	4.31 (2.98 - 6.25)	4.21 (2.96 - 6.03)
42.99 (38.56 - 46.93)	42.84 (38.98 - 46.30)	41.65 (37.78 - 45.12)	35.87 (32.11 - 39.61)	33.06 (28.14 - 38.18)	28.78 (25.45 - 32.11)	28.45 (24.34 - 32.61)	28.45 (24.34 - 32.61)	28.09 (24.08 - 32.26)	28.09 (24.08 - 32.26)	27.12 (23.62 - 30.68)	27.12 (23.62 - 30.68)	26.54 (22.26 - 30.96)	26.54 (22.26 - 30.96)	25.88 (21.92 - 30.06)	25.88 (21.92 - 30.06)

Tabla de efectos relativos, de liga o de ranking de tratamientos de un NMA de frecuencias. Resultados del RR e IC de respuesta PASI 90.

El estimador del efecto (eficacia) es el RR del tratamiento definido por la columna con respecto al definido por la línea; si el IC 95% no incluye uno, RR > 1 favorece al tratamiento definido por la columna, RR < 1 favorece al tratamiento definido por la línea.

Fortalezas del metaanálisis en red

- Son una forma de síntesis de la evidencia que maximiza la información disponible, especialmente cuando existen múltiples intervenciones para una misma enfermedad.
- Cuando no existe evidencia directa, se debe buscar la mejor evidencia disponible, aunque provenga de comparaciones indirectas o MAR.

Limitaciones del metaanálisis en red

Podría existir dificultad para evaluar supuestos de:

- Homogeneidad
- Transitividad
- Consistencia
- Sigue siendo evidencia con algún grado de controversia para la toma de decisiones clínicas o en salud publica.
- Generalmente proporcionan medidas de asociación relativas y no absolutas.

Calidad de la evidencia

- RoB-MEN es una de las herramientas utilizada para evaluar la calidad de un MAR.

Chiocchia V, Nikolakopoulou A, Higgins JPT *et al.* ROB-MEN: a tool to assess risk of bias due to missing evidence in network meta-analysis. *BMC Med* **19**, 304 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s12916-021-02166-3>.

Muchas gracias