

# 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



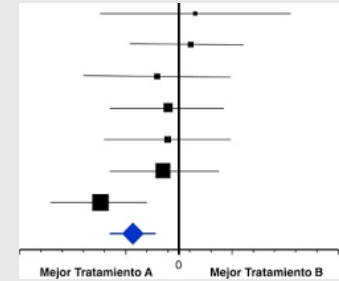
# Hoja de Ruta

- 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 pública

# 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

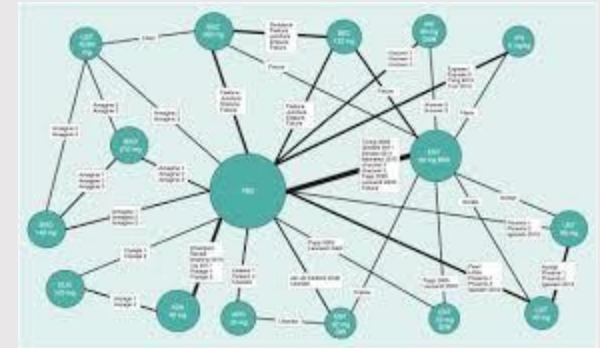
No suelen comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez

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)\*

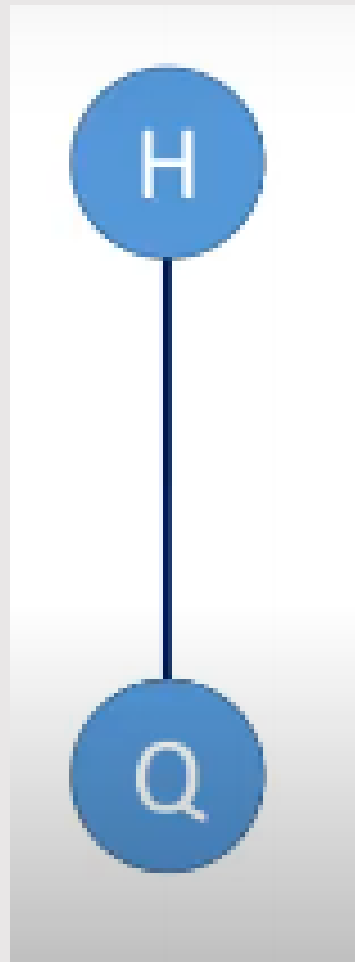


- Cuando hay múltiples alternativas terapéuticas que compiten para una condición médica.
- Es una herramienta estadística que permite compararlas, incluso cuando los tratamientos no se han comparado directamente entre sí.
- Amplía al metaanálisis tradicional al integrar tres o más intervenciones e incorpora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

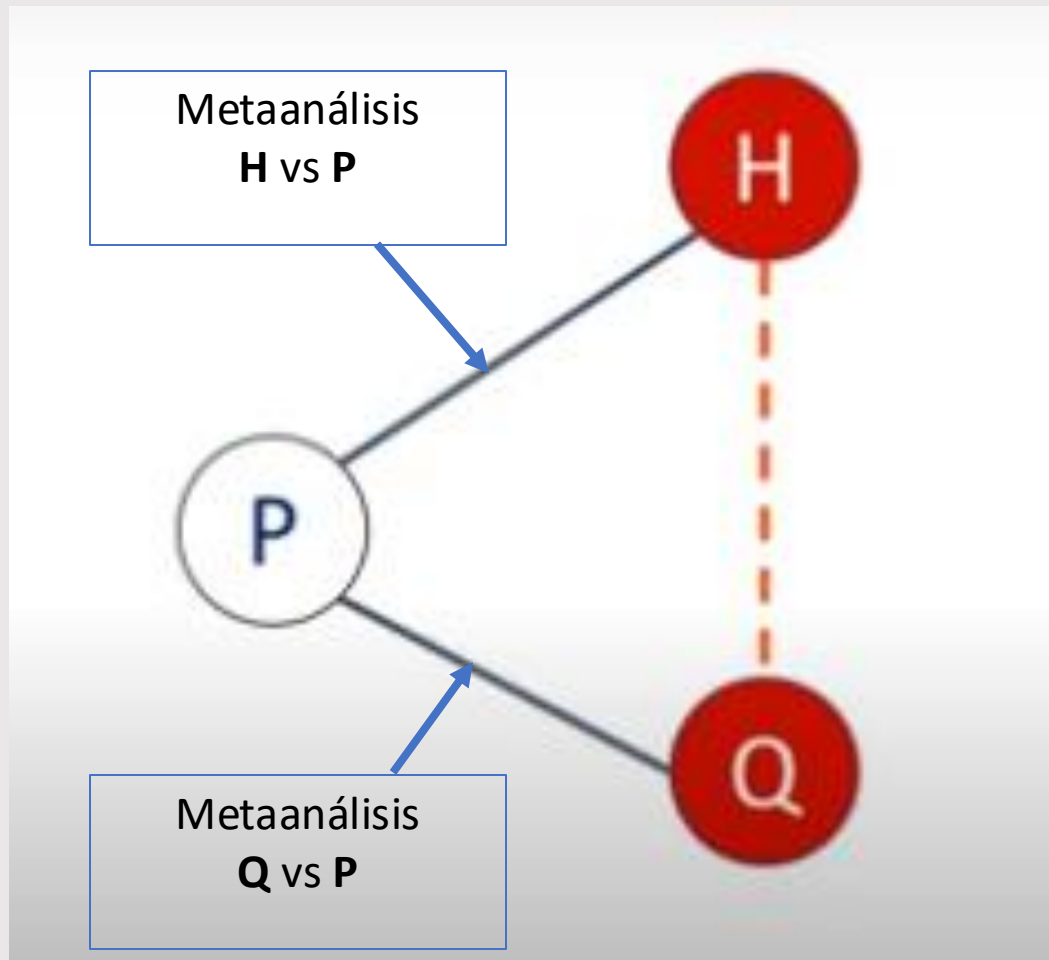


Comparación proveniente de:

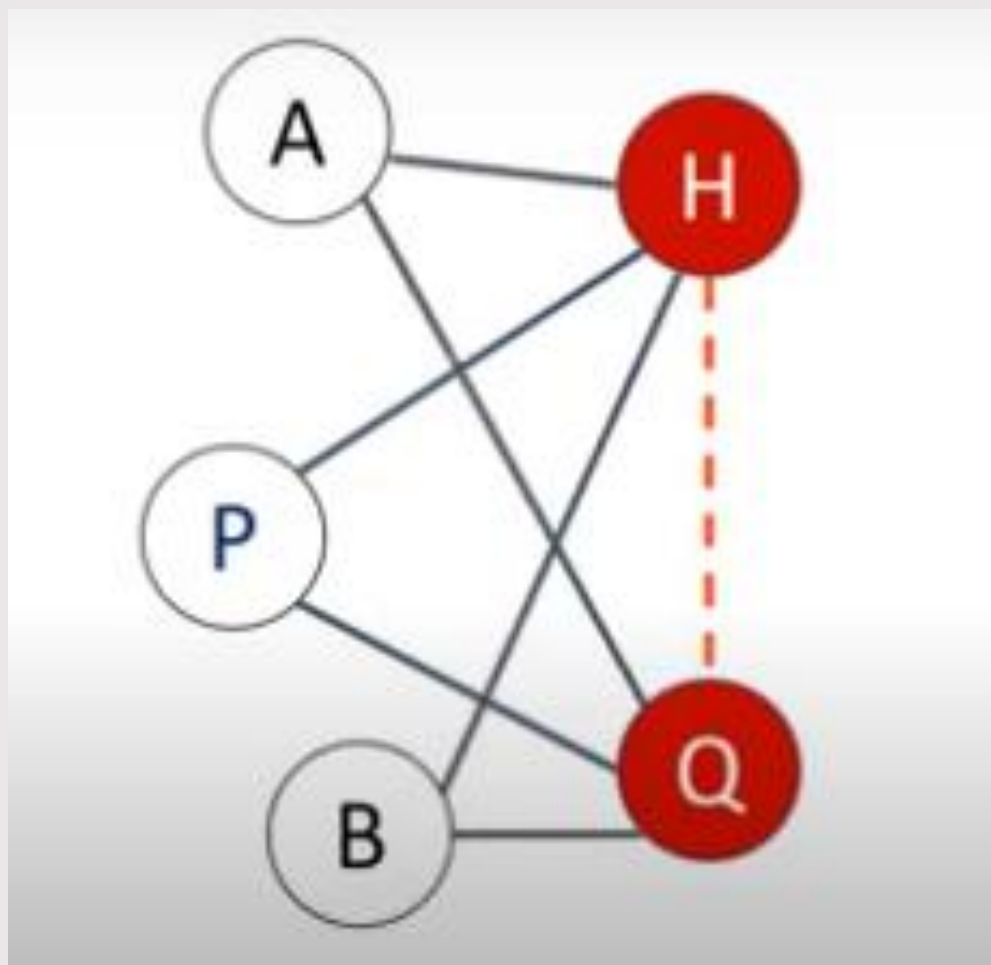
- ECAS
- Metaanálisis tradicional



# Evidencia indirecta

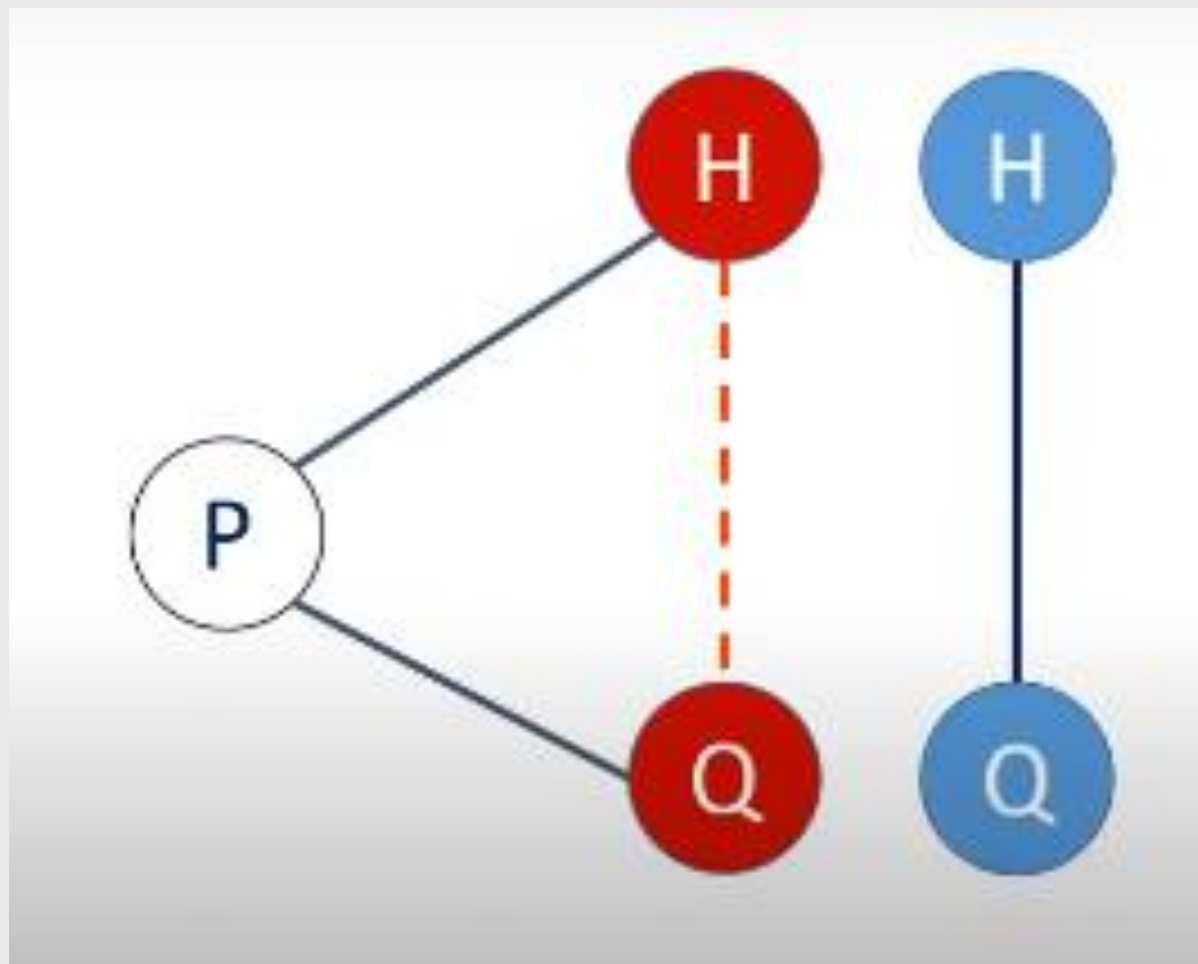


# Evidencia indirecta



# Evidencia Mixta

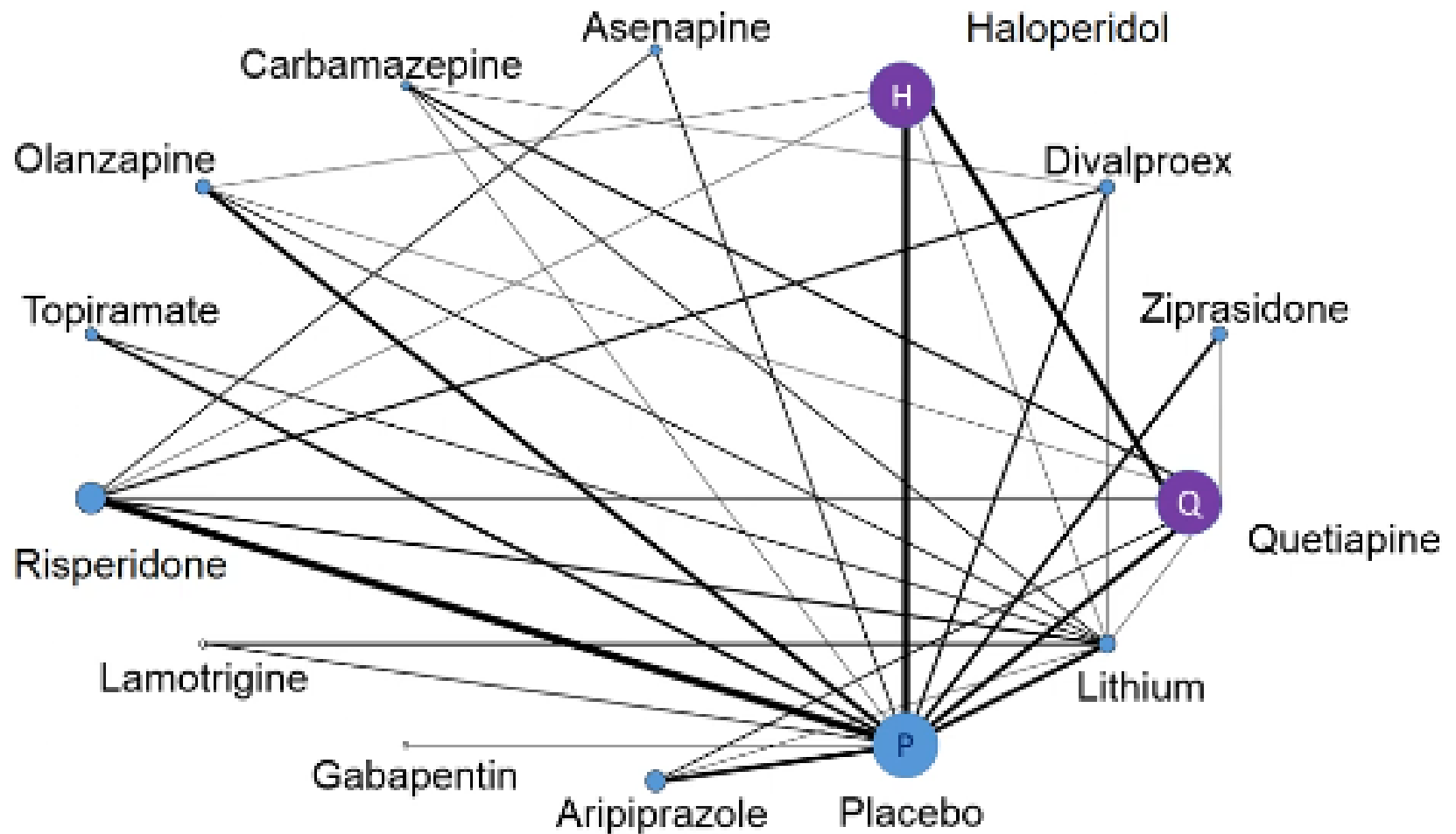
Comparación indirecta y directa



# 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



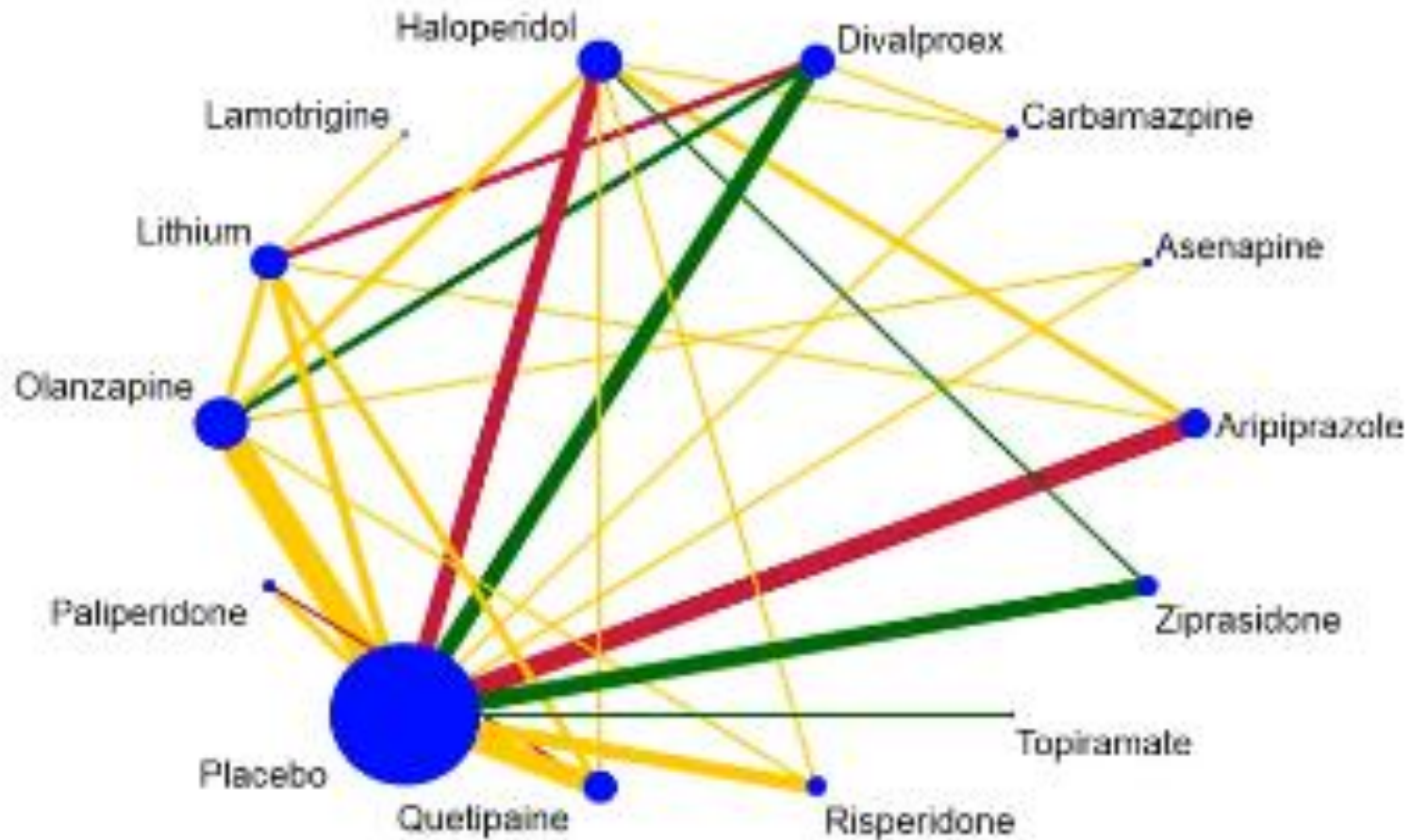
Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2011; 378:1306-15.

# 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

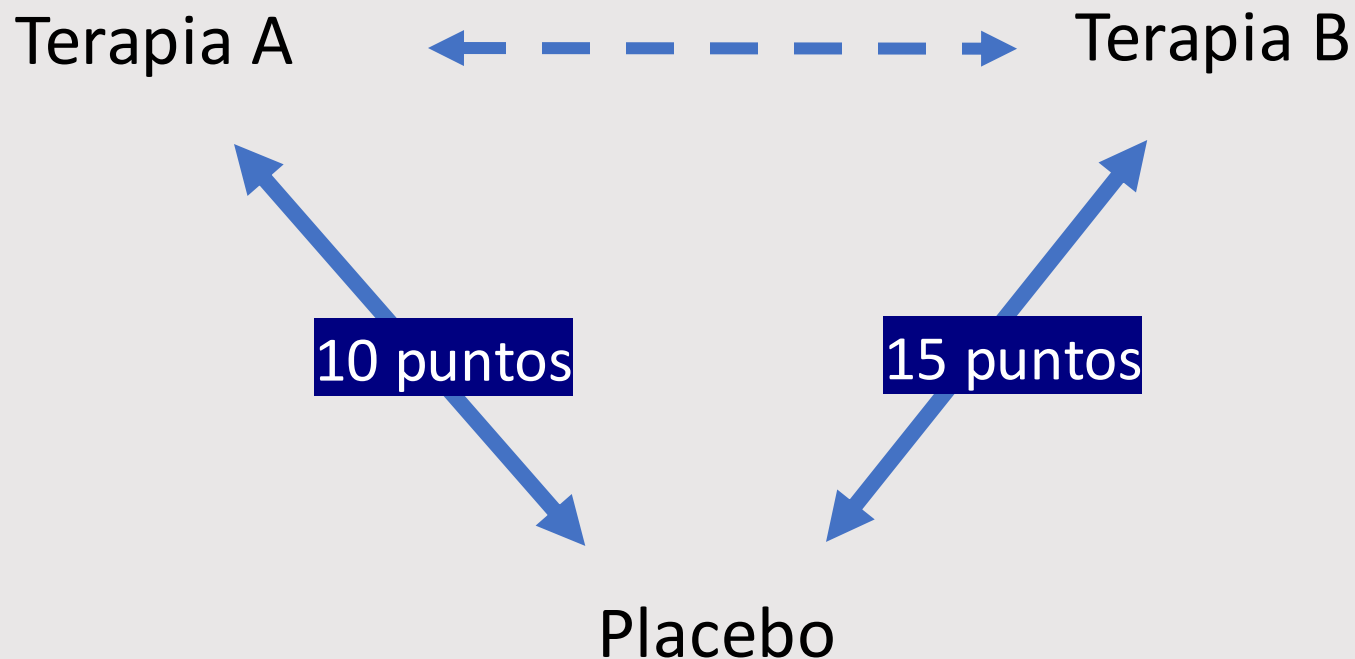
- Supuesto de transitividad (tanto clínica como metodológica). Si un tratamiento B es mejor que A y A es mejor que C, se asume que B es mejor que C
- Supuesto de homogeneidad

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

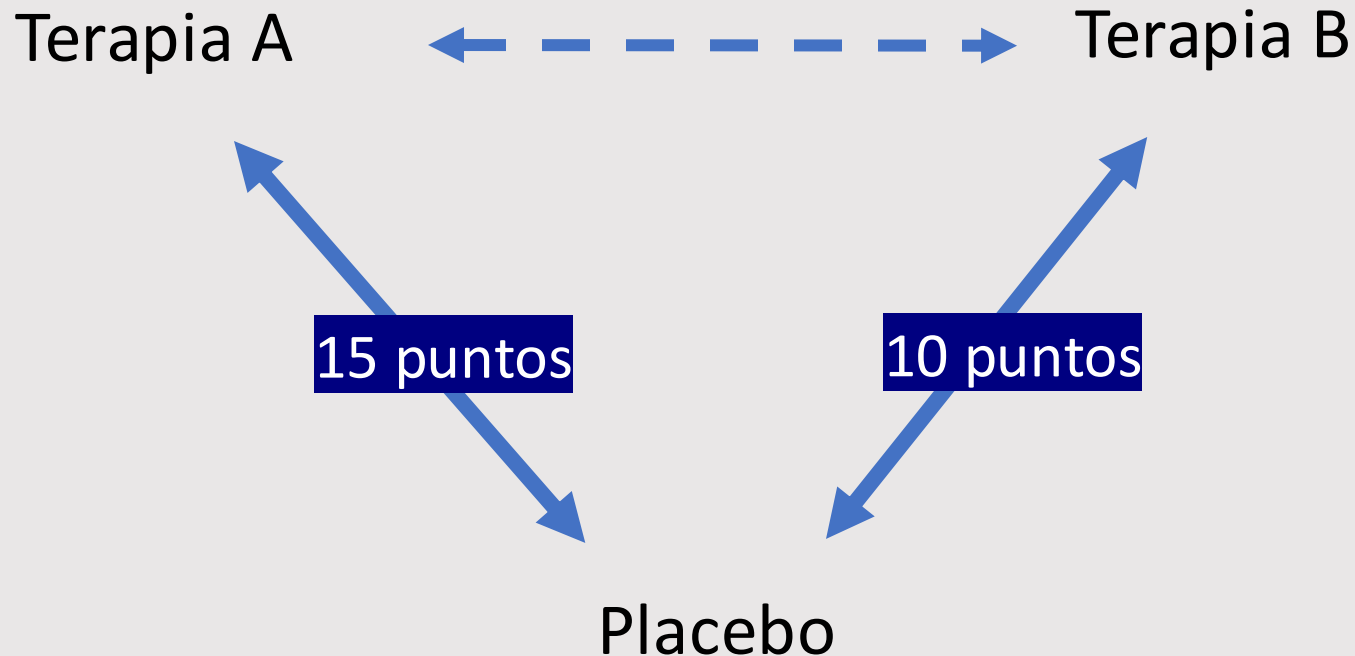
Evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas debe ser consistente. La consistencia puede depender del diseño de los estudios, gravedad de los pacientes, tratamientos concomitantes, entre otros.



# Comparación indirecta desenlace continuo (CdV)



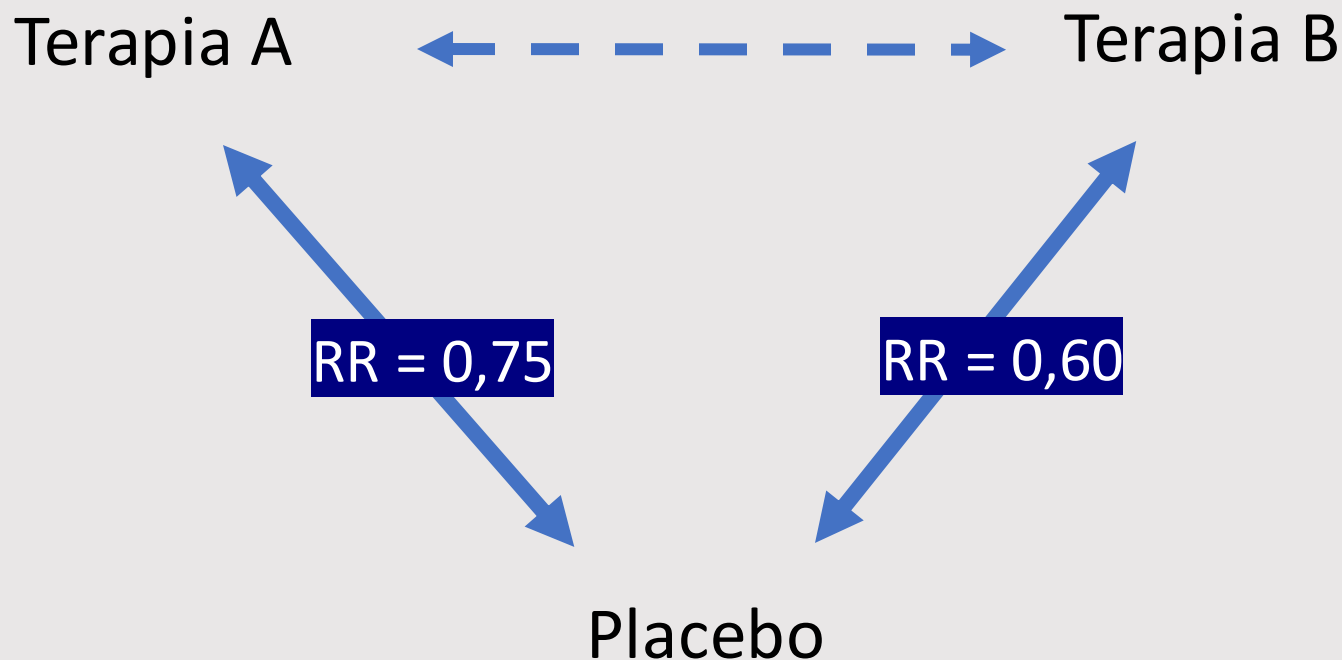
# Comparación indirecta desenlace continuo (CDV)



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

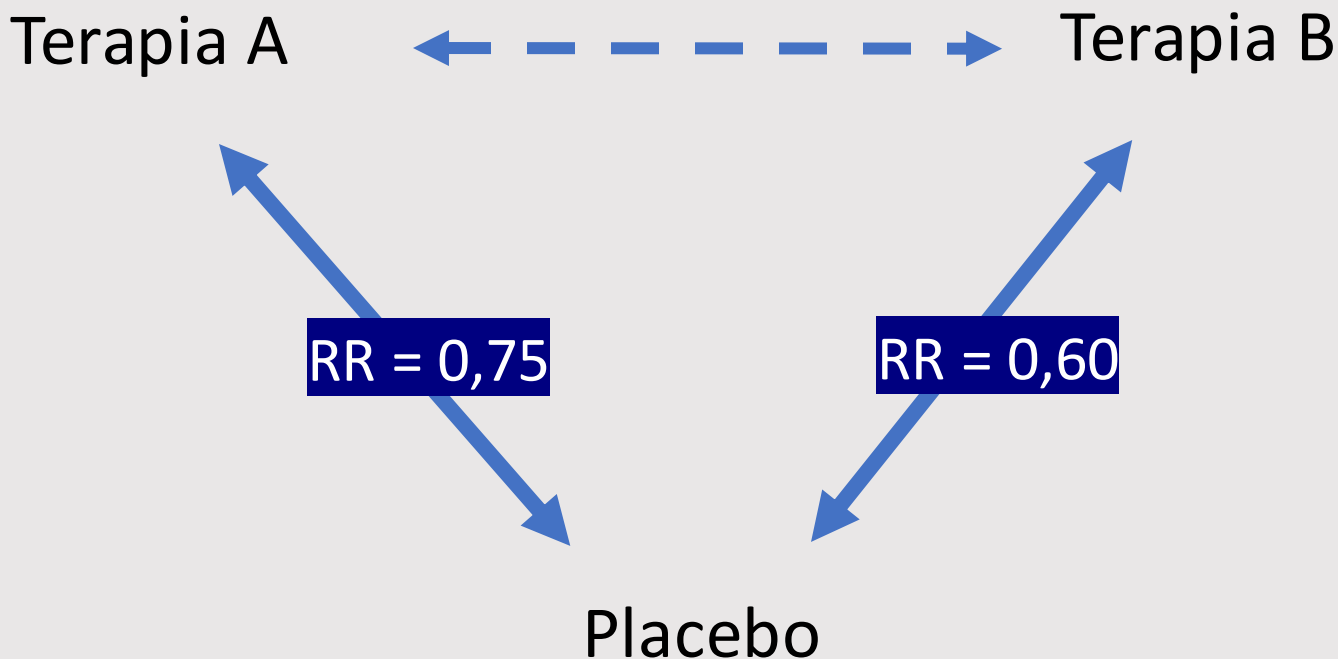
Diferencia de efecto de **B** vs **A** =  $10 - 15 = 5$  puntos

# Comparación indirecta desenlace **binario** (recaída)



# Comparación indirecta

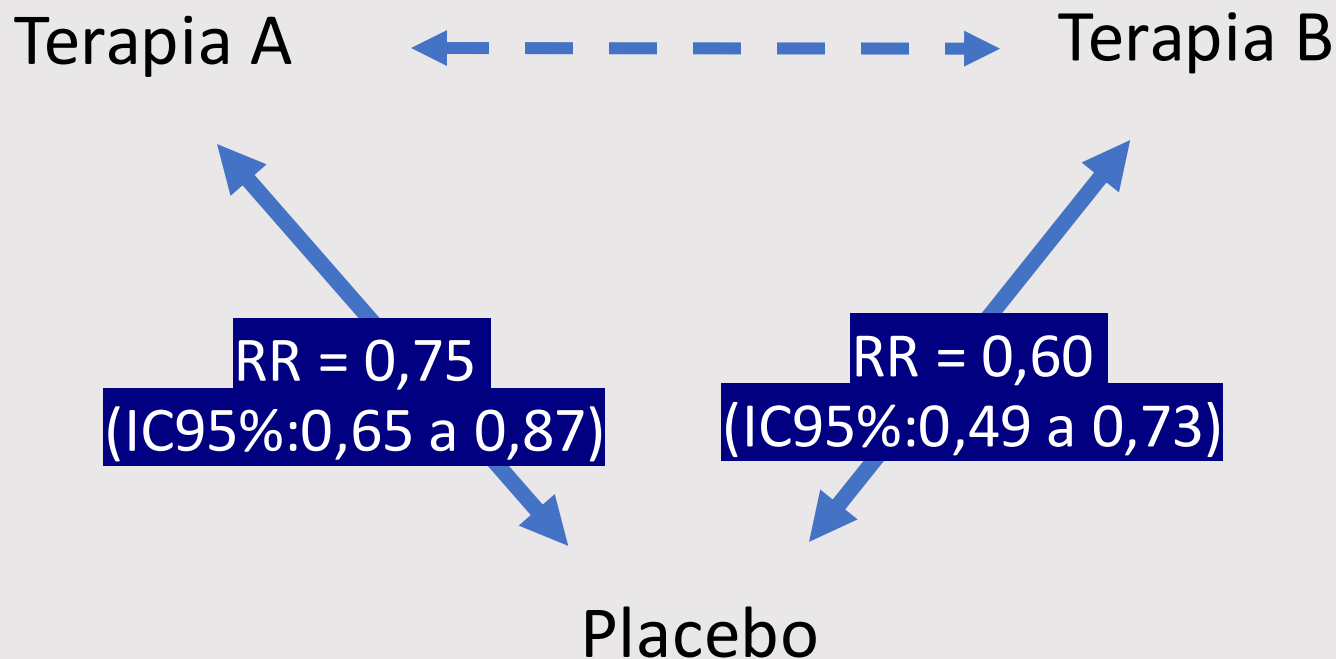
## Desenlace **binario** (recurrencia)



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

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

$$\text{Var}_{(X1)} = (\text{SE}_{(X1)})^2 \longrightarrow \text{SE}_{(X1)} = \sqrt{\text{Var}_{(X1)}}$$

$$\text{IC95\% } X_1 = X_1 \pm \text{SE}_{(X1)}$$

$$\text{IC95\% } X_2 = X_2 \pm \text{SE}_{(X2)}$$

- Si tengo los IC95% puedo calcular el  $\text{SE}_{(X1)}$  y de  $\text{SE}_{(X2)}$
- Si tengo el  $\text{SE}_{(X1)}$  y  $\text{SE}_{(X2)}$  puedo calcular  $\text{Var}_{(X1)}$  y  $\text{Var}_{(X2)}$
- Si tengo el  $\text{Var}_{(X1)}$  y  $\text{Var}_{(X2)}$  puedo calcular  $\text{Var}_{(X1-X2)}$

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.



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.															
Guselkumab 100 mg															
1.003 (0.88 - 1.14)	Ixekizumab 80 mg Q2W														
1.03 (0.90 - 1.18)	1.03 (0.91 - 1.16)	Brodalumab 210 mg													
1.20 (1.03 - 1.38)	1.19 (1.05 - 1.36)	1.16 (1.02 - 1.32)	Secukinumab 300 mg												
1.30 (1.08 - 1.56)	1.29 (1.10 - 1.54)	1.26 (1.06 - 1.50)	1.08 (0.92 - 1.30)	Infliximab 5 mg/kg											
1.49 (1.31 - 1.70)	1.49 (1.28 - 1.73)	1.45 (1.25 - 1.68)	1.25 (1.06 - 1.47)	1.15 (0.94 - 1.40)	Adalimumab 40 mg										
1.51 (1.27 - 1.81)	1.51 (1.28 - 1.79)	1.46 (1.28 - 1.69)	1.26 (1.07 - 1.51)	1.16 (0.95 - 1.44)	1.01 (0.84 - 1.23)	Brodalumab 140 mg									
1.53 (1.28 - 1.83)	1.52 (1.30 - 1.80)	1.48 (1.25 - 1.76)	1.28 (1.08 - 1.53)	1.18 (0.96 - 1.44)	1.03 (0.85 - 1.24)	1.01 (0.82 - 1.24)	Ustekinumab 90 mg								
1.58 (1.34 - 1.87)	1.58 (1.36 - 1.84)	1.53 (1.31 - 1.80)	1.32 (1.12 - 1.56)	1.22 (0.997 - 1.48)	1.06 (0.89 - 1.27)	1.05 (0.86 - 1.27)	1.04 (0.89 - 1.21)	Ustekinumab 45 mg							
1.62 (1.34 - 1.97)	1.61 (1.35 - 1.96)	1.57 (1.34 - 1.85)	1.35 (1.14 - 1.62)	1.25 (0.998 - 1.56)	1.08 (0.89 - 1.34)	1.07 (0.89 - 1.29)	1.06 (0.85 - 1.32)	1.02 (0.83 - 1.26)	Ustekinumab 45/90 mg						
1.66 (1.38 - 2.01)	1.65 (1.40 - 1.97)	1.61 (1.35 - 1.93)	1.39 (1.21 - 1.60)	1.28 (1.04 - 1.57)	1.11 (0.91 - 1.36)	1.10 (0.89 - 1.35)	1.09 (0.88 - 1.34)	1.05 (0.86 - 1.28)	1.02 (0.83 - 1.27)	Secukinumab 150 mg					
3.10 (2.60 - 3.67)	3.09 (2.68 - 3.55)	3.00 (2.55 - 3.52)	2.58 (2.21 - 3.03)	2.38 (1.97 - 2.87)	2.07 (1.72 - 2.49)	2.05 (1.68 - 2.48)	2.03 (1.69 - 2.42)	1.95 (1.64 - 2.32)	1.91 (1.54 - 2.35)	1.86 (1.54 - 2.25)	Etanercept 50 mg BIW				
5.51 (3.77 - 8.26)	5.49 (3.78 - 8.23)	5.34 (3.67 - 8.01)	4.60 (3.15 - 6.91)	4.24 (2.85 - 6.47)	3.69 (2.51 - 5.56)	3.64 (2.46 - 5.55)	3.60 (2.43 - 5.46)	3.48 (2.36 - 5.25)	3.4 (2.27 - 5.19)	3.32 (2.23 - 5.08)	1.78 (1.22 - 2.66)	Etanercept 50 mg QW			
6.10 (4.13 - 9.30)	6.08 (4.15 - 9.20)	5.91 (4.01 - 8.99)	5.09 (3.46 - 7.75)	4.70 (3.15 - 7.17)	4.09 (2.73 - 6.27)	4.04 (2.68 - 6.24)	3.99 (2.68 - 6.12)	3.85 (2.60 - 5.88)	3.76 (2.49 - 5.84)	3.68 (2.45 - 5.65)	1.97 (1.35 - 2.97)	1.11 (0.64 - 1.92)	Etanercept 25 mg BIW		
6.98 (4.94 - 9.96)	6.96 (5.00 - 9.79)	6.77 (4.83 - 9.58)	5.84 (4.17 - 8.25)	5.37 (3.81 - 7.66)	4.68 (3.28 - 6.74)	4.62 (3.23 - 6.65)	4.57 (3.21 - 6.56)	4.41 (3.11 - 6.32)	4.31 (2.98 - 6.25)	4.21 (2.96 - 6.03)	2.26 (1.60 - 3.21)	1.27 (0.77 - 2.07)	1.15 (0.69 - 1.88)	Apremilast 30 mg	
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)	28.09 (24.08 - 32.26)	27.12 (23.62 - 30.68)	26.54 (22.26 - 30.96)	25.88 (21.92 - 30.06)	13.87 (12.07 - 15.85)	7.79 (5.23 - 11.20)	7.03 (4.66 - 10.28)	6.15 (4.38 - 8.53)	Placebo

# 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 pública.
  - 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