

Negrín, Miguel A.; Martel, María; Vázquez-Polo, Francisco J.

Article

Una nota sobre un procedimiento bayesiano para meta-análisis con datos binarios con alta presencia de ceros

Revista de Métodos Cuantitativos para la Economía y la Empresa

Provided in Cooperation with:

Universidad Pablo de Olavide, Sevilla

Suggested Citation: Negrín, Miguel A.; Martel, María; Vázquez-Polo, Francisco J. (2015) : Una nota sobre un procedimiento bayesiano para meta-análisis con datos binarios con alta presencia de ceros, Revista de Métodos Cuantitativos para la Economía y la Empresa, ISSN 1886-516X, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, Vol. 20, pp. 64-76

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/174229>

Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

Terms of use:

Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.

You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.

If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.



<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/es/>



Una nota sobre un procedimiento bayesiano para meta-análisis con datos binarios con alta presencia de ceros

NEGRÍN, MIGUEL A.

Departamento de Métodos Cuantitativos e Instituto Universitario TiDES
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canarias (España)
Correo electrónico: mnegrin@dmc.ulpgc.es

MARTEL, MARÍA

Departamento de Métodos Cuantitativos e Instituto Universitario TiDES
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canarias (España)
Correo-e: maria.martel@ulpgc.es

VÁZQUEZ-POLO, FRANCISCO J.

Departamento de Métodos Cuantitativos e Instituto Universitario TiDES
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canarias (España)
Correo-e: francisco.vazquezpolo@ulpgc.es

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es construir un procedimiento bayesiano, fácil de implementar en la práctica, que soslaye los problemas encontrados en los métodos de meta-análisis para el caso de datos binarios con alta presencia de ceros.

Para ello, consideraremos el problema dentro de uno general de selección bayesiana de modelos identificando de forma adecuada sus elementos. En particular definiendo una sencilla distribución “link” entre las efectividades por estudios y la meta-efectividad del tratamiento.

Hemos desarrollado un procedimiento objetivo bayesiano para las medidas de interés así como para el test de comparación de efectividades entre tratamientos. Presentamos dos aplicaciones con datos reales. Básicamente, probamos en este trabajo que es posible desarrollar un test de hipótesis bayesiano de igualdad de tratamientos sin necesidad de procedimientos ad-hoc artificiales que actúan sobre transformaciones de las variables y observaciones que no siempre son adecuadas. Respecto a los ejemplos, no existen evidencias empíricas para considerar que existen diferencias entre tratamientos.

Palabras claves: análisis bayesiano; Farlie-Gumbel-Morgenstern link; meta-análisis.

Classificación JEL: C11; C49.

MSC2010: 62F15; 90B50.

Artículo recibido el 26 de septiembre de 2014 y aceptado el 16 de diciembre de 2015.

A note on a Bayesian procedure for meta-analysis of rare data

ABSTRACT

The propose of this paper is to develop a Bayesian procedure that adequately account for studies with zero observations in meta-analysis and then we focus the problem in the context of the Bayesian selection models. Also, attention is focused to the link distribution between effectiveness in each study/center and the meta-effectiveness.

We present an objective Bayesian method where all quantities of interest jointly with a Bayesian test for equality between treatments are also obtained. A couple of examples with is developed in depth using the proposed Bayesian meta-analysis for the binomial model. Basically, we obtain a Bayesian model for meta-analysis for sparse binomial data without considering transformations and/or corrections in variable/parameters. In respect to the examples considered, we do not find a relevant difference between treatments.

Keywords: Bayesian analysis, Farlie-Gumbel-Morgenstern link, meta-analysis.

JEL classification: C11; C49.

MSC2010: 62F15; 90B50.



1. Introducción

Por meta-análisis suele entenderse un procedimiento estadístico usado para recopilar la información de varios estudios heterogéneos sobre una tecnología sanitaria determinada (habitualmente un tratamiento médico para una misma enfermedad) con la intención de hacer inferencia sobre el efecto global del tratamiento, con la información obtenida de cada uno de estos centros y/o estudios. En una gran mayoría de situaciones prácticas, los datos recogidos suele aparecer en una tabla de contingencia 2x2 donde las entradas de dicha tabla se corresponden con la agregación de los resultados sobre la presencia o no de un evento (respuestas binarias). Adicionalmente, en muchas situaciones (como es el caso de los denominados “rare/adverse events”, Bradburn et al., 2007) algunas de estas casillas contienen el valor 0.

Los procedimientos habituales de meta-análisis para datos binarios con presencia de ceros son adaptaciones y/o correcciones del caso Normal (procedimientos de Mantel-Haenszel y extensiones, el método de Peto, la regla de la “corrección 0,5”, entre otros). Básicamente, estos métodos basados en la aproximación Normal son conocidos como métodos bayesianos de efectos aleatorios, donde el efecto observado (o una transformación de él) es asumido que sigue una distribución Normal con parámetros θ_i y σ_i^2 , donde θ_i representa el efecto del tratamiento en el estudio $i = 1, \dots, k$, de entre los k estudios considerados. Además, se asume que la distribución de θ_i , dado θ , es también Normal. Esto nos permite usar una variable no observable x con distribución Normal de parámetros θ y σ^2 , donde θ representa la efectividad del tratamiento (no condicionada) y σ^2 representa la heterogeneidad entre estudios. A modo de modelo jerárquico, estaríamos ante una estructura de la siguiente forma:

$$(x_i | \theta_i): N(\theta_i, \sigma_i^2) \text{ independientes}$$

$$(\theta_i | \theta, \sigma^2): N(\theta, \sigma^2) \text{ iid (link)}$$

$$(\theta, \sigma^2): \pi(\theta)\pi(\sigma^2)$$

donde las densidades a priori $\pi(z)$ son fijadas previamente. Es habitual usar distribuciones a priori poco informativas (habitualmente distribuciones Normales con varianzas muy grandes, del orden de 10^4) con la intención de obtener distribuciones

a posteriores de los parámetros de interés basadas “básicamente” en la información proporcionada por los datos. Sin embargo, como han probado Sutton et al. (200); Sutton y Abrams (2001); Sweeting et al. (2004) y Lambert et al. (2005), entre otros, el uso de estos procedimientos con adaptaciones a la Normal y estas distribuciones a priori poco informativas puede presentar en numerosas ocasiones serias dificultades.

Existe por tanto, la necesidad de disponer de procedimientos adecuados para el caso de estudios con alta presencia de ceros (Sutton et al., 2002).

En este artículo presentaremos un modelo bayesiano alternativo que soslaya los inconvenientes de estas aproximaciones y que actúa directamente sobre las variables de interés sin necesidad de transformaciones más o menos artificiales de éstas.

2. Métodos

El enfoque que planteamos en este artículo consiste en considerar el problema del meta-análisis para datos binarios en el contexto de la selección bayesiana de modelos. Así, para el estudio observacional i -ésimo consideremos el par:

$$M_i : \left\{ \text{Bin}(x_i | n_i, \theta_i), \pi(\theta_i) \right\} \quad i = 1, \dots, k \quad (1)$$

donde x_i es la variable respuesta agregada para cada centro i representada por una distribución Binomial de parámetros n_i (número de pacientes en el estudio i) y θ_i que representa la efectividad del tratamiento (tasa de eventos de interés en cada caso), condicionada al estudio i . $\pi(\cdot)$ es la densidad a priori sobre θ_i y representa el juicio que sobre la efectividad de dicho tratamiento tiene el experto y/o expertos, para cada estudio i . En este artículo proponemos una asignación automática u objetiva de esta a priori que contemple un juicio a priori poco informativo. Habitualmente, la distribución Uniforme, $U(0,1)$, $\pi(\theta_i)=1$, $0 < \theta_i < 1$, es utilizada para representar la desinformación a priori dado que dicha densidad no favorece ningún valor del parámetro a priori, su representación gráfica es plana. Existen otras asignaciones no informativas pero la uniforme es una de las más utilizadas en el análisis bayesiano (Lambert et al., 2005). Observemos que frente a otras posibles

asignaciones de distribuciones a priori, la asignación automática propuesta presenta la ventaja de que no necesita la asignación previa de hiperparámetros (de ahí que usemos el calificativo de automática) donde se obtienen respuestas muy sensibles a dichas asignaciones (Lambert et al., 2005).

Observemos que (1) induce el meta-modelo M_0 para la meta-variable 0-1 x dado por

$$M_0 : \left\{ Ber(x | \theta), \pi(\theta) \right\} \quad (2)$$

donde $Ber(x | \theta) = \theta^x (1 - \theta)^{1-x}$ es la distribución Bernoulli con meta-parámetro θ que representa la efectividad (no condicionada) del tratamiento y la densidad para θ será nuevamente Uniforme, $U(0,1)$, dado que es natural asignar el mismo modelo con el que representamos los datos experimentales. Análogamente a como se procede en la aproximación Normal presentada en el esquema estructural de la sección anterior, para la inferencia sobre el meta-parámetro necesitamos una distribución que relacione θ_i con θ . Esta distribución es conocida como **distribución link** y técnicamente consiste en la distribución condicionada $\pi(\theta_i | \theta)$.

2.1. La distribución "link".

Dado que las marginales de θ_i y θ vienen dadas por distribuciones uniformes, se deduce que la distribución conjunta $\pi(\theta_i, \theta)$ dada en (1) debe verificar la ecuación integral siguiente:

$$\int_0^1 \pi(\theta_i, \theta) d\theta_i = \pi(\theta), \quad \int_0^1 \pi(\theta_i, \theta) d\theta = \pi(\theta_i). \quad (3)$$

En consecuencia, las posibles distribuciones links que se utilicen tienen que ser dentro de la clase de distribuciones condicionadas cuyas distribuciones conjuntas cumplan (3). Una clase de distribuciones bien comportadas respecto de (3) es la conocida como FGM (Farlie-Gumbel-Morgenstern) dada por:

$$\pi(\theta_i, \theta | \alpha) = 1 + \alpha(2\theta_i - 1)(2\theta - 1) \quad (4)$$

con $0 \leq \alpha \leq 1$ (Morgenstern, 1956). Se comprueba fácilmente que el coeficiente de correlación de Pearson sobre esta clase es $\rho = \frac{\alpha}{3}$ y, en consecuencia, la varianza condicionada en la distribución link es:

$$V(\theta_i | \theta, \alpha) = \frac{1}{3} + \frac{\rho}{2}(2\theta - 1) - \left(\frac{1}{2} + \frac{\rho}{2}(2\theta - 1) \right)^2.$$

Dado que esta varianza representa la heterogeneidad entre estudios, se tiene que dicha heterogeneidad es una función decreciente de ρ . La clase FGM ha introducido un nuevo parámetro, α , en nuestro modelo para el que habrá que asignar una densidad a priori.

Observemos que el caso $\alpha = 0$ refleja una situación de independencia entre parámetros que no es de interés en meta-análisis ya que resulta difícil justificar que no hay relación entre la efectividad media del tratamiento en el estudio i -ésimo y la efectividad media global del tratamiento. Este hecho, nos sugiere que debemos usar una a priori para el parámetro α que penalice el caso $\alpha = 0$. En concreto, proponemos las distribuciones Beta del tipo $Beta(a, b)$ con $a > 2, b = 1$ que presentan forma de J especialmente bien comportadas para nuestro propósito. En particular el caso $a = 4$ es una densidad convexa con moda en 1. En consecuencia, integrando en (4) respecto de α se obtiene que la distribución link para la clase FGM es:

$$\pi(\theta_i | \theta) = 1 + \frac{4}{5}(2\theta_i - 1)(2\theta - 1). \quad (5)$$

3. Resultados

Enmarcado el problema en el contexto adecuado, podemos obtener las distribuciones necesarias para la inferencia posterior sobre las cantidades de interés.

3.1. La verosimilitud del meta-parámetro θ

Para obtener la verosimilitud para θ debemos calcular

$$\Pr(x | n, \theta) = \prod_{i=1}^k \int_0^1 \binom{n_i}{x_i} \theta_i^{x_i} (1 - \theta_i)^{n_i - x_i} \pi(\theta_i | \theta) d\theta_i.$$

Usando (5), se obtiene:

$$\Pr(x | n, \theta) = \prod_{i=1}^k \frac{1}{n_i + 1} \left(1 + \frac{4}{5} (2\theta - 1) \left(2 \frac{x_i + 1}{n_i + 2} - 1 \right) \right), \quad (6)$$

donde $x = (x_1, x_2, \dots, x_k)$, $n = (n_1, n_2, \dots, n_k)$ son las observaciones y tamaños muestrales de todos los centros/estudios. Obtenida la verosimilitud para el meta-parámetro, ahora es fácil deducir su distribución a posteriori mediante aplicación directa del Teorema de Bayes:

$$\pi(\theta | x, n) = \frac{\Pr(x | n, \theta) \pi(\theta)}{\int_0^1 \Pr(x | n, \theta) \pi(\theta) d\theta} = \frac{\Pr(x | n, \theta)}{\int_0^1 \Pr(x | n, \theta) d\theta}. \quad (7)$$

Dicha densidad a posteriori nos permitirá toda la inferencia bayesiana para el meta-parámetro θ . A diferencia de los procedimientos clásicos, esta distribución no necesita ser aproximada para obtener sus medidas de interés (estimación, intervalos de credibilidad, etc). Es interesante destacar que esta distribución no necesariamente es simétrica (como si ocurre en las aproximaciones normales).

3.2. Test de hipótesis para la igualdad de efectividades entre tratamientos.

Uno de los test de hipótesis más comunes en el meta-análisis es el de comparación de efectividades entre tratamientos. Básicamente, las “aproximaciones normales” construyen el intervalo de credibilidad (confianza) y en función de que éste contenga el valor 0 (para diferencias de efectividades) o 1 (para odds ratios) deciden sobre la aceptación de la hipótesis nula. Conocemos que este procedimiento presenta un gran número de inconvenientes (Jeffreys, 1961) y que la metodología bayesiana correcta para test de hipótesis está basada en el cálculo de los factores Bayes. Nuestra aproximación al problema soslaya estos inconvenientes.

Consideremos dos tratamientos T_1 y T_2 cada uno de ellos presentes en k estudios donde se han observado las muestras (z_1, m_1) y (z_2, m_2) :

$$z_t = (x_1^t, x_2^t, \dots, x_k^t), \quad m_t = (n_1^t, n_2^t, \dots, n_k^t),$$

donde (z_t, m_t) son las observaciones para cada tratamiento $t = 1, 2$, en cada centro. Consideremos ahora las verosimilitudes y distribuciones a priori para cada tratamiento,

$$\left\{ \Pr(z_1 | m_1, \zeta), \pi(\zeta) \right\} \left\{ \Pr(z_2 | m_2, \xi), \pi(\xi) \right\},$$

entonces, el test de igualdad de efectividades $H_0 : \zeta = \xi$, es equivalente al problema de selección bayesiana de modelos dado por:

$$M_0 : \left\{ \Pr(z_1 | m_1, \theta) \Pr(z_2 | m_2, \theta), \pi(\theta) \right\}$$

y

$$M_1 : \left\{ \Pr(z_1 | m_1, \zeta) \Pr(z_2 | m_2, \xi), \pi(\zeta) \pi(\xi) \right\}$$

La probabilidad (a posteriori) de la hipótesis nula H_0 coincide con la de M_0 y para el caso habitual de probabilidades a priori iguales para ambas hipótesis, se calcula mediante la obtención del factor Bayes $B_{10}(z_1, m_1, z_2, m_2)$:

$$\Pr(M_0 | z_1, m_1, z_2, m_2) = \frac{1}{1 + B_{10}(z_1, m_1, z_2, m_2)}, \quad (8)$$

$$B_{10}(z_1, m_1, z_2, m_2) = \frac{\int_0^1 \int_0^1 \Pr(z_1 | m_1, \zeta) \Pr(z_2 | m_2, \xi) \pi(\zeta) \pi(\xi) d\zeta d\xi}{\int_0^1 \Pr(z_1 | m_1, \theta) \Pr(z_2 | m_2, \theta) \pi(\theta) d\theta}. \quad (9)$$

La decisión óptima bajo pérdidas 0-1 consiste en rechazar H_0 cuando el factor Bayes $B_{10} > 1$.

4. Ejemplos

Como ilustración de los desarrollos anteriores, presentamos el análisis de dos conjuntos de datos reales obtenidos de la literatura del meta-análisis. Los cálculos requeridos han sido realizados con el software Mathematica (v. 10) cuyo código puede ser facilitado por los autores bajo petición.

Ejemplo 1 (Sedrakyan et al., 2006):

Consideremos los datos extraídos de Sedrakyan et al. (2006) que hacen referencia al riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio en dos posibles estrategias de intervención “Off-Pump” (T_1) y “On-Pump” (T_2). Los datos provienen de 27 RCTs (estudios protocolizados con asignación aleatoria de pacientes para cada tratamiento) y son los siguientes: $z_1 = (2, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, $m_1 = (100, 100, 28, 14, 40, 20, 10, 80, 54, 81, 30, 150, 60, 29,$

10, 15, 88, 142, 98, 24, 30, 204, 29, 26, 25, 18, 30), $z_2 = (3, 3, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 2, 1, 0, 1, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 0, 0, 0, 0, 0)$ y $m_2 = (100, 101, 37, 16, 40, 20, 10, 80, 49, 86, 30, 150, 60, 23, 10, 20, 88, 139, 99, 26, 30, 184, 29, 26, 25, 19, 30)$.

Estamos básicamente interesados en las efectividades de cada tratamiento y en realizar el contraste de igualdad de efectividades, para ver si hay o no diferencias significativas.

Usando las expresiones (6) a (9) podemos obtener todas las medidas de interés para este caso práctico. En concreto, las tasas estimadas (medias a posteriori) de accidentes cerebrovasculares para cada tratamiento y sus respectivos intervalos bayesianos de credibilidad al 95% pueden verse en la siguiente tabla.

Tratamiento	$\hat{\theta}$	Intervalo bayesiano de credibilidad al 95%
1	4%	0.11% - 14.5%
2	4.1%	0.11% - 14.7%

Tabla 1: Estimación de las tasas de accidentes cardiovasculares por tratamiento para los datos del Ejemplo 1.

Estas estimaciones difieren sensiblemente de las obtenidas en el trabajo original de Sedrakyan et al. (2006), donde mediante el uso de los métodos de efectos aleatorios antes mencionados, se hace una estimación del riesgo relativo (RR), que es el cociente entre las tasas de cada tratamiento, 0.5 con un intervalo de credibilidad al 95%, (0.27, 0.93) (ver Tabla 3 en Sedrakyan et al., 2006). De hecho, dado que este intervalo no contiene al valor 1, los autores concluyen que existen diferencias significativas entre los tratamientos.

Sin embargo, la probabilidad de igualdad de tasas de accidentes cardiovasculares obtenida mediante la expresión (10) es 0.9235 (equivalentemente, un factor Bayes B_{10} ; 0.083). La interpretación de estos valores suele hacerse mediante la escala de evidencias que originariamente propuso Jeffreys (1961). La siguiente tabla contiene los valores habituales para estos casos.

Factor Bayes	Interpretación
$B_{10} < 1/10$	Fuerte evidencia en favor de M_0
$1/10 < B_{10} < 1/3$	Moderada evidencia en favor de M_0
$1/2 < B_{10} < 1$	Débil evidencia para M_0
$1 < B_{10} < 3$	Débil evidencia en favor de M_1
$3 < B_{10} < 10$	Moderada evidencia en favor de M_1
$B_{10} > 10$	Fuerte evidencia en favor M_1

Tabla 2: Escala de evidencia de Jeffreys para el factor Bayes (Jeffreys, 1961; p.432)

En nuestro caso, dado que el factor Bayes B_{10} es menor que 0.1, concluimos que existe una fuerte evidencia empírica en favor de la igualdad de eficacias para ambos tratamientos. Como vemos, esta conclusión está en desacuerdo con la obtenida en Sedrakyan et al. (2006).

Ejemplo 2 (Hemminki & McPherson, 1997):

Los datos en este ejemplo proceden de 23 RCTs correspondientes a una terapia de reemplazamiento de hormonas y sus consecuencias cardiovasculares, recogidos en Hemminki & McPherson (1997). Los datos para los 23 experimentos fueron los siguientes: $n_1 = \{137, 174, 78, 42, 32, 14, 51, 39, 25, 19, 40, 16, 19, 20, 39, 54, 24, 48, 26, 121, 84, 30, 66\}$; $x_1 = \{0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 3, 0, 0\}$; $n_2 = \{1128, 701, 39, 40, 46, 15, 100, 36, 50, 41, 116, 15, 21, 20, 61, 60, 76, 44, 29, 56, 84, 120, 68\}$; $x_2 = \{0, 5, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 3\}$, donde n_1 y x_1 corresponden al número de pacientes a los que se le aplica el tratamiento y el número de episodios cardiovasculares presentados, respectivamente e idénticamente n_2 y x_2 pero para el grupo de pacientes que no recibió ningún tratamiento. Como vemos, la alta presencia de valores 0 hacen especialmente atractivo este ejemplo para la aplicación de las técnicas presentadas en este trabajo. La Tabla 2 contiene las estimaciones de las tasas episodios cardiovasculares y sus respectivos intervalos bayesianos de credibilidad.

Tratamiento	$\hat{\theta}$	Intervalo bayesiano de credibilidad al 95%
1	4.68%	0% - 13.74%
2	4.67%	0% - 13.68%

Tabla 2: Estimación de las tasas de episodios cardiovasculares por tratamiento para los datos del Ejemplo 2.

La Figura 1 muestra la representación gráfica de ambas distribuciones donde puede apreciarse una gran similitud entre ellas.

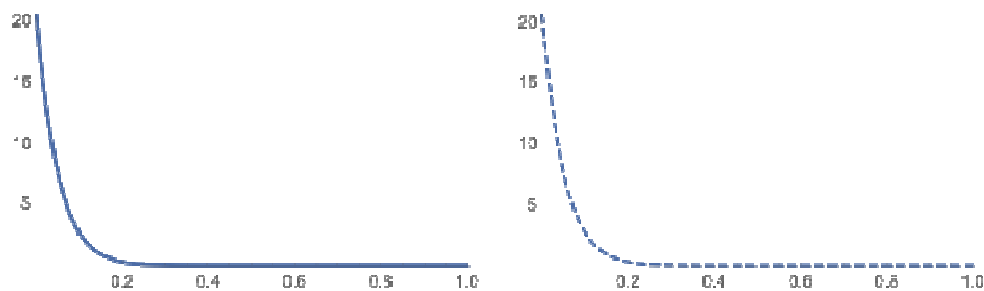


Figura 1: Distribución a posteriori de la tasa de episodios cardiovasculares para el tratamiento 1 (izquierda) y sin tratamiento (derecha) en el Ejemplo 2

Tal y como habíamos comentado previamente, las distribuciones a posteriori de los parámetros ahora son claramente asimétricas en contraposición con las resultantes bajo las aproximaciones Normales del meta-análisis.

Hemminki & McPherson (1997) concluyeron, en contra de los trabajos publicados hasta la fecha, que el tratamiento propuesto no decrece la incidencia de episodios cardiovasculares. En nuestro caso, realizamos el test de hipótesis de igualdad de efectividades obtenido en (10) para contrastar esta conjetura.

La probabilidad a posteriori obtenida para este test de igualdad es de 0.913 lo que equivale a un factor Bayes de 0.095. Ahora, de la Tabla 2 concluimos que existe una fuerte evidencia empírica a favor de la hipótesis nula de igualdad de incidencias de episodios cardiovasculares y por tanto, no existe evidencia relevante para sostener que la terapia propuesta suponga un decrecimiento en la incidencia de episodios cardiovasculares. Este resultado está consonancia con el obtenido por Hemminki & McPherson (1997).

5. Discusión

En contraste con los métodos clásicos e incluso con los modelos bayesianos de efectos aleatorios, el modelo bayesiano que hemos presentado no necesita de correcciones y/o aproximaciones para su resolución y puede ser implementado de forma fácil y sencilla en cualquier meta-análisis con datos binarios. El uso de una distribución link sencilla como la FGM nos permite obtener expresiones cerradas de

las cantidades de interés; y, además, encontrar una relación entre el coeficiente de correlación de Pearson entre los parámetros y la heterogeneidad entre centros/estudios (medida en términos de la varianza condicionada). Es obvio que otras distribuciones link que cumplan con (3) pueden ser utilizadas pero hemos optado por una formulación lo más sencilla posible siguiendo la propuesta de Moreno et al. (2014). Las estimaciones e intervalos de credibilidad se deducen directamente de las distribuciones a posteriori de los meta-parámetros permitiendo así una fácil interpretación de los resultados.

Los resultados obtenidos en los ejemplos prácticos corresponden a una elección particular de distribución Beta para el parámetro α que refleja el hecho de penalizar valores cercanos a 0 que representen la independencia entre los parámetros. Otras asignaciones que consideren esta situación pueden también considerarse de forma inmediata. Los autores hemos realizado este ejercicio con varias distribuciones Beta obteniendo valores mayores de 0,9 para la probabilidad de igualdad de efectividades entre tratamientos, mostrando así una fuerte robustez respecto a la distribución considerada.

Agradecimientos

Trabajo parcialmente financiado por el proyecto ECO2013-47092 (Ministerio de Economía y Competitividad, España). Los autores agradecen los comentarios recibidos por un evaluador anónimo.

Referencias

- Bradburn, M.J.; Deeks, J.J.; Berlin, J.A. y Russell-Localio, A. (2007). Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Statistics in Medicine*, 26: 53-77.
- Jeffreys, H. (1961). *Theory of probability*. Oxford: Oxford University Press.
- Hemminki, E. y McPherson, K. (1997). Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *British Medical Journal*; 315: 149-153.

- Lambert, P.C.; Sutton, A.J.; Burton, P.R.; Abrams, K.R. y Jones, D.R. (2005). How vague is vague? A simulation study of the impact of the use of vague prior distributions in MCMC using WinBUGS. *Statistics in Medicine*; 24: 2401-2428.
- Moreno, E.; Vázquez-Polo, F.J. y Negrín, M.A. (2014). Objective Bayesian meta-analysis for sparse discrete data. *Statistics in Medicine*; 33: 3676-3692.
- Morgenstern, D. (1956). Einfache Beispiele zweidimensionaler Verteilungen. *Mitteilungsblatt für Mathematische Statistik*, 8: 234-235.
- Sedrakyan, A.; Wu, A.W.; Parashar, A.; Bass, E.B. y Treasure, T. (2006). Off-Pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting. A meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke*, 37: 2759-2769.
- Sutton, A.J.; Abrams, K.R. y Jones, D.R. (2001). An illustrated guide to the methods in meta-analysis. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 7: 135-148.
- Sutton, A.J. y Abrams, K.R. (2001). Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Statistical Methods in Medical Research*, 10: 277-303.
- Sutton, A.J.; Cooper, N.J.; Lambert, P.C.; Jones, D.R.; Abrams, K.R. y Sweeting, M.J. (2002). Meta-analysis of rare and adverse event data. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, 2: 367-369.
- Sweeting, M.J.; Sutton, A.J. y Lambert, P.C. (2004). What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Statistics in Medicine*; 24: 1351-1375.