

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES
ESCUELA DE ESTADÍSTICA**

ENFERMEDAD DE CHAGAS DE TRANSMISIÓN ORAL

METAANÁLISIS EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES EN VENEZUELA

**Trabajo de grado presentado ante la Ilustre Universidad de Los Andes como requisito final
para optar al título de Licenciada en Estadística.**

Autora: Meydibeth Celina Monsalve Gonzalez

Tutor: Prof. Rafael Eduardo Borges Peña

Mayo, 2019

RESUMEN

La investigación propuesta emplea como estrategia la realización de un metaanálisis sobre los distintos casos de enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela reportados en la literatura. La localización de diversos reportes de la enfermedad, permitieron definir las estrategias de búsqueda utilizadas, donde la debida inclusión y exclusión de los estudios centrales objetos de la investigación, fue de vital importancia para evitar el sesgo de publicación y recurrir de forma adecuada a la aplicación de los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios, con la finalidad de conocer la estimación medida por la Razón de Posibilidades en cada uno de los métodos propuestos. Ante esta evaluación se concluye finalmente que, el Inverso de la Varianza arrojó como resultado 11 veces más posibilidades de adquirir la enfermedad por la ingesta de alimentos, fijándose como el mejor método respecto a los otros métodos aplicados tales como Mantel-Haenszel, Peto y Dersimonian Laird.

Palabras Clave: Metaanálisis, Enfermedad de Chagas Oral, Chagas Disease, Chagas oral en Venezuela.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
Objetivos de la investigación	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación e importancia.....	13
MARCO TEÓRICO	15
Antecedentes	15
Bases teóricas	20
Reseña histórica del Metaanálisis.....	20
Campo de la Física	21
Campo de la Probabilidad	21
Campo de la Agricultura	21
Campo de la Psicología.....	22
Campo de las Ciencias Sociales y otras.	23
Metaanálisis.....	27
Fases del metaanálisis	28
Formulación del problema	29
Criterios de inclusión y búsqueda de estudios	29

Codificación de las características de los estudios.....	30
Homogeneidad y heterogeneidad en metaanálisis	50
Verificación de la existencia de heterogeneidad	51
Limitaciones del metaanálisis	53
Representación gráfica	55
MARCO METODOLÓGICO	59
Tipo de investigación.	59
Fuente de información.....	61
Tratamiento estadístico y análisis de la información	61
Identificación de los Casos y Controles	67
Análisis de la Información	68
ANÁLISIS Y RESULTADOS	70
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	84
REFERENCIAS	90

INTRODUCCIÓN

Ante el exceso de información científica, existen diversas maneras para tratar correctamente el conocimiento científico. Acceder y revisar a fondo todo lo que se publica sobre estudios de casos y controles en Venezuela por medio del uso de bases de datos bibliográficas y revistas a través del acceso ordenado, sistemático y sin sesgos de la información derivada de los trabajos, resultó ser compleja. Es por ello que la necesidad de disponer de esta herramienta de investigación fue pertinente, ya que permitió abordar la información de forma adecuada en términos de calidad, cantidad y actualidad, la cual está presentada de modo práctico y de fácil interpretación. Asimismo es importante destacar que, durante el desarrollo de esta investigación no se logró acceder a algunos datos de brotes orales registrados en el país, siendo motivo de su exclusión sin comprometer la fiabilidad del estudio.

El metaanálisis para efectos de esta investigación, es un proceso en el que se analizan los distintos casos de enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela reportados en la literatura. No obstante, los resultados que arroja esta técnica se pudieran considerar más sólidos que los resultados de cualquier otro estudio desarrollado de forma tradicional.

En el área de la epidemiología, para la aplicación adecuada de un metaanálisis en el estudio de enfermedad de Chagas de transmisión oral, es indispensable mantener una guía, donde se permita no solo evaluar la heterogeneidad de los estudios para elevar el poder estadístico de comparación, mejorando las estimaciones y el efecto de tratamiento, sino también para contribuir a la obtención de resultados confiables de diferentes estudios, mediante la evaluación de grupos y aportar información para la realización de futuras investigaciones (Bolaños y Calderón, 2014).

La combinación de los resultados en un metaanálisis nos permite no solo aumentar la potencia del estudio sino también obtener conclusiones precisas de estudios contradictorios o con potencias insuficientes. Además en casos de registrarse diferencias poblacionales, en el caso de estudios primarios, la aplicabilidad de los resultados es mayor.

Las investigaciones científicas basadas en estudios de revisión sistemática, persiguen un objetivo fundamental de integrar los resultados de estudios empíricos de forma objetiva, limitando el sesgo y mejorando la confiabilidad y precisión de sus conclusiones. El desarrollo de esta investigación se rige mediante las siguientes etapas: formulación del problema, criterios de inclusión y búsquedas de los estudios, codificación de

las características de los estudios, cálculo del tamaño del efecto, técnicas de análisis estadístico, interpretación y publicación del metaanálisis.

Finalmente el objetivo de estas revisiones a través del metaanálisis sobre distintos casos de enfermedad de Chagas transmitido por vía oral en Venezuela publicados en la literatura, consiste en aplicar los principios básicos para entender el poder que brinda la técnica y conocer los instrumentos esenciales para su realización.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades vectoriales son consideradas como una de las principales amenazas para la salud social a nivel mundial. Éstas son causadas por virus, bacterias y parásitos cuya transmisión al ser humano suele ser por medio de mosquitos, ácaros, garrapatas, entre otros; denominados vectores, causando distintos brotes de importancia mundial como lo son: el paludismo, el dengue, la enfermedad de Chagas, entre otras. Los vectores suelen ser organismos vivos, muchos de ellos son insectos hematófagos, capaces de transmitir enfermedades infecciosas de un portador infectado a otro, bien sea persona o animal, inoculando un nuevo portador (OMS, 2017).

De este modo, la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2017) menciona que el riesgo de contraer las enfermedades transmitidas por vectores se elevan en las zonas tropicales y subtropicales, representando el 17% de la carga mundial estimada, causando más de 700.000 muertes al año. La urbanización no planificada, la intensificación de los viajes e intercambios comerciales en todo el mundo, entre otros, son algunos de los factores sociales, demográficos, medioambientales que han ido alterando las características y propagación geográfica de las enfermedades vectoriales, así como la reemergencia y las temporadas de transmisión, pues han

expuesto a los habitantes de pueblos y ciudades al riesgo de sufrir enfermedades víricas, que debido a su naturaleza dinámica y compleja, complican las repercusiones en la salud humana de las enfermedades existentes, reemergentes o nuevas.

Es por eso, que el *Tripanosoma cruzi*, definido como un protozooario flagelado, es el parásito transmitido mediante vectores denominados Triatomíneos, responsable de la transmisión de la enfermedad de Chagas. Los mecanismos de transmisión de la enfermedad suelen ser de forma vectorial, por transfusión sanguínea, transplacentaria, trasplante de órganos infectados, accidentes de laboratorios y la vía oral, que se ha convertido en el mecanismo principal de preocupación, debido a la cantidad de brotes reportados de América Latina. Las manifestaciones clínicas son variables, y se distinguen dos fases infección: la aguda y la crónica (Alarcón et al., 2015).

En este sentido, para Soto et al. (2014), la enfermedad de Chagas es considerada una zoonosis y se ha descrito como una enfermedad endémica cuyos ciclos de transmisión del parásito estarán siempre presentes y el riesgo de transmisión al hombre siempre presentará una probabilidad. La transmisión oral de la enfermedad de Chagas presenta una tendencia al incremento reportada en diversas revisiones de brotes agudos por posible transmisión oral en países como Brasil, Colombia, México y Venezuela.

Según Alarcón et al. (2016), la transmisión del parásito por vía oral, es posible a través de la contaminación de alimentos directamente por el consumo del triatomino o sus deyecciones. La sospecha se da cuando varias personas desarrollan síndromes febriles prolongados sin causa o explicación aparente con algunos síntomas tales como taquicardias, arritmias, entre otros.

En el cuadro 1 se describen los 10 registros (individuos infectados) de brotes referentes a la enfermedad de Chagas oral en Venezuela:

Cuadro 1. Brotes de la enfermedad de Chagas oral reportados en Venezuela.

Fecha	Lugar	Infectados	Adultos	Niños	Decesos	Causas	Referencias
Dic. 2007	Chacao, Caracas	103	26	77	1	Jugo De Guayaba	Alarcon De Noya et al. (2010 a,b,c)
May. 2008	San José, Caracas	3	2	1	0	Desconocido	No Hay Publicaciones Del Caso
Mar. 2009	Chichiriviche, Vargas	89	9	80	5	Jugo De Guayaba	Alarcon De Noya et al. (2009)
May. 2010	Antimano, Caracas	22	5	17	1	Jugo De Parchita	Promed (2010 a,b)
Nov. 2010	Rubio, Táchira	7	4	3	1	Desconocido	Benitez Et Al. (2013)
Mar. 2012	Coche, Caracas	4	4	0	0	Desconocido	Promed (2012)
Jul. 2012	El Bordo, Mérida	5	2	3	1	Desconocido	Añez et al. (2013)
Jun. 2013	Mirimire, Falcón	8	8	0	1	Jugo De Mango	No Hay Publicaciones Del Caso
Feb. 2014	El Guapo, Miranda	3	2	1	0	Jugo De Pomarrosa	No Hay Publicaciones Del Caso
Jul. 2014	San Cristóbal, Táchira	5	4	1	0	Desconocido	No Hay Publicaciones Del Caso
Total	-	249	66	183	10	-	-

Fuente: Según Alarcón et al. (2015).

De las referencias extraídas de la enfermedad de Chagas oral, dos se atribuyen al consumo de jugos de guayaba. En el primer brote ocurrido en el municipio de Chacao de la ciudad de Caracas, en diciembre 2007, se registró un total de 103 individuos infectados de 1000 personas expuestas, de los cuales el 75% de los casos confirmados presentaron síntomas, el 20% requirió hospitalización y se reconoció el deceso de un niño atribuido a esta causa. La tasa de infección fue mayor en niños que en adultos (Alarcón et al., 2010).

El segundo brote de mayor importancia, según Alarcón et al. (2016) se registró en la parroquia Carayaca, específicamente en el poblado de Chichiriviche de la Costa en el estado Vargas, en marzo de 2009, cuyo vector involucrado fue el *Panstrongylus geniculatus*. En el brote se evidenciaron 89 casos confirmados de 441 personas expuestas, de los cuales 80,9% fueron niños menores de 18 años, reportándose 5 fallecidos.

Alarcón et al. (2015) señala que, en el año 2010, una microepidemia registrada en el Distrito Capital, Caracas, específicamente en la parroquia de Antímano del municipio Libertador, la fuente de infección se atribuye a la ingesta de jugo de parchita, registra 22 casos de los cuales 20 fueron confirmados con una muerte registrada de un niño de 18 meses de nacido.

El undécimo caso, se describe en una zona urbana de Venezuela. Luego de una celebración en la parroquia Guatire, del estado Miranda, en febrero de 2015, una mujer embarazada presenta síntomas febriles y erupción centrípeta, luego del ingreso de esta paciente, se observaron síntomas tales como edema facial y astenia, conjuntamente se registró el reporte de un segundo caso con síntomas similares, los antecedentes del caso indican ingesta de yuca, salsas, cerveza y un té helado casero en ambos casos. Luego de realizar un diagnóstico a ocho personas se obtuvieron dos contactos sintomáticos, seis asintomáticos, entre ellos se registró un caso sospechoso que no recibió tratamiento por la no confirmación de la clínica temprana y una muerte intrauterina (Alarcón et al., 2017).

Añez, Crisante, Rojas, Rojas & Bastidas (2013), menciona otro brote posterior a la publicación de Alarcón et al. (2015), registrado en la aldea La Macarena, una localidad rural del estado Mérida, ubicada en Nueva Bolivia, municipio Tulio Febres Cordero. No se evidenció el signo de Romana y los perfiles clínicos indicaron infección por ingesta de alimentos contaminados por el *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi). De 110 personas evaluadas, 9 fueron casos positivos, dos fueron niños y siete adultos, reportándose letalidad en 4 personas.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Realizar un metaanálisis sobre los distintos casos de enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela reportados en la literatura.

Objetivos específicos

Identificar exhaustivamente los casos reportados de enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela.

Aplicar la metodología del metanálisis haciendo énfasis en estudios de casos y controles.

Analizar mediante el lenguaje estadístico *R-programming*, los estudios de casos y controles de la enfermedad, bajo la aplicación de la metodología del metaanálisis.

Justificación e importancia

Desde el punto de vista teórico, muchas de las revisiones sistemáticas publicadas de la enfermedad de Chagas en Venezuela, aportan a través de las investigaciones epidemiológicas la identificación de los vectores implicados en los cambios ambientales, económicos y sociales, provocando como consecuencia, una ampliación de focos epidémicos de la enfermedad, debido al desplazamiento de triatomíneos a nuevas zonas que modifican las características de transmisión. En el caso particular, de la enfermedad por transmisión oral, es pertinente conocer los factores de riesgos involucrados tales como el agente causal, fuente, modo de transmisión, los grupos de población en mayor riesgo y la exposición que conlleven a padecer la enfermedad, mediante la ingesta de alimentos (Añez et al., 2013 y Alarcón et al., 2016).

Desde el punto de vista técnico, uno de los diseños epidemiológicos disponibles en las investigaciones son los estudios de casos y controles, los cuales evidencian la asociación entre exposición y enfermedad, además de considerar la posibilidad de integrar los hallazgos de la investigación con otros estudios confirmatorios y de diseñar métodos más novedosos mediante técnicas metaanalíticas, que contribuyan a dar soluciones en el control oportuno ante un evento de salud (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2002).

Desde el punto de vista práctico, las revisiones sistemáticas, tal como expresa Pigott (2012), son consideradas como uno de los métodos transparentes y replicables que permite sintetizar la literatura estimulando la exploración, descripción, análisis y comparación permitiendo realizar acertadas toma de decisiones al momento de realizar nuevas investigaciones en las diversas disciplinas profesionales u otras ciencias.

La precisión, objetividad y replicabilidad son una de las principales bondades que nos brindan los estudios sistemáticos, que bajo las técnicas adecuadas permiten aplicar técnicas metaanalíticas para lograr una estimación combinada del tamaño del efecto, la evaluación de la heterogeneidad observada en un campo de estudio y a su vez formular nuevas hipótesis que no se habían contemplado en otras investigaciones. (Sánchez, 2010). Es importante resaltar que la potencia de las revisiones sistemáticas se ha visto comprometida por la indebida aplicación de los métodos conllevando a interpretaciones erróneas de los resultados (Pigott, 2012).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

La enfermedad de Chagas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera como una de las enfermedades desatendidas y olvidadas, por su parte, estudios que hoy día son pioneros, se han encargado de resaltar la necesidad de abordar acciones urgentes de vigilancia epidemiológica, que permitan mejorar e incrementar aspectos de prevención y control de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Entre ellos para el año 1917, luego de que Carlos Chagas descubriera la enfermedad en el año 1907 y describiera su ciclo epidemiológico, Enrique Tejera reporta en Venezuela el primer caso de enfermedad de Chagas. José Francisco Torrealba, para sus inicios en el año 1932; tomando como bases estudios de Emile Brumpt, y Pifano quien se encargó de estudiar la epidemiología de la enfermedad, aportó para el año 1941 estudios en la introducción del xenodiagnóstico. (Felicangeli, 2009).

Asimismo, en diversos estudios de revisión publicados sobre la enfermedad de Chagas de transmisión oral, similarmente han demostrado la variación en las

frecuencias y la gravedad de los síntomas en los brotes reportados. La mayoría de los brotes de la enfermedad asocian el consumo de bebidas preparadas a base de frutas u otros vegetales contaminados por las deyecciones de triatominos infectados, tal como en Brasil, el jugo de asaí y la caña de azúcar son las principales fuentes de infección, en Colombia el vino de palma y el jugo de naranja, en Venezuela se relaciona con el jugo de guayaba, en la Guayana Francesa el jugo de “comou” y en Bolivia el jugo de palma de majo (Rueda et al., 2014).

Por otra parte, los autores Soler et al. (2014), consolidaron una revisión sistemática y la aplicación de un metaanálisis acerca del Neuroticismo y trastorno por estrés postraumático fundamentando las incongruencias encontradas en el Neuroticismo como factor de riesgo del trastorno por estrés postraumático (TEPT), por lo que, su estudio se basó en la estimación de la magnitud y dirección de la asociación entre el neuroticismo y TEPT desarrollado por medio del modelo de efectos aleatorios, para obtener un tamaño de efecto medio y la verificación de existencia de variables moderadoras, encontrando asociación entre estas variables, y evidenció posibles variables moderadoras sobre el tamaño del efecto en las variables aportadas por los 4 continentes analizados. La relación entre los rasgos de personalidad con los trastornos depresivos, se describió un menor tamaño del efecto cuya causa posiblemente, se debió al uso de instrumentos aplicados mediante entrevistas clínicas, que comparado con el análisis anterior, se realizaron valoraciones de síntomas TEPT mediante autoinformes.

Asimismo, Martín (2011), realizó un aporte en cuanto a utilización de la técnica metaanalítica en donde refiere el uso de la evidencia por los “Servicios de Salud y Agencias de Evaluación de las Tecnologías sanitarias”, que de acuerdo a los estudios analizados, promovieron al objetivo principal de determinar los factores explicativos de las diferencias observadas en los resultados, donde se concluyó que la medicina basada en la evidencia ha tomado valor en la comunidad científica para la toma de decisiones y políticas sanitarias. A pesar de que el metaanálisis se ha convertido en una herramienta potencial, no es la única técnica aplicable para la evaluación de la evidencia científica ya que la literatura médica considera que los “ensayos clínicos controlados aleatorizados”, poseen mayor peso debido al rigor de las técnicas aplicadas al que se someten los análisis de los estudios, aportando criterios explícitos que permiten medir los tamaños del efecto

En el artículo de revisión publicado por Alarcón et al. (2015), reporta la investigación de 10 casos de enfermedad de Chagas oral registrados en Venezuela desde el año 2007 hasta el año 2014, de los cuales dos reportes que crearon mayor impacto por cantidad de infectados, fueron los casos de del Municipio Chacao, en la Ciudad de Caracas en el año 2007 y Chichiriviche de la Costa, estado Vargas, en el año 2009, evidenciando para ambos que la fuente de infección se derivó del consumo de jugos de guayabas artesanales.

Los brotes ocurridos en San José Caracas en mayo del año 2008, fueron tres casos reportados positivos al *T. cruzi* una pareja y un niño. Los pacientes manifestaron síndrome febril y uno de ellos requirió hospitalización. Para el año 2010 en Rubio, estado Táchira se registró un nuevo brote de la enfermedad, con un saldo de 7 personas infectadas donde 5 de ellos requirieron hospitalización, se evidenció un deceso. En Coche, Caracas para el mes de marzo del año 2012 la única información que se maneja es el reporte de 4 personas adultas infectadas. En el Bordo, estado Mérida, 5 personas infectadas se reportaron en donde 2 eran adultos y 3 niños, de los cuales uno de los pacientes falleció. Para el año 2014 en San Cristóbal estado Táchira fueron 5 personas infectadas por la enfermedad, 4 eran adultos y 1 niño, 3 de ellos requirieron hospitalización. La fuente de infección para estos casos es desconocido (Alarcón et al., 2015).

Dos de los casos publicados por Alarcón et al. (2015), reportaron fuentes de infección distintas a los brotes de mayor infección. En Mirimire, estado Falcón para el año 2013, se reportaron 8 casos y un deceso. La fuente de la infección se pudo comprobar por el consumo de jugo de mango, y para el año 2014, en el Guapo estado Miranda, se reportaron 5 casos de infección por *T. cruzi*, donde 4 fueron adultos y un niño, 3 de ellos requirieron hospitalización, en ambos casos no se registraron decesos.

Otros brotes de revisión que no fueron publicados por artículos científicos sino por otras fuentes de información, debido a la imposibilidad de reunir evidencia

por causas desconocidas, se dieron a conocer, uno de ellos se registró en San Juan de los Morros en el 2005, donde presuntamente 7 personas fallecieron con serología positiva para la enfermedad de Chagas presuntamente por vía oral. El otro caso registrado fue en los estados Barinas y Trujillo en el año 2007, donde se evidenciaron 9 casos agudos, se registró la ocurrencia de dos muertes, cuatro de ellos vivían en el mismo hogar. El edema bilateral fue uno de los síntomas reportados por los pacientes se registró como el signo de Romaña, y no se evidenciaron entradas cutáneas por lo que se sugirió una infección por transmisión oral. (Alarcón et al., 2015)

Conviene destacar, que Catalán et al. (2012), exponen la aplicación de medidas del efecto por medio de los odds ratio en la investigación clínica y metaanalítica. Entre estas revisiones se reseñan estudios realizados tales como “el cáncer cérvico uterino, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Parkinson, entre otros”. De este modo, a pesar de que existen múltiples publicaciones referentes a las revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre diversos temas, para el caso de la enfermedad de Chagas por transmisión vía oral en Venezuela, no se ha propuesto la aplicación de técnicas metaanalíticas para el estudio de casos y controles que permitan identificar las variables que pudieran aportar relevancia y contribuciones a la clínica de la enfermedad y a la literatura.

Bases teóricas

Entendiéndose el metaanálisis como el conjunto de métodos cuantitativos para la comparación y combinación de resultados a partir de estudios analíticos similares e individuales (Glass, 1976), su importancia radica en que permiten verificar el progreso y la calidad de las diversas investigaciones en los campos de la ciencia (Martín, 2011).

Reseña histórica del Metaanálisis

El primer metaanálisis según la literatura, fue realizado por el investigador médico Karl Pearson en 1904, donde llevo a cabo una combinación y análisis conjunto de diversos estudios e introduce un estimador único del efecto de una intervención (López, 2011). Metaanálisis, procede del prefijo griego “*meta*” que significa “después de” y la raíz “*análisis*” que significa “descripción e interpretación” (Avilés y Sao, 1995).

En la siguiente reseña, expuesta por Martin (1995), se describe los planteamientos teóricos y prácticos de los estudios metaanalíticos cronológicamente distribuidos en campos del conocimiento, reflejando la importancia, relación y contribución a las ciencias y a las disciplinas profesionales en el desarrollo de sus técnicas:

Campo de la Física

- En 1930, Heyl combina la evidencia de diferentes pruebas científicas, dirigida a la determinación de la constante gravitacional, usando la combinación de información de diferentes experimentos mediante medias ponderadas, obtenida a partir de los resultados.

Campo de la Probabilidad

- Para los años 1931, 1932 y 1933, Tippett, Fisher y Pearson respectivamente plantean en sus investigaciones que la combinación de varios niveles de probabilidad procedentes de diferentes experimentos en un intento por obtener resultados globales a partir de test individuales.

Campo de la Agricultura

- En 1937 y 1938, Cochran y Yates en sus estudios, realizan combinaciones de resultados de un particular tratamiento en diversos centros agrícolas con el objetivo de controlar dichos factores.

- Las investigaciones publicadas en los años 1943 y 1954, Cochran profundiza en las técnicas estadísticas para la agrupación de experimentos, así como en su filosofía.
- En 1959 Mantel y Haenszel propone un método para la combinación de los resultados de tablas 2x2 procedentes de la estratificación según una variable explicativa relacionada con las variables medidas.
- En estudios publicados por Peto y Peto en 1972 en su modificación “logrank test” y Peto et al., en 1977 se suministraron las bases metodológicas para su posterior uso en revisiones cuantitativas de medicina.
- Los investigadores Stjernsward y Chalmers et al., realizaron publicaciones en los años 1974 y 1977 respectivamente, donde contribuyen con las aplicaciones del procedimiento propuesto por Mantel-Haenszel en la combinación de los resultados de varios ensayos clínicos, siendo los primeros en realizar este tipo de aporte.

Campo de la Psicología

- Ghiselli en los años 1949 y 1955 junto con Bloom en el año 1964, se encargan de promediar varios coeficientes de correlación extraídos de diversos estudios sobre un tópico concreto.

- En el año 1951, Wilkinson interpreta a partir de la distribución binomial, múltiples resultados cuantitativos resumidos en dos categorías: resultados significativos y no significativos. Esta aportación establece las bases para el procedimiento de “vote-counting” utilizado como complemento cuantitativo de las revisiones clásicas.
- En 1962 Cohen contribuye fundamentalmente para el desarrollo del metaanálisis, donde asienta las bases de desarrollo de las técnicas de acumulación para resultados cuantitativos, define el tamaño del efecto y postula la agrupación de resultados con el fin de incrementar la potencia estadística de los análisis.
- En 1971, Light y Smith proponen una alternativa a los métodos narrativos de integración. Se considera como el primer intento metodológico formal en la combinación y acumulación de los resultados extraídos de un conjunto de experimentos y uno de los antecedentes más relevantes en el planteamiento de los métodos metaanalíticos.

Campo de las Ciencias Sociales y otras.

- Glass para el año 1976 plantea la realización de revisiones cuantitativas proporcionadas por la literatura sobre un tema seleccionado, independientemente de su calidad, donde se permitió hacer la realización del

calculo de los tamaños del efecto para cada variable dependiente y comparar dichos tamaños en relación a un conjunto de variables preestablecidas. De allí la técnica metaanalítica logra alcanzar un impulso como instrumento metodológico de investigación.

- Mansfield y Busse en 1977 presenta modificaciones a la técnica en relación a tres puntos:
 - Restringir el objetivo propuesto a la efectividad del tratamiento estudiado.
 - Aplicar criterios estrictos a la hora de seleccionar los estudios.
 - Obtener de cada estudio un único valor.
- Rosenthal y Cooper, en los años 1976 y 1979 respectivamente se distinguen del anterior, puesto que se encargaron de la incorporación de nueva información a través la acumulación de niveles de probabilidad y presentar un estudio de fiabilidad en relación al sesgo de publicación.
- Hedges en 1982, Rosenthal y Rubin en 1982 y Hunter y Schmidt en sus publicaciones de 1978 y 1990, introducen a los test de homogeneidad para poder reconocer posibles fuentes de variabilidad de los datos. Añaden control sobre fuentes de posibles errores que pueden afectar a los datos sobre los que obtienen los diferentes estadísticos para la revisión.
- Chalmers et al., en el año 1977 y Yusuf et al., en el año 1985, se encargan de mostrar aquellos ensayos donde la asignación de los individuos a los grupos es

aleatoria. Evitan en lo posible, la estratificación debida a variables externas que caractericen los estudios.

- Bangert-Drowns en el año 1986, describe cinco aproximaciones de los métodos metaanalíticos en el campo de las Ciencias Sociales.
- Eddy en 1989 y Eddy et al., en 1992, intentan modelizar el proceso de integración a través del cálculo de múltiples parámetros referentes al tamaño del efecto y al sesgo de validez interna y externa. Luego de elegir una distribución de partida, este método pretende definir una distribución de probabilidad para el parámetro de interés. El cálculo de dicha distribución se basa en la combinación de los parámetros referentes al sesgo y la información de los estudios mediante análisis bayesianos.

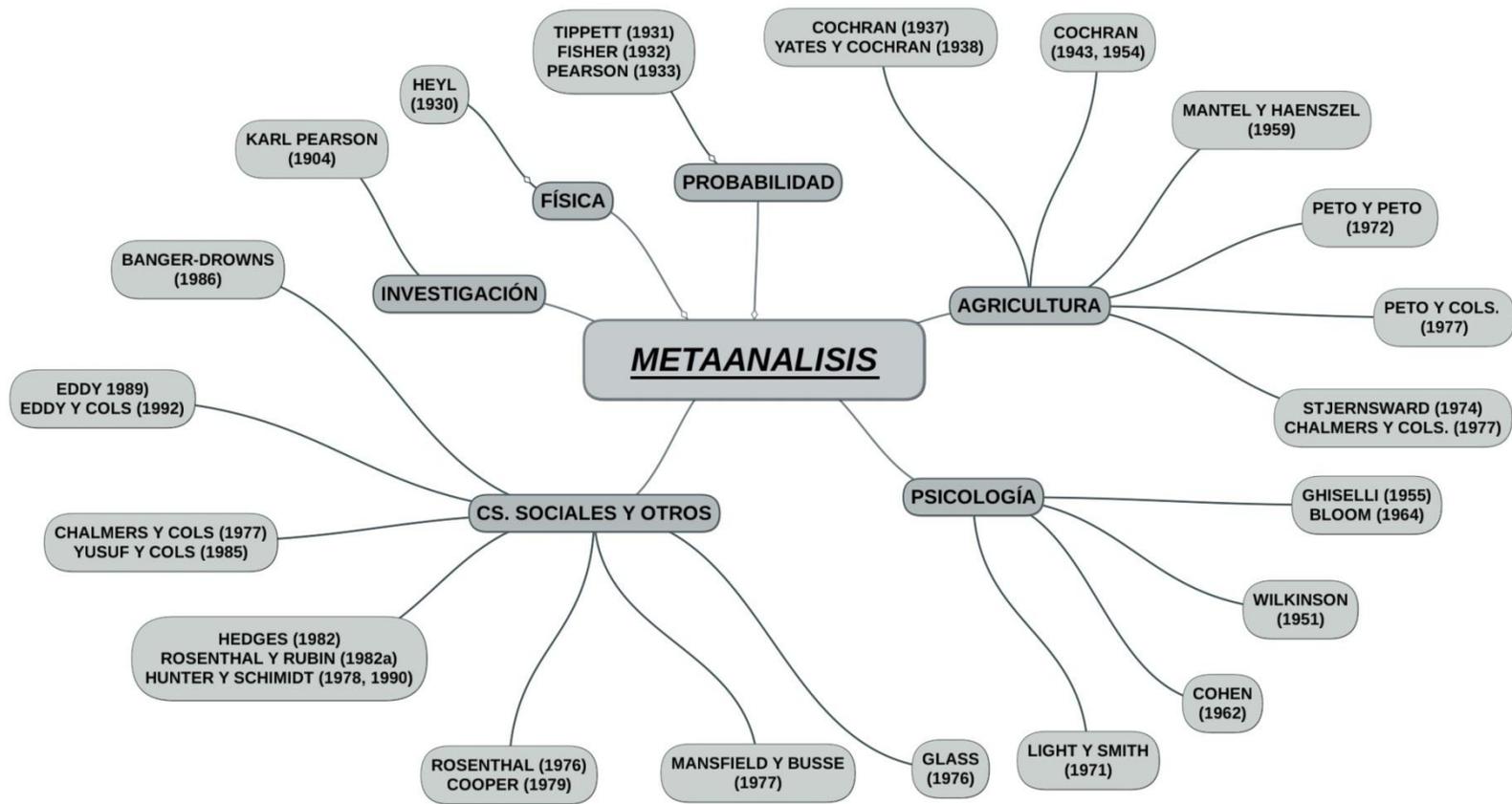


Imagen 1. Esquema cronológico de los aportes realizados al metaanálisis. **Fuente:** Martin (1995).

Metaanálisis

Son diversas las definiciones que del término metaanálisis podemos encontrar en la literatura científica especializada.

Según el epidemiólogo clínico y bioestadístico Milos Jenicek el metaanálisis es “la evaluación cualitativa y cuantitativa, la síntesis y la integración estructurada de la información médica procedente en forma de resultados de diferentes fuentes de información o de estudios independientes sobre un mismo tema”. (Manrique, 2002, p.58).

Para Dawson (2016) el metanálisis “es una evaluación cuantitativa de los resultados numéricos que se recopilan a partir de estudios individuales (...). El metanálisis implica el uso de métodos estadísticos para integrar los hallazgos de una serie de estudios para abordar un problema o pregunta específico.” (p 2).

Según Beaglehole, Bonita y Kjellström (2003, p.67) citando a Last (1995) define el metanálisis como “el uso de métodos estadísticos para combinar resultados de diferentes estudios, su objetivo es integrar resultados, acumular los datos y definir la tendencia global de los resultados. El metanálisis difiere de las investigaciones médicas y epidemiológicas tradicionales en que no se recogen nuevos datos”.

Atendiendo a los diferentes conceptos que se tienen del metanálisis publicados en las investigaciones científicas, se puede concluir que, éste es un estudio estadístico cualitativo y/o cuantitativo, que integra resultados de diversas investigaciones para

evaluar efectos, que en estudios individuales con muestras no representativas no permiten comprobar en forma convincente.

El objetivo principal del metaanálisis es basar un conjunto de conclusiones a partir de los resultados, incluyendo investigaciones empíricas mediante las revisiones sistemáticas establecidas en los análisis de un determinado problema, donde la toma de decisiones sigue un proceso de constante perfeccionamiento (Martín, 2011), todo esto con la finalidad de buscar respuestas a preguntas de investigación específicas.

En el área de la epidemiología, la aplicación adecuada de un metaanálisis en estudios de Chagas Oral, es indispensable mantener una guía, donde se permita no solo evaluar la heterogeneidad de los estudios para elevar el poder estadístico de comparación, mejorando las estimaciones y el efecto de tratamiento, sino también contribuir a la obtención de resultados confiables de diferentes estudios mediante la combinación de resultados por medio de la evaluación de subgrupos y aportar información para la realización de futuras investigaciones (Bolaños y Calderón, 2014).

Fases del metaanálisis

El objetivo del estudio se basa en la realización de un metaanálisis sobre los distintos estudios de enfermedad de Chagas oral, haciendo énfasis en estudios de casos y controles. El proceso se describe técnicamente a continuación:

Formulación del problema

El objetivo principal del metaanálisis es definir el problema de investigación y las características de los estudios incluidos en la revisión. El conocimiento previo de la investigación, aporta validez a las conclusiones, hipótesis con mayor apoyo empírico y material para la obtención de respuestas claras y consistentes. (Marín et al., 2009).

Criterios de inclusión y búsqueda de estudios

Luego del planteamiento de los objetivos se procede a la realización de una de las etapas más importantes de las revisiones sistemáticas y del metaanálisis, que es la exploración de las publicaciones o ensayos que intervienen en la revisión, cuyos criterios de selección lleven a cabo un exhaustivo cumplimiento y desarrollo de la literatura. El periodo de realización de los estudios, los diseños de investigación que deberían tener, el lenguaje en el que deberían estar escritos y otras características más específicas de acuerdo al objetivo de cada estudio metaanalítico planteado, son algunos de los criterios recomendados por diversos autores (Martín, 2011).

En todo lo que refiere a procedimientos de búsqueda, se suele combinar las consultas de bases de datos bibliográficas especializadas con otras estrategias de búsqueda menos formales, como la consulta de las referencias bibliográficas de trabajos relevantes en Chagas oral y otros metaanálisis en el área, con el objetivo de localizar

estudios publicados tales como tesis doctorales, comunicaciones presentadas a congresos, informes técnicos internos de centros de investigación, por ejemplo a través del contacto con autores o grupos de investigación especialistas en el tema (Marín, et al., 2009).

Codificación de las características de los estudios.

Habitualmente, luego de seleccionar los estudios con los criterios establecidos, es necesario identificar y codificar las características que pudieran estar moderando o afectando los resultados mediante la implementación de un manual de codificación, que permite explicar parte de la heterogeneidad de los estudios, detallando mediante el cálculo de los tamaños de los efectos, las estimaciones y características moderadoras dependiendo del tipo de variable, con el propósito de transformar a una misma métrica los resultados y apreciar de forma cuantitativa las numerosas conclusiones a pesar de estar evaluando un mismo fenómeno (Marín, et al., 2009).

Según Sánchez (2010), el manual de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, identifica aspectos en valoración de calidad metodológica de los estudios evaluativos que permiten identificar distintos sesgos, tales como el sesgo de selección que evalúa las diferencias sistemáticas en la composición de los grupos iniciales, este tipo de sesgo puede comprometer la validez interna del diseño, el sesgo de ejecución

permite comprobar diferencias sistemáticas proporcionados por los grupos, los sesgos por mortalidad diferencial permite identificar las características que diferencian el abandono de los grupos de tratamientos y los sesgos de detección verifica la existencia de diferencias sistemáticas en la evaluación de las variables de resultado.

Cálculo del tamaño del efecto.

Al codificar las características de los estudios, es preciso calcular un índice estadístico que sea capaz de llevar a una misma métrica los resultados sin verse afectado por el tamaño muestral como ocurre con las pruebas de significación estadística, a este proceso se conoce como homogeneización (Sánchez, 2010).

Elección del estimador del efecto.

La síntesis de los resultados de forma cuantitativa presentada por Glass en 1976, conocida como la medida del tamaño del efecto, revela que al obtener mayor tamaño del efecto y mayor probabilidad de obtener hallazgos significativos, el poder estadístico por ende será mayor (Martín, 2011). Una de las medidas de asociación a utilizar para estudio de casos y controles es el Odds ratio, por lo que a efectos del diseño de esta investigación, solo se definirán las variables dicotómicas haciendo referencia a este caso en particular.

Variables dicotómicas

Una de las finalidades de la investigación clínica es la de aportar soluciones a problemas de diagnósticos, pronósticos y tratamientos de enfermedades de escasa frecuencia, tiempo de evolución o estudios con un número de individuos no representativos, mediante cálculos con fundamentos estadísticos que permitan determinar el tamaño del efecto de las enfermedades. Es por ello que la epidemiología basándose en este hecho, dispone de una serie de diseños, entre ellos los analíticos, que se encarga de hacer comparaciones de grupos, midiendo el grado de asociación entre la variable de interés y determinar el factor de exposición (Gómez et al. 2013).

Ante estas situaciones, Martin (2011) plantea que el uso de los índices o indicadores para el cálculo del tamaño del efecto dependerán del campo investigativo y de su metodología. Es por ello, que en el campo de la medicina específicamente en el área de la epidemiología, los diseños descriptivos entre ellos los analíticos, que se basan en estudios de casos y controles, permiten verificar no solo la existencia de asociaciones sino también cuan fuerte son. Por lo que se debe tener en consideración dos aspectos fundamentales: los casos y los controles.

Juárez y Figueroa (2007) exponen que, los casos son las definiciones que al realizarse de forma adecuada permitirán identificar o precisar a una persona afectada, para ello, los criterios de inclusión deben ser específicos, pues permitirán determinar

reportes de falsos positivos. Los controles se puntualizan como una medida esperada de exposición al elemento estudiado, en otras palabras, son los individuos que a pesar de haberse expuesto o no a lo que se considera como variable de investigación, presentan frecuencia en los factores de riesgos. De acuerdo al nivel de implicación del factor en investigación, es preciso determinar un diseño que nos permita conocer la asociación entre la exposición y la enfermedad. Los diseños más comunes de cálculo para variables dicotómicas son: el odds ratio, el riesgo relativo y la diferencia de riesgos.

La definición de odds se basa en el cálculo de una probabilidad de ocurrencia entre no ocurrencia de un evento, por lo que su valor siempre será mayor que cero en cambio, el ratios será su interpretación es decir, la cantidad de veces en que un evento pueda o no suceder; su uso se basa en la medición de asociación de las variables. Definiendo formalmente, el odds ratio es una medida probabilística que indica el grado de asociación por medio del tamaño del efecto existente entre dos variables dicotómicas y su información es fundamentalmente descriptiva (Cerdeña, et al., 2013). Existen múltiples denominaciones, entre ellas: razón de probabilidades, razón de productos cruzados, razón de ventajas, razón de suertes, razón de momios, odds ratio (Martí et al. 2002).

Schwazer et al., (2015, p.55) exponen que

Las medidas de efecto más utilizadas para los resultados binarios son la razón de probabilidades y la proporción de riesgo. Estas medidas de efectos relativos son generalmente más estables en todos los estudios que la medida del efecto proporcionada por la diferencia de riesgos, especialmente si los estudios individuales incluyen pacientes con diferentes tiempos de seguimiento. En el cuadro 2, se muestran los componentes necesarios y sus definiciones para el cálculo de la razón de probabilidades en la investigación de factores de riesgos.

Cuadro 2. Cálculo de la razón de probabilidades

	Expuestos	No Expuestos	Total
Casos	a_k	b_k	$n_{ek} = a_k + b_k$
Controles	c_k	d_k	$n_{ck} = c_k + d_k$
Total	$a_k + c_k$	$b_k + d_k$	$a_k + b_k + c_k + d_k$

Fuente: Schwazer, Carpenter & Rücker, (2015, p.56)

a_k es el número de expuestos en el grupo de los casos, c_k es el número de eventos en el grupo de los controles, n_{ek} es el total de pacientes expuestos y no expuestos en el grupo de los casos y n_{ck} es el total de pacientes totales en el grupo control. Para el número total de pacientes en los dos grupos n_{ek} y n_{ck} se asume que el número de eventos en cada grupo sigue una distribución binomial, donde $a_k \sim Binomial(n_{ek}, p_{ek})$ y $c_k \sim Binomial(n_{ck}, p_{ck})$, cuya definición de p_{ek} y p_{ck} indican la probabilidad del grupo experimental y el grupo control respectivamente. De acuerdo al cuadro 2, estas probabilidades son estimadas por:

$$p_{ek} = \frac{a_k}{a_k + b_k} = \frac{a_k}{n_{ek}} \text{ y } p_{ck} = \frac{c_k}{c_k + d_k} = \frac{c_k}{n_{ck}}$$

La razón de probabilidades definida como ψ_k se calcula de la siguiente manera

$$\psi_k = \frac{\left(\frac{p_{ek}}{1 - p_{ek}}\right)}{\left(\frac{p_{ck}}{1 - p_{ck}}\right)} = \frac{p_{ek}(1 - p_{ck})}{p_{ck}(1 - p_{ek})}$$

Como este estimador tiene una distribución sesgada en tamaños de muestra típicos, las estimaciones de efecto, los errores estándar y los intervalos de confianza generalmente se calculan utilizando el logaritmo natural de ψ_k , definido como $\log \psi_k$. Los resultados finales se transforman nuevamente en la escala original para su presentación.

Para tamaños de muestra típicos, si cualquiera de las dos probabilidades de evento estimadas es cero, la razón de probabilidades definida como $\log \psi_k$, va de $-\infty$ a $+\infty$. Si ambos son cero, esta razón no está definida. Basándose en los datos proporcionados en el cuadro 2, la razón de probabilidades del estudio k se estima por:

$$\hat{\psi}_k = \frac{a_k d_k}{b_k c_k}$$

El cálculo de la varianza está dado por:

$$\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k) = \frac{1}{a_k} + \frac{1}{b_k} + \frac{1}{c_k} + \frac{1}{d_k}$$

Es importante establecer un intervalo de valores que permita expresar con certeza si la exposición está asociada a la enfermedad y que garantice la significancia y

su recurrencia. Martí et al. (2006), propone el cálculo de este rango mediante la siguiente expresión:

$$\exp \left(\log \hat{\psi}_k \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{var}(\log \hat{\psi}_k)} \right)$$

La prueba estadística dependerá del diseño del estudio y de sus variables. En el caso de estudios metaanalíticos, antes de determinar las técnicas del análisis estadístico se consideran los modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios.

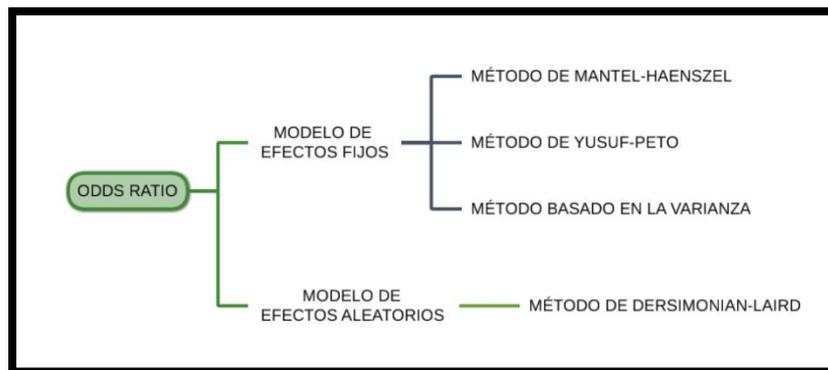


Imagen 2. Clasificación del Odds Ratio. **Fuente:** Diseño Propio.

Técnicas del análisis estadístico e interpretación

Luego de verificar los análisis de las características, cuyo objetivo es plantear una representación mediante los resultados de los estudios integrados, se procede a analizar el cálculo del tamaño del efecto y su significación estadística a través de los estudios, evaluar la heterogeneidad del tamaño del efecto y finalmente explicar tal heterogeneidad mediante la búsqueda de variables moderadoras para el caso de que se confirme que los resultados son heterogéneos (Marín et al. 2009).

Síntesis cuantitativa de resultados

En casos de estudios relacionados al ámbito de la salud, es de gran importancia el análisis de la validez, la confiabilidad y seguridad de las intervenciones para la obtención un estimador global que será el mismo para medir el efecto de los estudios individuales, dependiendo no solo de las características de las variables a analizar sino de la medición del efecto de una intervención en caso de tener estudios individuales y para estudios de efectos combinados, se efectuará un proceso en etapas cuyo fin es el de elegir un estadístico que permita describir el efecto observado de la intervención, un modelo y un método para cada estudio (López, 2011).

El tema del tamaño muestral, si es lo suficientemente grande, permite reducir el rango de efectos estimables que podrían atribuirse a ocurrencias atribuidas al azar, por

ende, la significación estadística de un efecto de una determinada magnitud será mayor, por lo que el valor de p será menor. Luego de obtener todas las características necesarias de los estudios, de las intervenciones y las medidas, los resultados se plasmaran en Tablas de Evidencia, donde se analizan las variables según su tipo de forma individual (López, 2011).

Elección del método estadístico

La elección del tipo de modelo tiene gran importancia. Sánchez (2010), afirma que el metaanalista inicialmente debe plantear el modelo estadístico para llevar a cabo la ponderación del tamaño del efecto, para ello se manejan dos modelos estadísticos: modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios. La decisión sobre qué método usar se suele hacer mediante un contraste de hipótesis de homogeneidad de los resultados.

Modelo De Efectos Fijos

Borenstein et al. (2009), se basa en el supuesto de la no existencia de heterogeneidad de todos los estudios estimando el mismo tamaño de efecto de la población, tomando en cuenta las muestras de sujetos diferentes de forma que la variabilidad del tamaño de efecto se atribuya únicamente al error de muestreo, ponderado por el estimador de la varianza intraestudios.

Schwazer et al. (2015, p.28), indican que:

El modelo de efectos fijos asume que los efectos estimados de los estudios de componentes en un metanálisis provienen de una única población homogénea. Para calcular una estimación general, se hace un promedio de las estimaciones de cada estudio, teniendo en cuenta el hecho de que algunas estimaciones son más precisas que otras, generalmente cuando los estudios son más amplios.

Más formalmente, sea la estimación del efecto de intervención θ_k del estudio k cuya expresión toman como valores $k = 1, \dots, K$, y θ indica el efecto de la intervención en la población, que se desea estimar y $\hat{\sigma}_k^2$ indica la variabilidad estimada de la $Var(\hat{\theta}_k)$, el modelo de efectos fijo se denota como:

$$\hat{\theta}_k = \theta + \sigma_k \epsilon_k; \epsilon_k \text{ es i. i. d } N(0,1).$$

Considerando la estimación del efecto fijo de θ denotada por $\hat{\theta}_F$. El estimador de máxima verosimilitud denotada por los estimadores $(\hat{\theta}_k, \hat{\sigma}_k)$ con $k = 1, \dots, K$ está dado por:

$$\hat{\theta}_F = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{\theta}_k / \hat{\sigma}_k^2}{\sum_{k=1}^K 1 / \hat{\sigma}_k^2} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k}$$

En consecuencia, $\hat{\theta}_F$ es un promedio ponderado de las estimaciones de efectos individuales $\hat{\theta}_k$ con ponderaciones $w_k = 1 / \hat{\sigma}_k^2$. Por lo tanto, a este método se denomina método de varianza inversa.

La varianza de $\hat{\theta}_F$ se estima mediante:

$$\widehat{var}(\hat{\theta}_F) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K \hat{\sigma}_k^2}$$

El intervalo de confianza se calcula mediante la siguiente expresión:

$$\hat{\theta}_F \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{var}(\hat{\theta}_F)}$$

La estimación del efecto fijo $\hat{\theta}_F$ y su varianza se pueden calcular utilizando las siguientes expresiones:

$$\theta_k = \hat{\mu}_k \text{ y } \sigma_k^2 = \widehat{var}(\hat{\mu}_k)$$

Los métodos que se utilizan para el calculo de la medida del efecto Odds Ratio son:

Método De Yusuf-Peto

El método Odds Ratio de Peto, se define para casos de estudios cuyo modelo se basa en los efectos fijos. Se encarga de combinar estudios individuales, derivado del método de Mantel-Haenszel, en el que los efectos observados en el grupo experimental son similares al grupo control, utilizando un enfoque del inverso de la varianza mediante una aproximación de la estimación del logaritmo del odds ratio, cuyo cálculo es apropiado cuando los efectos de los estudios son pequeños, aplicando diferentes

ponderaciones. Debería usarse sólo cuando el tamaño de muestra de las ramas de un estudio es similar, cuando los odds ratios están cerca de 1 o la magnitud de efecto es próxima al valor nulo; en otras situaciones proporciona sesgos en sus resultados (García, 2015).

Schwazer et al. (2015, p.75), señalan que el estimador Peto viene dado por:

$$\hat{\psi}_{Peto} = \exp\left(\frac{\sum_{k=1}^K w_k \log \hat{\psi}_k^*}{\sum_{k=1}^K w_k}\right)$$

Dónde

$$w_k = \frac{1}{\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k^*)}$$

$$\hat{\psi}_k^* = \exp\left\{\frac{a_k - [(a_k + b_k)(a_k + c_k)/n_k]}{[(a_k + b_k)(c_k + d_k)(a_k + c_k)(b_k + d_k)]/n_k^2(n_k - 1)}\right\}$$

$$\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k^*) = \frac{1}{(a_k + b_k)(c_k + d_k)(a_k + c_k)(b_k + d_k)/n_k^2(n_k - 1)}$$

La varianza del estimador sería:

$$\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_{Peto}) = \frac{1}{1/\sum_{k=1}^K \widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k^*)}$$

Como es habitual, un intervalo de confianza para $\log\hat{\psi}_{Peto}$ se puede calcular utilizando

$$\log\hat{\psi}_{Peto} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{var}(\log\hat{\psi}_{Peto})}$$

Por lo general, esto se vuelve a transformar a la escala original.

Método De Mantel Haenszel

Los métodos de Mantel-Haenszel, se utilizan en modelos de efectos fijos establecidos cuando los datos son escasos, basándose en la combinación de riesgos relativos y razón de probabilidades de estudios individuales, demostrando tener mejores propiedades estadísticas en casos de presentar baja tasa de eventos o poco tamaño muestral, donde el poder de la prueba disminuye en otros métodos. Habitualmente se utiliza en estudios experimentales de asignación aleatoria, cuando se conoce la distribución cruda de los datos, de lo contrario si se logra obtener la información necesaria dan estimaciones similares en cualquier tipo de estudio (García, 2015).

Para Schwazer et al. (2015, p.72):

El metodo de Mantel y Haenzel, se recomienda como el "método de elección" para estimar una razón de probabilidad combinada en la mayoría de las situaciones. Para los datos de resultados binarios, Mantel y Haenszel

propusieron un estimador para la razón de probabilidades común en un estudio estratificado de casos y controles, además este método también se puede usar en un metanálisis de ensayos controlados aleatorios y no es necesario agregar 0.5 a cada celda con valor cero, en caso de tener datos faltantes en las tablas de dos por dos.

El cálculo del estimador Mantel Haenszel ($\hat{\psi}_{MH}$) en escala natural sería:

$$\hat{\psi}_{MH} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\psi}_k}{\sum_{k=1}^K w_k}$$

Cuyos pesos se denotan por:

$$\sum_{k=1}^K w_k = \frac{b_k c_k}{n_k}$$

Para calcular el estimador de la varianza primero se determina el logaritmo de $\hat{\psi}_{MH}$ quedando la siguiente expresión:

$$\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_{MH}) = \frac{\sum_{k=1}^K P_k R_k}{2(\sum_{k=1}^K R_k)^2} + \frac{\sum_{k=1}^K (P_k S_k + Q_k R_k)}{2 \sum_{k=1}^K R_k \sum_{k=1}^K S_k} + \frac{\sum_{k=1}^K Q_k S_k}{2(\sum_{k=1}^K S_k)^2}$$

Dónde:

$$P_k = \frac{a_k + d_k}{n_k}, Q_k = \frac{b_k + c_k}{n_k}, R_k = \frac{a_k d_k}{n_k} \text{ y } S_k = \frac{b_k c_k}{n_k}$$

El intervalo de confianza para $\log\hat{\psi}_{MH}$ se puede calcular utilizando

$$\log\hat{\psi}_{MH} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\log\hat{\psi}_{MH})}$$

Método Basado En La Varianza

Es el tipo más común de ponderación, utilizado para combinar diferentes estudios individuales. Se puede aplicar a muchas medidas de magnitud del efecto. (Baptista, 2009). Schwazer et al. (2015, p.68) exponen que:

Para la estimación del método de la inversa de la varianza solo se requiere la estimación del efecto del tratamiento y la varianza de cada estudio, luego se transforman los resultados si es necesario aplicando una escala donde la distribución de los estimadores se aproxime mejor a la distribución normal, quedando su estimation del efecto fijo por la siguiente expresión:

$$\hat{\theta}_F = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k}$$

La $Var(\hat{\theta}_F) = (\sum_{k=1}^K w_k)^{-1}$ y los pesos de $w_k = \widehat{Var}(\hat{\theta}_k)^{-1}$

El intervalo de confianza viene dado por

$$\hat{\theta}_F \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_F)}$$

Modelo De Efectos Aleatorios

En este otro caso, se estima el tamaño del efecto de todos los estudios, donde se explora la variabilidad debido a la diferencia registrada en ellos. Comparado con el modelo de efectos fijos, que se basa en un supuesto poco frecuente o improbable de estudios con igualdad del tamaño del efecto, este es un método cuya importancia se atribuye a estudios pequeños tomando en cuenta la sintetización de la información basándose en tamaños de efectos individuales. En casos de no existencia en sesgo de publicación y suponiendo la no existencia de homogeneidad en los tamaños del efecto de los estudios que se combinan, la heterogeneidad se incorpora al estimador mediante la inclusión de un componente de la variabilidad intraestudios, verificando que cada muestra extraiga de la población la potencia necesaria (Borenstein et al., 2009).

Schwazer et al (2015, p.34), indican que:

El modelo de efectos aleatorios busca tener en cuenta el hecho de que las estimaciones del efecto a menudo son más variables de lo que se supone en el modelo de efectos fijos, permitiendo que cada estudio tenga una distribución de probabilidad sobre el efecto del tratamiento. Normalmente se utiliza una distribución normal por lo que el modelo de efectos aleatorios sería:

$$\hat{\theta}_k = \theta + u_k + \sigma_k \varepsilon_k$$

Dónde ϵ_k y u_k son *i.i.d* $N(0,1)$ y $N(0,\tau^2)$, respectivamente; ϵ_k y u_k son independientes entre sí. La varianza entre estudios denotada como τ^2 describe el grado de heterogeneidad entre los resultados de los estudios individuales. Para la razón de probabilidades el modelo de efectos aleatorios se estima utilizando la relación de riesgos y la varianza correspondiente.

En el modelo de efectos aleatorios cuando $\tau^2 = 0$ es un caso especial del modelo de efectos fijos. Un supuesto clave del modelo de efectos aleatorios es que el u_k que vemos en nuestros datos no está asociado intrínsecamente con el estudio k ; si el estudio k se ejecutara nuevamente, sería un caso particular $N(0,\tau^2)$. Esto se conoce como el supuesto de intercambiabilidad. Si aceptamos este supuesto, en comparación con el modelo de efectos fijos, el cálculo de una estimación general del efecto prestará mayor atención a las estimaciones del efecto de los estudios más pequeños. Esta diferencia con el modelo de efectos fijos se encuentra en el centro de las discusiones sobre si el modelo de efectos aleatorios es apropiado. Varios autores han argumentado que, como los estudios pequeños son más susceptibles al sesgo, la estimación del efecto fijo es “casi” siempre preferible.

Bajo el modelo de efectos aleatorios hay una serie de opciones para estimar θ , $Var(\hat{\theta})$ y τ^2 . La máxima verosimilitud es atractiva, pero las estimaciones de varianza resultantes suelen ser sesgadas si el número de estudios es pequeño. Esto ha llevado al uso generalizado del método de estimación de momentos propuesto por DerSimonian y Laird, ya que puede calcularse fácilmente cuando la respuesta es discreta y el cálculo de la máxima verosimilitud es menos sencilla.

La estimación de los efectos aleatorios y su varianza están dados por:

$$\hat{\theta}_R = \frac{\sum_{k=1}^K w_k^* \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k^*} \text{ y } \widehat{Var}(\hat{\theta}_R) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K w_k^*}$$

Donde los pesos se definen como

$$w_k^* = \frac{1}{(\hat{\sigma}_k^2 + \hat{\tau}^2)}$$

El estimador de efectos aleatorios $\hat{\theta}_k$ es un ponderado promedio de las estimaciones del efecto individual $\hat{\theta}_k$ con ponderaciones $1/(\hat{\sigma}_k^2 + \hat{\tau}^2)$.

El intervalo de confianza se calcula mediante la siguiente fórmula

$$\hat{\theta}_R \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_R)}$$

El estadístico de prueba de homogeneidad o estadístico de heterogeneidad. Se define como:

$$Q = \sum_{k=1}^K w_k (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_F)^2$$

Dónde $w_k = \frac{1}{\hat{\sigma}_k^2}$ y $S = \sum_{k=1}^K w_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}$

Si $Q < (K - 1)$, entonces τ^2 es igual a 0 y la estimacion de efectos aleatorios $\hat{\theta}_R$ se iguala a la estimación de efectos fijos $\hat{\theta}_F$. Contrario al caso particular del estimador Dersimonian-Laird, la varianza entre estudios se define como:

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - (K - 1)}{S}$$

Método De Dersimonian-Laird

Según Schwazer et al. (2015, p.77), el método de DerSimonian-Laird se calcula mediante la expresión:

$$\hat{\theta}_{DL} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k^* \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k^*}$$

Cuyos pesos se expresan como:

$$w_k^* = \frac{1}{[\widehat{Var}(\hat{\theta}_k) + \tau^2]}$$

La varianza de θ_{DL} se estima mediante

$$\widehat{Var}(\hat{\theta}_{DL}) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K w_k^*}$$

El intervalo de confianza se obtiene mediante:

$$\hat{\theta}_{DL} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_{DL})}$$

Publicación del metaanálisis.

La realización de un estudio de calidad en el tema de metaanálisis, a menudo suele ser difícil debido a la confiabilidad, relevancia, cantidad y calidad de los estudios incluidos. Es oportuno que se verifique exhaustiva y críticamente la utilidad clínica de los resultados de los estudios, incluyendo sus fortalezas, importancias y limitaciones, para lograr la incorporación de importantes contribuciones a la literatura científica (Brusselaers, 2015).

La estructura de publicación luego de la redacción de un estudio metaanalítico, inicia con una introducción en donde se formulará el problema, los objetivos e hipótesis de la investigación, manteniendo cierta correspondencia con las conclusiones más relevantes de las investigaciones, en donde se justificará la necesidad de un nuevo estudio, por medio de los argumentos no resueltos evidenciados durante la investigación. Seguido en el método, es necesario especificar las técnicas de búsqueda de los estudios, los criterios de inclusión, el índice del tamaño del efecto, los criterios de codificación y los análisis estadísticos aplicados en el tratamiento de los datos, manteniendo la máxima transparencia al momento de precisar y detallar las decisiones tomadas a lo largo de la aplicación de la técnica metaanalítica, con el propósito de garantizar la replicabilidad el trabajo. En los resultados se evidenciarán mediante las tablas y los gráficos los resultados de las búsquedas, las características y los resultados de los estudios realizados previamente, para que por consiguiente en la discusión, se

presente e interprete un resumen de los resultados del metaanálisis guardando relación con estudios empíricos previos (Marín et al., 2009).

Homogeneidad y heterogeneidad en metaanálisis

Las similitudes y las diferencias encontradas en los estudios, suponen de términos como de la homogeneidad donde se refiere que todos los investigadores intentan medir la misma estimación del efecto del tratamiento de una variable respecto a otra, donde la variabilidad se atribuye a la aleatoriedad de las estimaciones. La heterogeneidad expresa variabilidad estadística entre los estudios combinados, se utiliza para valorar la existencia de variabilidad clínica en los resultados de los estudios, calculando la magnitud de los efectos causados por los protocolos, tratamientos, entre otros, verificando si estos son mayores a lo esperado que ocurra al azar. El uso de los modelos bien sea modelos fijos o aleatorios, dependerán de la estimación del efecto, en cambio la homogeneidad, se puede definir como el grado de similitud de los resultados de las investigaciones incluidas cuyos resultados no varían más de lo que se espera por la influencia del azar. Si se determina existencia de homogeneidad de los modelos es apropiado utilizar un modelo de efectos fijos, de lo contrario es conveniente utilizar un modelo de efectos aleatorios. En presencia de heterogeneidad no es apropiado calcular estimaciones del efecto combinado. Los procedimientos estadísticos formales generalmente utilizan I^2 que denota el grado de inconsistencia en los resultados de los

estudios incluidos, con la intención de estimar la variabilidad proporcionada en las estimaciones del efecto de la forma descriptiva de heterogeneidad (Dawson, 2016).

Verificación de la existencia de heterogeneidad

La importancia de la cuantificación del grado de la heterogeneidad estadística se debe a que proporciona estimaciones de la variabilidad de los parámetros de interés de los estudios seleccionados. Molinero (2003), expone en su publicación que, el grado de heterogeneidad se evalúa mediante el estadístico Q de Cochran, cuya hipótesis nula expresa igualdad en el efecto del tratamiento en todos los estudios, siguiendo una distribución χ^2 con $k - 1$ grados de libertad, donde k denota el número de estudios incluidos en el metaanálisis.

La potencia de contraste de detección de la heterogeneidad es baja cuando el número de estudios es pequeño, en caso contrario, los resultados suelen ser estadísticamente significativos. Para valores de $Q > k - 1$ se sugiere heterogeneidad estadística y si se acompaña de un valor p de probabilidad menor a 0.05 se determina presencia de heterogeneidad entre los tamaños del efecto (Molinero, 2003, Frias y Monteverde, 2014).

Según López (2011), la cuantificación de la heterogeneidad por medio de la ponderación de la validez del efecto medio al momento de comparar los diferentes

estudios se calcula mediante un índice denominado I^2 que mide el grado de variación total o inconsistencia atribuida a la heterogeneidad de los resultados de los estudios incluidos.

$$I^2 = 100\% \frac{Q - k + 1}{Q}$$

Esta cuantificación adquiere valores entre 0% y 100%, donde 0% se clasifica como el valor mas bajo e indica ausencia de heterogeneidad, el 25% indica baja heterogeneidad y los valores porcentuales situados entre 50% y 75% indican alta heterogeneidad, siendo necesaria la exploracion de las posibles causas. Los valores negativos se igualan a 0, y su incremento se atribuye al valor de I^2 (López, 2011).

Molinero (2003) indica que, para el cálculo del intervalo de confianza de I^2 se anexa un parámetro denominado H^2 que permite cuantificar la heterogeneidad, indicando el exceso del valor Q respecto al valor esperado $k - 1$ en caso de no heterogeneidad, siendo $H^2 = 1$.

$$H^2 = \frac{Q}{k - 1}$$

Para el cálculo del intervalo de confianza se debe comprobar primero que:

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2}$$

Por tanto el intervalo se calcula por medio de la siguiente expresión:

$$\exp(\ln H \pm Z_{\alpha} * \sqrt{\ln H})$$

Dónde: Z_{α} : es el valor correspondiente del percentil de la distribución normal para un $\alpha = 0,05$.

El valor de $\sqrt{\ln H}$ se clasifica por la siguiente condición:

<p>Si $Q > k$</p> $\frac{1 \ln Q - \ln(k - 1)}{2 \sqrt{2Q} - \sqrt{2k - 3}}$	<p>Si $Q \leq k$</p> $\sqrt{\frac{1}{2(k - 2)} \left(1 - \frac{1}{3(k - 2)^2} \right)}$
--	---

Limitaciones del metaanálisis

Es esencial seguir los pasos del procedimiento estadístico al hacer un metaanálisis, puesto que permite minimizar en las investigaciones los sesgos que

potencialmente se pueden cometer ya que sus efectos aumenta la estabilidad y certeza de sus resultados, permitiendo evidenciar los hallazgos de forma confiable y su contribución en la investigación (Manrique, 2002). El sesgo más común en la realización de los metaanálisis son los sesgos de publicación.

Dawson (2016), indica que este tipo de sesgos se atribuye a estudios publicados cuya presentación de los resultados se realiza de forma inadecuada, favoreciendo sus resultados lo que conlleva a suponer la sobreestimación del efecto. El tamaño muestral, conflicto de intereses, prejuicios de asociación son algunas de las variables que influyen en este sesgo. Su importancia habitualmente se evidencia en el uso del gráfico del funnel plot o gráfico del embudo, ya que representa la relación entre el efecto estimado y el tamaño de la muestra o el error estándar, verificando la existencia de este tipo de sesgo, aunque generalmente los estudios con resultados pocos favorables se le atribuyen diferentes factores, uno de ellos suele ser los tamaños de muestras pequeños, puesto que sus efectos en los resultados son variables en comparación a estudios con tamaños de muestra representativa. Es importante tener en cuenta que la estimación del efecto promedio entre los estudios no debe relacionarse con el tamaño de la muestra. Si no hay sesgo de publicación, la trama debe tener la forma de un embudo. Las limitaciones de este tipo de gráfico es la poca capacidad de detectar las características reales que pudieran causar la asimetría.

Otras fuentes de sesgos se deben al enmascaramiento inadecuado, el ocultamiento de la asignación y la deserción de los participantes, son consideradas otras fuentes de sesgos importantes. Cochrane elaboró un instrumento cuya evaluación consiste en la asignación subjetiva de riesgo de acuerdo a escalas alta, baja o incierta a los ensayos, cuya magnitud sea suficiente para afectar sus resultados. La duplicidad de información al momento de extraer los datos ocurren en todos los estudios, generalmente la validez de los resultados condicionan la calidad de los estudios individuales. La escasez de los estudios, la escasa descripción de criterios al momento de seleccionar las variables, factores de homogeneidad entre los estudios son limitaciones que hacen que los estudios pierdan fiabilidad en la obtención de sus resultados (Dawson, 2016).

Representación gráfica

En los análisis estadísticos es necesario utilizar las representaciones gráficas para desentrañar la información, siguiendo los principios de exactitud, simplicidad, claridad, apariencia y debe tener una estructura bien definida, permitiendo mediante verificaciones y tests estadísticos evidenciar la información mostrada. Para ello la transformación de los resultados de los estudios a una métrica común, es el primer paso significativo para proceder a la aplicación de las técnicas estadísticas apropiadas que describen y resumen los resultados globales de la investigación. Estas aplicaciones dependen principalmente del empleo del nivel de significación o el tamaño del efecto, y

del tipo de proceso analítico aplicado al conjunto de estudios evaluados, en términos de comparación o combinación (Álvarez, 2008, Avilés y Sao, 1995).

Funnel Plot.

Al establecerse adecuadamente los criterios de inclusión, exclusion y búsqueda de los estudios se evidenciará menor riesgo de sesgo, sin embargo el funnel plot, se encargará de evidenciar la relación existente entre el efecto de la intervención contra la medida de precision. Si la gráfica es asimétrica se sugiere que hubo una inclusión preferencial de estudios publicados, con resultados positivos y/o con gran tamaño de muestra; de esta manera las conclusiones de la revisión deben tomarse cuidadosamente (Álvarez, 2008).

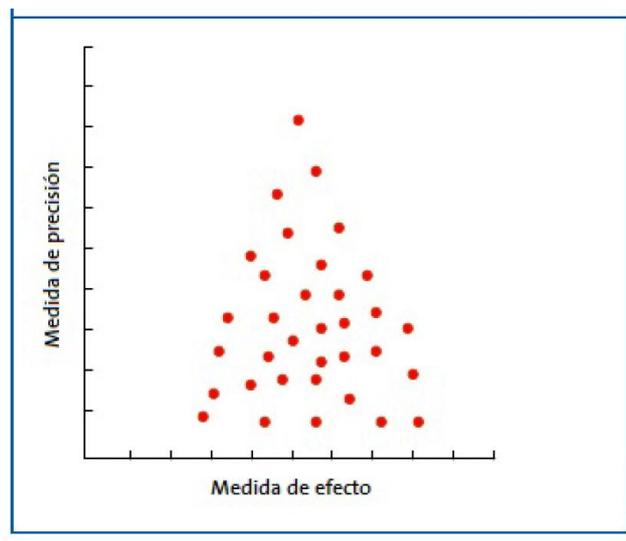


Imagen 3. Representación del Funnel Plot o Gráfico de embudo. **Fuente:** Molina (2018).

Para verificar la asimetría del embudo, atribuido generalmente a los defectos de calidad de los estudios o a la variación de efectos según el tamaño de la muestra de cada estudio se idearon dos pruebas objetivas: la prueba de correlación de rangos de Begg que verifica la presencia de asociación entre las estimaciones de los efectos y sus varianzas, ante la existencia de correlación entre ellos, el sesgo probablemente será de publicación. Debido a su poca potencia estadística y fiabilidad cuando el número de estudios primarios es pequeño se sugiere el uso de la prueba de Egger, es más específica que la de Begg y consiste en representar gráficamente la recta de regresión entre la precisión de los estudios, definida como variable independiente y el efecto estandarizado, definida como variable dependiente. Cuando no hay sesgo de publicación, la recta de regresión se origina en el origen del eje Y, en caso contrario, mayor evidencia de sesgo de publicación. El valor de p menor $<0,1$ es el valor que permite sugerir la presencia de sesgo y no $<0,05$ como se hace habitualmente (Molina, 2018).

Forest Plot

Es una gráfica que representa la intervención de cada estudio de forma individual, donde se relacionan los hallazgos de cada estudio con la medida de resumen obtenida, mostrando su respectivo intervalo de confianza. En general, se presenta la información referente a la medida de los efectos del tratamiento permitiendo apreciar las

tendencias existentes a su efecto, las variables de comparación, el desenlace, los estudios, incidencia en el grupo intervención, incidencia en grupo control, peso relativo, riesgo relativo, odds ratio y finalmente una medida de resumen junto a pruebas de heterogeneidad (Pértega y Pita, 2005).

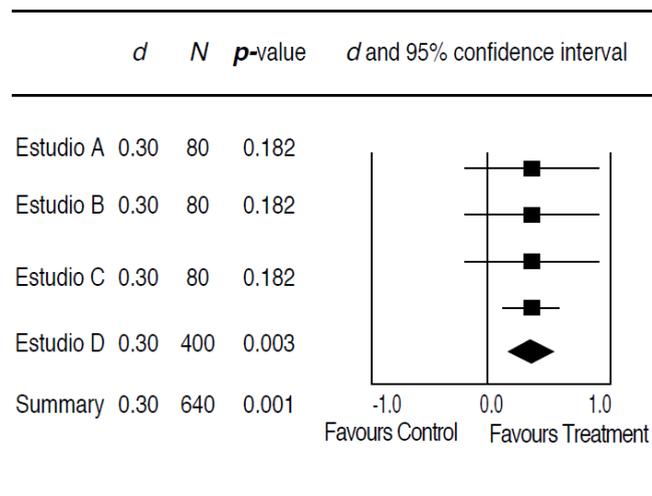


Imagen 4. Representación del Forest Plot. **Fuente:** Bolaños y Calderón (2014).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo se encarga de describir detalladamente la forma en que se ha llevado a cabo la investigación, explicando los métodos utilizados, incluyendo la información pertinente para entender y demostrar la aplicación de la técnica. El objetivo de la investigación de la enfermedad de Chagas de transmisión oral, es realizar un metaanálisis sobre los casos reportados en la literatura venezolana. En tal sentido, este estudio busca establecer la determinación de la fuente de infección como agente causal de la enfermedad de la población estudiada durante el período 2007-2019 que, aplicando las técnicas adecuadas permitan evidenciar los factores de riesgo de infección. Según la clasificación epidemiológica, esta investigación de estudios de casos y controles se agrupa como observacional.

Tipo de investigación.

Según la naturaleza de los objetivos se considera una investigación de tipo exploratoria, descriptiva y explicativa. Se define exploratoria, ya que se efectúa una aplicación metaanalítica sobre la enfermedad de Chagas oral, cuyas condiciones existentes no son aún determinantes, desconocidas o poco estudiadas. Descriptiva, porque se busca caracterizar mediante la técnica del metaanálisis las variables,

estableciendo la estructura y comportamiento de la enfermedad y explicativa ya que busca las relaciones existentes causa y efecto de la enfermedad, obteniendo como resultado su comportamiento. Para el caso particular del diseño de casos y controles, las principales características son:

- Es un estudio sin intervención, ya que no hay manipulación por parte de investigador, no codifica, no hace ajustes ni a las variables ni a las unidades de estudios, simplemente observa.
- Es retrospectivo. Como el investigador no participa, la variable, ya medida, es la que caracteriza la línea de investigación, es decir, las mediciones provienen de datos secundarios como artículos publicados, por lo que no existe el control de sesgos.
- Es transversal. Las mediciones son únicas y solo tiene una medida sobre la variable de estudio en este caso, la medición se basa en fuente de infección oral.
- Es analítica. Son estudios que plantean relación entre mínimo dos variables, en este caso, la relación se basa en personas enfermas o casos expuestos y fuente de infección.

El nivel de investigación es relacional ya que no posee variables dependientes o independientes y no se plantea una relación causal sino

probabilística, es decir, todos los individuos expuestos tienen la misma probabilidad de contraer la enfermedad.

Fuente de información

Se dispondrá en este apartado información referente sobre las investigaciones seleccionadas para el estudio y el tamaño de la muestra derivado de ellos ya que en el proceso metaanalítico, es indispensable incluir la información debidamente actualizada para proseguir a dar respuesta a la pregunta de investigación. Es por ello que se debe seguir rigurosamente la búsqueda de bibliografía sistemática, donde se sugiere según la literatura, utilizar un mínimo de dos a tres fuentes de datos diferentes. La estrategia de búsqueda de la información debe ser tan amplia que permita identificar la mayoría de los artículos al momento de realizar la búsqueda inicial.

Tratamiento estadístico y análisis de la información

Las investigaciones científicas basadas en estudios de revisión sistemática, persiguen un objetivo fundamental de integrar los resultados de estudios empíricos de forma objetiva, limitando el sesgo, y mejorando la confiabilidad y precisión de sus conclusiones. El desarrollo de la investigación de Metaanálisis de Enfermedad de Chagas de transmisión oral, se rige mediante las siguientes etapas:

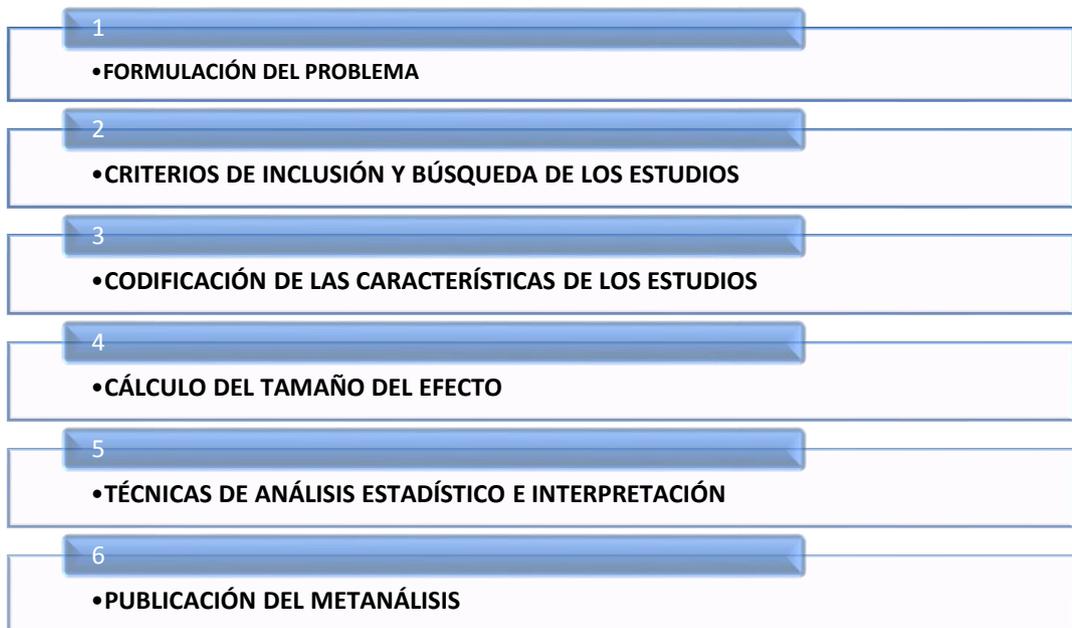


Imagen 5. Metodología del metaanálisis. **Fuente:** Elaboración Propia.

- **En la formulación del problema:** se procederá a la realización de un metaanálisis de los distintos de casos de Chagas oral reportados en la literatura entre los años 2007 – 2019, haciendo énfasis en estudios de casos y controles.
- **Criterios de inclusión y búsqueda de los estudios:** la búsqueda, se realizó por vía electrónica por medio de las bases de datos: ProMed, ResearchGate, JID y Elsevier, entre otros, empleando para la búsqueda las palabras claves: “Enfermedad de Chagas Oral”, “Oral Chagas Disease in Venezuela”, así como palabras asociadas en las diferentes bases de datos consultadas relacionados con estos términos, combinándose entre sí en diferentes comandos de búsqueda. A pesar de que existen distintos estudios referentes a la enfermedad de Chagas de

transmisión oral, en los criterios de inclusión, se tomaron en cuenta las publicaciones de estudios de casos y controles de todos los idiomas, fecha o estado de publicación. Ver cuadro 3.

Cuadro 3. Fuente de publicaciones seleccionadas.

MES/AÑO DE PUBLICACIÓN	LOCALIDAD	REFERENCIA	FUENTE
DICIEMBRE 2007	CHACAO, CARACAS	ALARCON DE NOYA ET AL. (2010a)	JID
MAYO 2008	SAN JOSE, CARACAS	NO PUBLICADO	ResearchGate
MARZO 2009	CHICHIRIVICHE, VARGAS	ALARCON DE NOYA ET AL. (2016)	ELSEVIER
MAYO 2010	ANTIMANO, CARACAS	ProMed	ProMed
NOVIEMBRE 2010	RUBIO, TACHIRA	BENITEZ ET AL. (2013)	JID
MARZO 2012	COCHE, CARACAS	ProMed	ProMed
JULIO 2012	EL BORDO, MERIDA	AÑEZ ET AL. (2013)	Bol. Mal. Salud Amb.
JUNIO 2013	MIRIMIRE, FALCON	NO PUBLICADO	ResearchGate
FEBRERO 2014	EL GUAPO, MIRANDA	NO PUBLICADO	ResearchGate
JULIO 2014	SAN CRISTOBAL, TACHIRA	NO PUBLICADO	ResearchGate
FEBRERO 2015	GUATIRE, MIRANDA	ALARCON ET AL. (2017)	Men. Ins. Oswaldo Cruz
FEBRERO 2016	LA MACARENA, MERIDA	AÑEZ ET AL. (2016)	ResearchGate

Fuente: Elaboración Propia.

De las 12 investigaciones seleccionadas de estudios de casos y controles de enfermedad de Chagas de transmisión oral, los 10 primeros artículos fueron propuestos por el artículo base publicado por Alarcón de Noya et al., 2015, cuadro 1, las dos últimas investigaciones reflejadas en el cuadro 3, fueron agregadas debido a que la fecha del brote ocurrieron luego de la fecha de publicación del artículo base propuesto para esta investigación.

Los estudios que presentaron casos de transmisión vertical como lo fueron “Chichiriviche de la Costa” y “Guatire”, estudios no publicados como lo fueron “San Jose, Mirimire, El Guapo y San Cristobal” y las publicaciones con dudosa exposición de los casos y/o datos faltantes que no se pudieron corroborar por contacto directo con los investigadores, tales como “Antímano, Rubio y Coche”, fueron excluidos de la investigación.

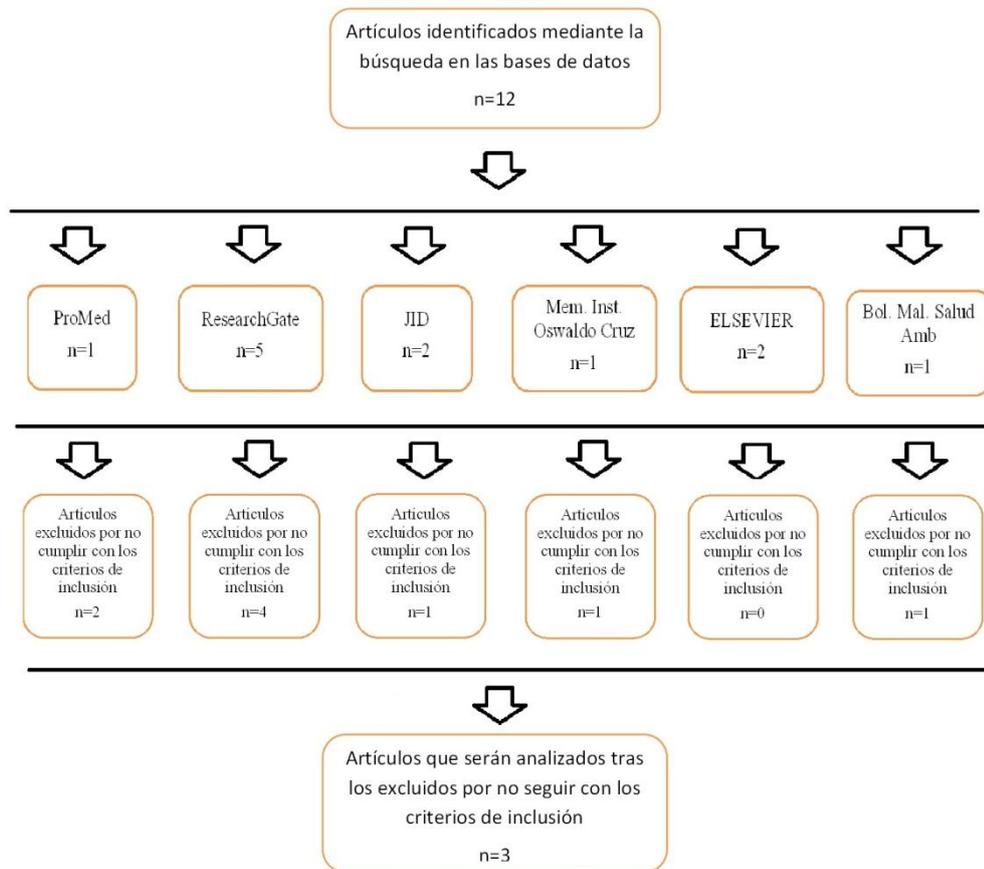


Imagen 6. Diagrama de Flujo de selección de Estudios. **Fuente:** Elaboración Propia.

Los estudios de “El Bordo y La Macarena”, se completaron mediante contacto directo con los autores del centro de investigaciones Parasitológicas “J. F. Torrealba”, del departamento de Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes, para solicitar información no disponible en las publicaciones. De tal manera que, de las 12 publicaciones seleccionadas solo tres de ellas que se muestran en el cuadro 4, cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Cuadro 4. Publicaciones seleccionadas para la investigación.

MES/AÑO DE PUBLICACIÓN	LOCALIDAD	REFERENCIA	FUENTE
DICIEMBRE 2007	CHACAO, CARACAS	ALARCON DE NOYA ET AL. (2010a)	JID
JULIO 2012	EL BORDO, MERIDA	AÑEZ ET AL. (2013)	Bol. Mal. Salud Amb.
FEBRERO 2016	LA MACARENA, MERIDA	AÑEZ ET AL. (2016)	ResearchGate

Fuente: Elaboración Propia.

- **Codificación de las características de los estudios:** De acuerdo a la selección del conjunto de variables de interés en la investigación, se precisó una búsqueda de datos faltantes para evitar cualquier pérdida de información o que pudieran generar estimaciones incorrectas, creando una base de datos general de las publicaciones seleccionadas, haciendo mención de los casos y controles de cada una de ellas.
- **En el cálculo del tamaño del efecto:** para el estudio de la enfermedad de Chagas de transmisión oral, el análisis se ajustará tanto a un modelo de efectos

fijos como de efectos aleatorios, aplicando los respectivos métodos dispuestos en dichos modelos para el estudio de variables dicotómicas, y el efecto del tratamiento se cuantificará mediante la razón de probabilidades, aportando una medida conjunta final.

- **Técnicas de análisis estadístico e interpretación:** se evaluará la heterogeneidad entre estudios cuya medición se realizara mediante la cuantificación del índice I^2 para el caso de modelos de efectos fijos y τ^2 para el caso de modelos de efectos aleatorios. La posibilidad de sesgo de publicación se evaluará mediante el método gráfico del funnel Plot o la gráfica de embudo y el análisis de la medida conjunta final proporcionada por la razón de probabilidades, se verificará mediante el Forest Plot.
- **En la publicación del metaanálisis:** cada vez es más común la utilización de la técnica metaanalítica ante la dificultad al momento de realizar trabajos de investigación debido a factores costo-tiempo. Las técnicas propuestas por el metaanálisis atribuyen una gran importancia al momento de realizar una evaluación cuantitativa en el uso de métodos estadísticos, no solo para abordar un problema o pregunta específica a partir de la combinación de una serie de estudios que no tienen un tamaño muestral representativo, sino también, para examinar la eficacia en los modelos seleccionados y fuentes de heterogeneidad entre los estudios, permitiendo resolver controversias ante la existencia de desacuerdos entre los resultados. Su contribución a las distintas áreas

profesionales, tomando en cuenta la aplicación adecuada de la técnica, puede ser de gran valor, ya que determina cuáles son los factores de riesgos existentes y los resultados preventivos o de tratamiento de los estudios necesarios para planificar futuras investigaciones.

Identificación de los Casos y Controles

El estudio se compone de dos grupos: el grupo de casos que se define como los individuos expuestos que adquirieron la enfermedad y el grupo de controles que es una muestra de la población expuesta, a los que no se les había confirmado la enfermedad.

Cuadro 5. Definición de casos y controles de estudios seleccionados.

PUBLICACIÓN	LOCALIDAD	GRUPO CASOS	TOTAL CASOS	GRUPO CONTROLES	TOTAL CONTROLES
DICIEMBRE 2007	CHACAO, CARACAS	103	138	35	150
JULIO 2012	EL BORDO, MERIDA	5	7	2	10
FEBRERO 2016	LA MACARENA, MERIDA	7	12	5	110
TOTAL		115	157	42	270

Fuente: Elaboración Propia. Datos adquiridos de las publicaciones seleccionadas.

El grupo de casos en total se compone de 115 individuos expuestos que adquirieron la enfermedad de 157 personas expuestas y el grupo controles se compone de un total de 42 casos reportados de 270 personas expuestas en las 3 investigaciones que cumplieron con el criterio de inclusión y exclusión reportadas entre los años 2007 al

2019, cuya fuente de infección como factor de riesgo, se presume es por consumo de alimentos contaminados. (Ver Cuadro 5).

Análisis de la Información

Para la investigación del Chagas Oral en Venezuela, el análisis de la información se realizará por medio del lenguaje de programación R, cuyo paquete requerido será *meta* para el análisis de la información y aplicación de la técnica del Metaanálisis.

El paquete estadístico *meta*, proporciona métodos sencillos de aplicación a la técnica metaanalítica. Este paquete dispone de varias funciones entre ellas el *Metabin*. En su argumento se definen los eventos como **ev.trt** que indica los casos confirmados con la enfermedad, **n.trt** refiere al total de casos expuestos, **ev.crtl** son las personas confirmadas con la enfermedad de la muestra tomada definida como grupo control, **n.crtl** refiere al total de personas expuestas del grupo control, **studlab** es una función opcional que permite etiquetar los estudios, *sm* que accede el cálculo del “OR” como estadístico del tipo de variable dicotómica o datos de resultados binarios definidos para el estudio de enfermedad de Chagas de transmisión oral.

Al momento de calcular las estimaciones de modelos de efectos fijos y aleatorios se realiza por medio del argumento *update* donde se define en *method* el cálculo de los métodos tales como el Mantel-Haenszel, Inverso de la Varianza y Peto, y para el modelo de efectos aleatorios *method.tau* dónde se calcula el método de Dersimonian-Laird. En la sección de gráficas, permite el manejo sencillo del Forest plot y el funnel plot por medio de las funciones *forest(x,...)* y *funnel(x,...)*.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS Y RESULTADOS

Este capítulo enmarca los resultados de la investigación, en donde el procedimiento metaanalítico corresponderá a un análisis estadístico para el estudio de enfermedad de Chagas de transmisión oral, basado en variables dicotómicas. El estudio de casos y controles permite definir a la razón de probabilidades como estimador puntual, cuyos métodos de Peto, Mantel-Haenszel e Inverso de la Varianza se desarrollan para el caso de modelos de efectos fijos; y para el modelo de efectos aleatorios se considera el método de Dersimonian-Laird.

Base de Datos

La base de datos que se encuentra definida en el estudio de casos y controles para la enfermedad de Chagas por vía de transmisión oral, define a la variable **ev.trt** como los casos confirmados de la enfermedad, **n.trt** son los totales de los casos expuestos del grupo control, **ev.ctrl** son las personas confirmadas con la enfermedad de la muestra tomada definida como grupo control y **n.ctrl** como el total de los controles expuestos.

Metaanálisis

En el cuadro 6, se presentan los casos estudiados definidos por el lugar del brote y año, acompañados de los casos y controles con sus individuos expuestos y total de expuestos respectivamente. Los casos representan el número de individuos reportados en el brote que, mediante pruebas serológicas se confirmaron como positivos y los controles son aquellos individuos que, a pesar de haber estado expuestos a la enfermedad no habían sido confirmados. Los reportes registrados en Chacao, Caracas, se define como brote debido a la magnitud o cantidad de personas infectadas, mientras que los reportes registrados en el Bordo y la Macarena, se catalogan como microbrotes, debido a que la contaminación se registró en un grupo familiares.

Cuadro 6. Casos y controles de las investigaciones seleccionadas.

PUBLICACION	CASOS		CONTROLES	
	EXPUESTOS	TOTAL CASOS	EXPUESTOS	TOTAL CONTROLES
CHACAO 2007	103	138	35	150
EL BORDO 2012	5	7	2	10
LA MACARENA 2016	7	12	5	110

Fuente: Elaboración Propia. Información extraída de los artículos seleccionados.

En la imagen 7, se puede observar que todos los estudios favorecen al grupo control, el brote registrado en Chacao en el año 2007, posee mayor significancia debido a la contribución que aporta al estudio, ejerciendo mayor influencia sobre el resultado determinando la solidez en el mismo. La precisión reflejada en el forest plot, por medio

de los intervalos de confianza nos permiten evidenciar la exactitud de los estudios y pudieran considerarse estadísticamente significativos. La prueba de heterogeneidad entre estudios indica que éstos son heterogéneos, por lo que se pudiera concluir que es indiferente el tipo de método a utilizar, ya que no existe diferencia significativa entre ellos. En cuanto a la significación estadística el p-valor es mayor a 0.05 es decir, que basado en el resultado de la heterogeneidad y en el resultado de la razón de probabilidades, se pudiera inferir que existe una fuerte asociación de adquirir la enfermedad por medio de la ingesta de alimentos contaminados.

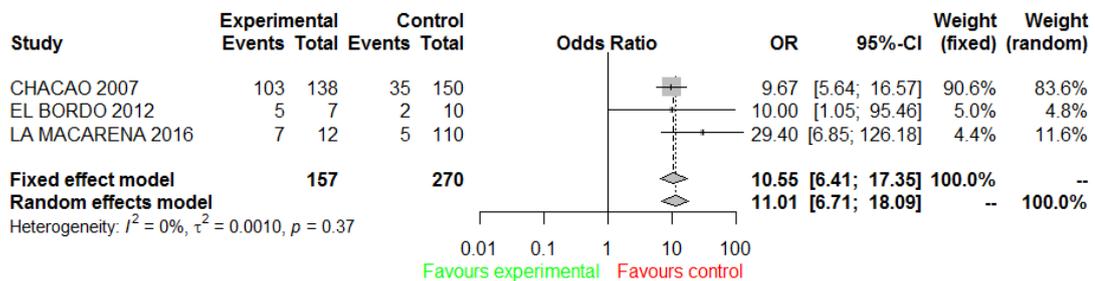


Imagen 7. Metaanálisis de estudios seleccionados. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas

La medida del sesgo de publicación se evaluó mediante el grafico funnel plot dispuesta en la imagen 8, donde se determinó que no existe evidencia de heterogeneidad en la investigación es decir, todas las revisiones sistemáticas mantienen el mismo criterio de estudio de enfermedad de Chagas por transmisión oral. Se puede verificar que los estudios que poseen mayor número de muestras se encuentran cercanos al

vértice del embudo, siendo estos Chacao como brote y La Macarena como microbrote, el estudio del bordo a pesar de situarse en la parte inferior del gráfico por ser un microbrote respecto al primer estudio, no deja de ser estadísticamente significativo.

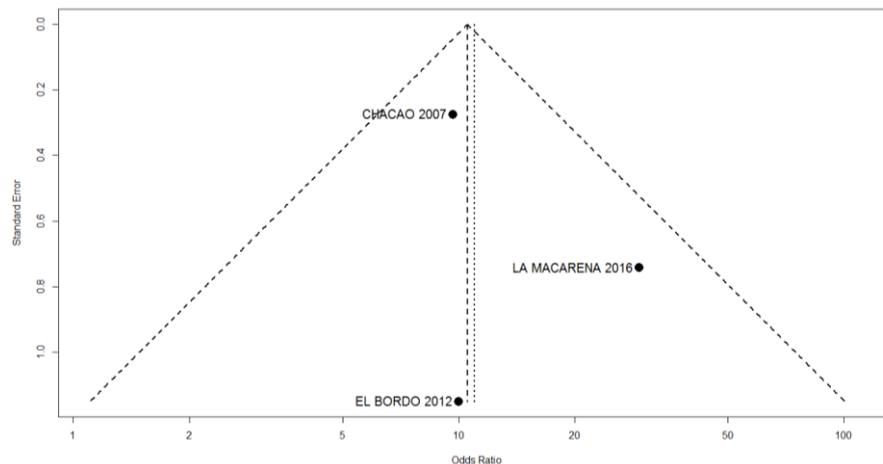


Imagen 8. Funnel Plot de estudios seleccionados. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

En la imagen 9, se corrobora la información emitida por el Forest plot de forma más detallada. El paquete estadístico “meta” al momento de detectar que no existe diferencia significativa en el modelo a aplicar, deja a libre decisión qué método definir ya que no existe diferencia significativa en sus resultados, sin embargo, dicho paquete estadístico sugiere el uso de dos métodos, que recomendados por la literatura como “métodos de elección”, se define uno para el caso de efectos fijos como lo es el método de Mantel-Haenszel y para el modelo de efectos aleatorios sugiere el uso del método de Dersimonian-Laird.

```

> summary(y)
Number of studies combined: k = 3

              OR              95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  10.5474 [6.4133; 17.3464] 9.28 < 0.0001
Random effects model 11.0146 [6.7082; 18.0855] 9.48 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0010; I^2 = 1.00 [1.00; 3.10]; I^2 = 0.2% [0.0%; 89.6%]

Test of heterogeneity:
  Q d.f. p-value
  2.00  2  0.3670

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2

```

Imagen 9. Resumen del estadístico “OR”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Modelo de Efectos Fijos.

Método Mantel-Haenszel (MH)

Basados en el supuesto que define el modelo de efectos fijos en cuanto a la no existencia de heterogeneidad de todos los estudios, tomando en cuenta las muestras de sujetos diferentes de forma que la variabilidad del tamaño de efecto se atribuya únicamente al error de muestreo, se tiene la aplicación del método del Mantel Haenszel, para estimar una razón de probabilidad combinada en la mayoría de las situaciones. En el resumen proporcionado por la salida del paquete estadístico “meta”, imagen 9, se evidencia que no hay cambios significativos en el método aplicado respecto a la salida

del “OR” mostrada en la imagen 10, dejando claro que los individuos tienen 10 veces más posibilidades de adquirir la enfermedad.

```
> summary(d1)
Number of studies combined: k = 3

              OR              95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  10.5474 [6.4133; 17.3464] 9.28 < 0.0001
Random effects model 11.0146 [6.7082; 18.0855] 9.48 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0010; I^2 = 1.00 [1.00; 3.10]; tau^2 = 0.2% [0.0%; 89.6%]

Test of heterogeneity:
  Q d.f. p-value
  2.00  2  0.3670

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
```

Imagen 10. Resumen del método “MH”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Forest Plot. Método “MH”.

Al igual que en el caso de la aplicación de la razón de probabilidades, todos los estudios favorecen al grupo control, cuya mayor significancia debido a la contribución que aporta al estudio se mantiene en el brote de Chacao, Caracas. La precisión mostrada en los intervalos de confianza evidencian que los estudios mantienen su significación estadística y el índice de heterogeneidad nos indica que los estudios seleccionados siguen siendo heterogéneos. En cuanto a la significación estadística el p-valor es mayor a 0.05, por lo que se pudiera corroborar ante todas las pruebas descritas anteriormente

que existe una fuerte asociación de adquirir la infección por medio de la ingesta de alimentos y los individuos expuestos tienen 10 veces más posibilidades de contraer la enfermedad.

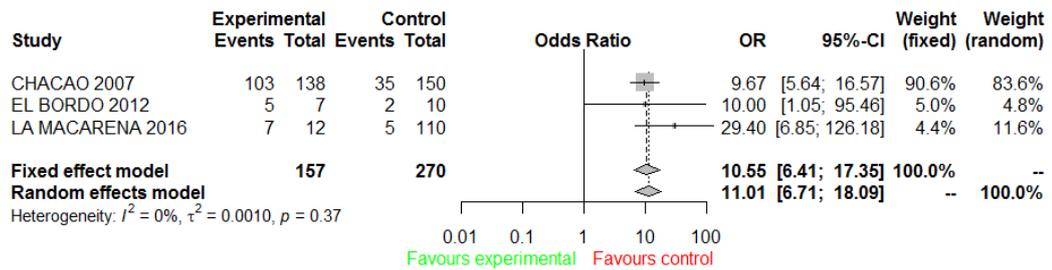


Imagen 11. Forest Plot. Método “MH” **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Funnel Plot. Método “MH”.

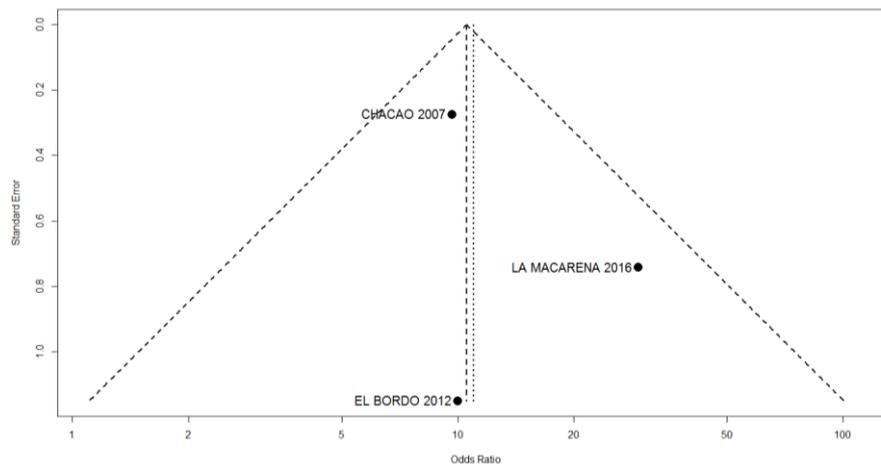


Imagen 12. Funnel Plot. Método “MH”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

El funnel plot de la imagen 12, no muestra cambios significativos, el brote ocurrido en Chacao, Caracas, debido a su magnitud registrada, se mantiene en el vértice del embudo determinando su significancia estadística, y los otros microbrotes debido a que sus tamaños muestrales son pequeños respecto al brote del año 2007, se encuentran en la parte media e inferior, sin embargo, no existe evidencia suficiente para concluir que los estudios sean menos significativos.

Método de Peto (PETO)

```
> summary(d2)
Number of studies combined: k = 3

              OR              95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  9.3705 [6.0473; 14.5201] 10.01 < 0.0001
Random effects model 25.3258 [2.6610; 241.0324]  2.81  0.0049

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 3.3394; H = 2.69 [1.58; 4.58]; I^2 = 86.2% [60.1%; 95.2%]

Test of heterogeneity:
  Q d.f. p-value
14.51  2  0.0007

Details on meta-analytical method:
- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
```

Imagen 13. Resumen del método “PETO”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

A pesar de que el método de Peto se deriva del método de Mantel-Haenszel, en cuanto a la combinación de estudios individuales cuyo enfoque proporcionado por el inverso de la varianza, se hace apropiado cuando están cerca de 1 o la magnitud de efecto es próxima al valor nulo, en otras situaciones proporciona sesgos en sus

resultados y generalmente se sugiere su uso cuando el tamaño de las muestras son similares.

Es evidente que el resultado proporcionado por la razón de probabilidades en el caso del método de Peto no incluye ni el valor nulo ni la unidad, pero se puede apreciar que se registra un 86% de heterogeneidad (imagen 14), deduciendo por tanto que el método de Peto no es un buen estimador.

Forest Plot. Método “PETO”.

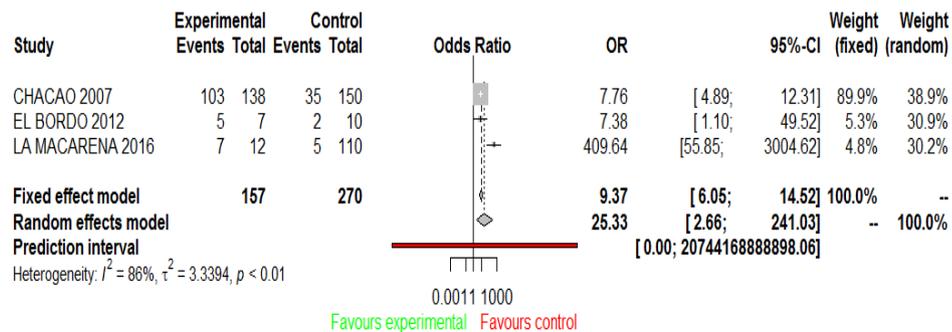


Imagen 14. Forest Plot. Método “PETO”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Debido a que en el Forest plot evidenció que peto es un método altamente heterogéneo en este caso particular, se pudo constatar en el gráfico del embudo de la imagen 15, que el estudio de la Macarena se sale de los límites del gráfico. Los tamaños

muestrales pudieran ser una de las principales causas por la que el estudio arroja alta variabilidad.

Funnel Plot. Método “PETO”.

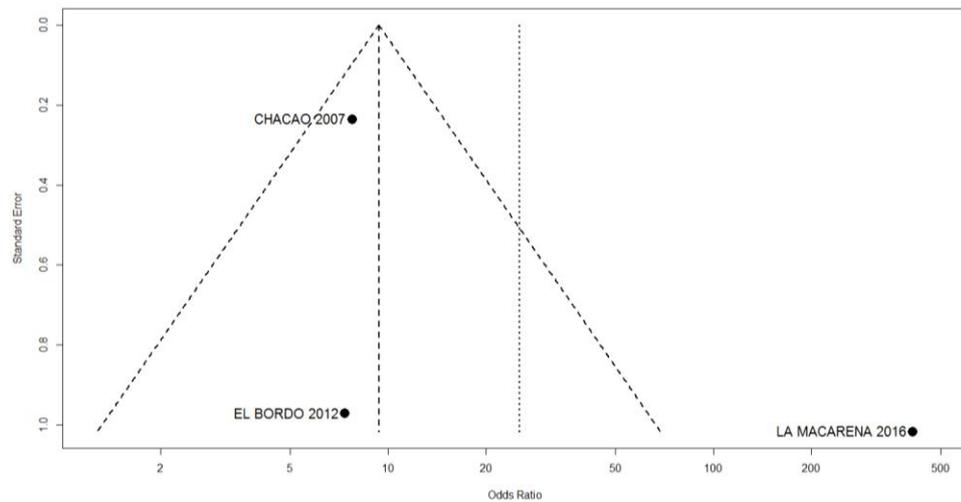


Imagen 15. Funnel Plot. Método “Peto”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Método del Inverso de la Varianza (IV)

Obteniendo la estimación del efecto del tratamiento y la varianza de cada estudio para transformar los resultados a una escala donde la distribución de los estimadores se aproxime mejor a la distribución normal, se tiene que el modelo encaja perfectamente

para la estimación tanto para modelos de efectos fijos como aleatorios, sin embargo no difiere de forma significativa al método de aplicación original proporcionada por la razón de probabilidades.

```
> summary(d3)
Number of studies combined: k = 3

              OR              95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  11.0008 [6.7188; 18.0118] 9.53 < 0.0001
Random effects model 11.0008 [6.7188; 18.0118] 9.53 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0; I^2 = 1.00 [1.00; 3.08]; I^2 = 0.0% [0.0%; 89.5%]

Test of heterogeneity:
  Q d.f. p-value
  1.98  2  0.3722

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
```

Imagen 16. Resumen del método “IV”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Forest Plot. Método “IV”.

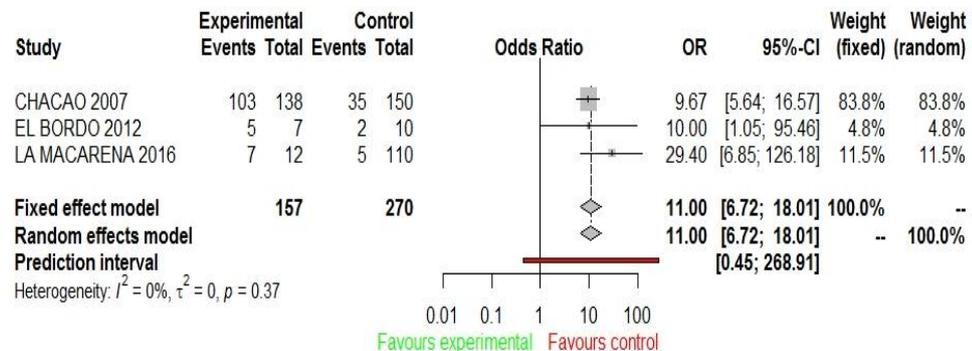


Imagen 17. Forest Plot. Método “IV”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Funnel Plot. Método “IV”.

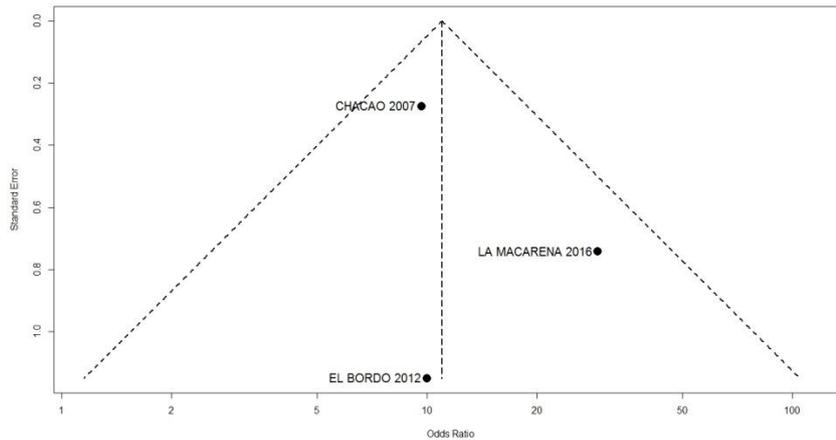


Imagen 18. Funnel Plot. Método “IV”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Modelo de Efectos Aleatorios

Método Dersimonian-Laird (DL)

En este otro caso, contrario al modelo de efectos fijos, se estima el tamaño del efecto de todos los estudios, para el método de Dersimonian-Laird el resumen proporcionado por la salida del paquete estadístico “meta”, al igual que en el modelo de efectos fijos, evidencia que para la estimación del tamaño del efecto de todos los estudios ante la incorporación realizada al estimador de un componente de la

variabilidad intraestudios, no se registra cambios significativos en el método aplicado respecto a la salida del “OR” o razón de probabilidades mostrada en la imagen 9.

```
> summary(d4)
Number of studies combined: k = 3

              OR              95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  10.5474 [6.4133; 17.3464] 9.28 < 0.0001
Random effects model 11.0146 [6.7082; 18.0855] 9.48 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0010; H = 1.00 [1.00; 3.10]; I^2 = 0.2% [0.0%; 89.6%]

Test of heterogeneity:
      Q  d.f.  p-value
2.00    2    0.3670

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
```

Imagen 19. Resumen del Método “DL”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Forest Plot. Método “DL”

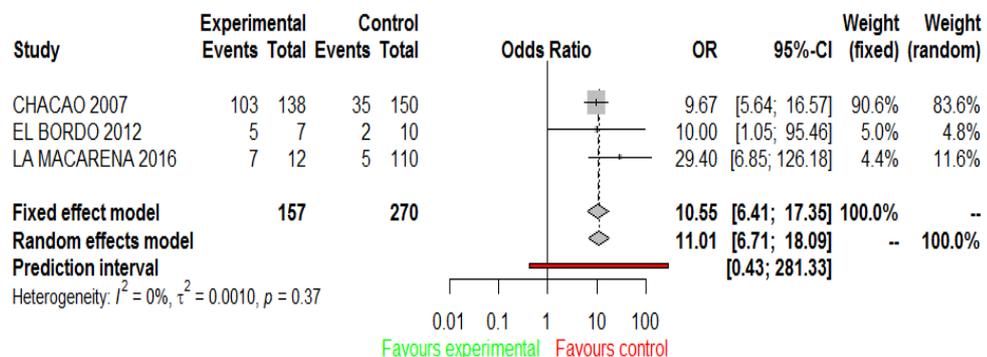


Imagen 20. Forest Plot. Método “DL”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

Funnel Plot. Método “DL”

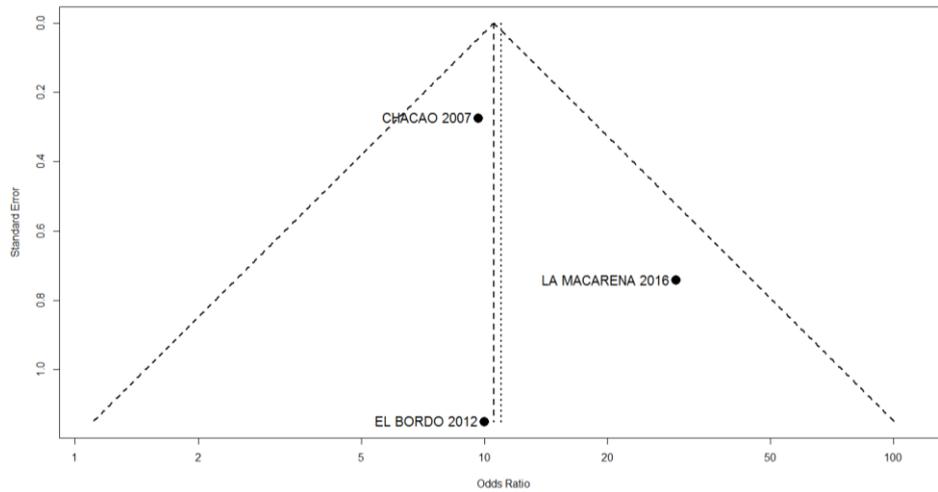


Imagen 21. Funnel Plot. Método “DL”. **Fuente:** Salida R-programming de datos adquiridos en las publicaciones seleccionadas.

A pesar de que los efectos del tratamiento no son los mismos para todos los estudios, como teóricamente se define el modelo de efectos fijos, se demostró en el Forest plot y el funnel plot, que la aplicación del método Dersimonian-Laird no evidencia cambios o significación alguna que difieran de los análisis proporcionados en la imagen 7 y 8.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Luego de la aplicación de los métodos correspondientes a la técnica metaanalítica en el estudio de enfermedad de Chagas de transmisión oral, con la intención de evaluar la asociación real de la enfermedad, se puede concluir que:

Debido a la magnitud del brote y al impacto que este generó, los datos aportados en el estudio de Chacao, Caracas, publicado en el año 2007, basado en las contribuciones registradas, se pudo evidenciar que favorece mayormente al grupo control independientemente del método aplicado.

A pesar de que los reportes evidenciados en los estudios seleccionados de El Bordo en el año 2012 y la Macarena en el año 2016, son considerados como microbrotes; ya que la magnitud de infectados se confinó en un brote familiar; la medida del sesgo de publicación evaluada mediante el funnel plot en los distintos métodos aplicados, determinó la no existencia de heterogeneidad, predispuesta también en el Forest plot. Sin embargo ante este resultado, ningún estudio deja de ser

estadísticamente significativo, dejando en claro la propuesta del uso de los métodos Mantel-Haenszel y Dersimonian-Laird como métodos de elección para los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios respectivamente.

Independientemente de que el método de Peto, contrasta sus bases teóricas referente al tamaño muestral, permite evidenciar alta heterogeneidad en los estudios, concluyendo que no es un estimador adecuado para la investigación y el método del inverso de la varianza, encaja perfectamente para la estimación del modelo de efectos fijos, ambos no difieren de forma significativa a la medida de la razón de probabilidades como estadístico propuesto.

A través de la razón de probabilidades como medida de asociación en esta investigación, se pudo determinar que independientemente del método aplicado, se pone de manifiesto que los individuos expuestos tienen 11 veces mayores posibilidades de adquirir la enfermedad de Chagas de transmisión oral, cuya principal fuente de asociación se atribuye al consumo de alimentos contaminados.

Recomendaciones

Es de vital importancia ampliar la técnica metaanalítica, al estudio de casos de enfermedad de Chagas incluyendo otros mecanismos de transmisión, con la finalidad de

verificar la fuerza de asociación de cada uno de ellos y compararlos con los resultados planteados en esta investigación

Se propone la aplicación de otros estadísticos de prueba como lo es el Riesgo Relativo, como estudio de cohortes, con la intención de evaluar la incidencia real de la enfermedad de Chagas de transmisión oral y realizar una comparación de sus resultados con la razón de probabilidades, bajo los modelos propuestos como estudio de casos y controles.

Se recomienda a los autores de los trabajos, que ante la necesidad de efectuar otros análisis, como por ejemplo, de estudios metaanalíticos, es pertinente se publiquen los datos que permitan recalcular las medidas que se incluyen en los trabajos.

Se propone realizar comparaciones de resultados con la técnica metaanalítica, en casos de enfermedad de Chagas Oral, reportados en otros países de Sudamérica, tomando específicamente como referencia los brotes suscitados en Brasil y Colombia

ANEXOS

```
#libreria
library(meta)
#lectura de datos
tesismeyb <- read.delim("C:/Users/MONSAGONZA/Desktop/tesismeyb.txt")
View(tesismeyb)
d<-tesismeyb
d
#codigo para aplicacion de la técnica metaanalitica con el estadístico "OR"
y<-metabin(ev.trt, n.trt, ev.ctrl, n.ctrl, studlab = PUBLICACION, data = d, sm= "OR")
#Forest Plot
win.graph(width = 4.875, height = 2.5, pointsize = 12)
forest(y, comb.fixed = TRUE,
       label.right = "Favours control", col.label.right = "red",
       label.left = "Favours experimental", col.label.left = "green",
       prediction = FALSE)
#Funnel Plot
win.graph(width = 4.875, height = 2.5, pointsize = 12)
funnel(y, comb.fixed = TRUE,
       level = 0.95, lwd = 2, cex = 2, pch = 16, studlab = TRUE, cex.studlab = 1.25)
#Medida de Resumen del "OR"
summary(y)
```

Imagen 22. Código R para el cálculo de la razón de probabilidades. **Fuente:** Elaboracion Propia

```
#METAANALISIS CON APLICACION AL MODELO "MH"
d1 <- update(y, method = "MH")
#Medida de Resumen del modelo "MH"
summary(d1)
#GRAFICA FOREST CON MEDIDA "MH"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
forest(d1, comb.fixed = TRUE,
       label.right = "Favours control", col.label.right = "red",
       label.left = "Favours experimental", col.label.left = "green",
       prediction = TRUE)
#GRAFICA FUNNEL CON MEDIDA "MH"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
funnel(d1, comb.fixed = TRUE,
       level = 0.95, lwd = 2, cex = 2, pch = 16, studlab = TRUE, cex.studlab = 1.25)
```

Imagen 23. Código R para el cálculo del modelo "MH". **Fuente:** Elaboracion Propia

```

#METAANALISIS CON APLICACION AL MODELO "Peto"

d2 <- update(y, method = "Peto")
#Medida de Resumen del modelo "Peto"
summary(d2)

#GRAFICA FOREST CON MEDIDA "Peto"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
forest(d2, comb.fixed = TRUE,
       label.right = "Favours control", col.label.right = "red",
       label.left = "Favours experimental", col.label.left = "green",
       prediction = TRUE)

#GRAFICA FUNNEL CON MEDIDA "Peto"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
funnel(d2, comb.fixed = TRUE,
       level = 0.95, lwd = 2, cex = 2, pch = 16, studlab = TRUE, cex.studlab = 1.25)

```

Imagen 24. Código R para el cálculo del modelo “Peto”. **Fuente:** Elaboracion Propia

```

#METAANALISIS CON APLICACION AL MODELO "Inverse"

d3 <- update(y, method = "Inverse")
#Medida de Resumen del modelo "Inverse"
summary(d3)

#GRAFICA FOREST CON MEDIDA "Inverse"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
forest(d3, comb.fixed = TRUE,
       label.right = "Favours control", col.label.right = "red",
       label.left = "Favours experimental", col.label.left = "green",
       prediction = TRUE)

#GRAFICA FUNNEL CON MEDIDA "Inverse"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
funnel(d3, comb.fixed = TRUE,
       level = 0.95, lwd = 2, cex = 2, pch = 16, studlab = TRUE, cex.studlab = 1.25)

```

Imagen 25. Código R para el cálculo del modelo “Inverse”. **Fuente:** Elaboracion Propia

```
#METAANALISIS CON APLICACION AL MODELO "DL"

d4 <- update(y, method.tau = "DL")
#Medida de Resumen del modelo "DL"
summary(d4)

#GRAFICA FOREST CON MEDIDA "DL"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
forest(d4, comb.fixed = TRUE,
       label.right = "Favours control", col.label.right = "red",
       label.left = "Favours experimental", col.label.left = "green",
       prediction = TRUE)

#GRAFICA FUNNEL CON MEDIDA "DL"
win.graph(width = 4.875,height = 2.5, pointsize = 12)
funnel(d4, comb.fixed = TRUE,
       level = 0.95, lwd = 2, cex = 2, pch = 16, studlab = TRUE, cex.studlab = 1.25)
```

Imagen 26. Código R para el cálculo del modelo “DL”. **Fuente:** Elaboracion Propia

REFERENCIAS

- Alarcón de N. B., Díaz B. Z., Colmenares C. Ruiz G. R., Mauriello L., Zavala J. R., Suarez J. A., Abate T., Naranjo L., Paiva M., Rivas L., Castro J., Marques J., Mendoza I., Acquatella H., Torres J. & Noya O. (2010). Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *JID*, 201, 1308-1315.
- Alarcón de N. B., Díaz B. Z., Colmenares C., Ruiz G. R., Mauriello L., Muñoz C. A. & Noya O. (2015). Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 110(3), 377-386.
- Alarcón N. B., Ruiz G. R., Diaz B. Z., Colmenares C., Muñoz C. A., Mauriello L. & Noya O. (2016). En Venezuela la enfermedad de Chagas de transmisión oral llegó para quedarse. *ResearchGate*, 17(2).
- Alarcón de N. B., Perez C. G., Diaz B. Z., Dickson S., Muñoz C. A., Hernandez C., Perez Y., Mauriello L. & Moronta E. (2017). Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 112(8), 569-571.
- Álvarez R. (2008). Revisión de diferentes Herramientas Estadísticas usadas en Metanálisis en el ámbito de la Salud Pública y la Epidemiología. Instituto de Estadística. UDELAR. Montevideo, México.

- Añez N., Crisante G., Rojas A. y Dávila D. (2013). Brote de enfermedad de Chagas agudo de posible transmisión oral en Mérida, Venezuela. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, LIII (1).
- Aviles M., R. y Sao, A., A. (1995). Metanálisis si, metanálisis no. *Scielo*. La Habana, Cuba. 3(3).
- Baptista G. H. A. (2009). Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Elementos de la investigación integrativa. *Perinatol Reprod Hum*, 23(4), 223-235.
- Beaglehole R., Bonita R., Kjellström T. (2003). Epidemiología Básica. Washington D.C., E.U.A. O.P.S de la O.M.S.
- Bolaños D., R., Calderón C., M. (2014). Introducción al meta-análisis tradicional. *Rev. Gastroenterol Perú*. 34(1), 45-51.
- Borenstein M., Hedges L. V., Higgins J. P. T. & Rothstein H. R. (2009). Introduction to Meta-Analysis. United Kindgdom. John Wiley & Sons.
- Brusselaers N. (2015). How to teach the fundamentals of meta-analyses. *Elsevier*. XXX, 1-7.
- Catalán M., Galindo M. P., Martín J. y Leiva V. (2012). Métodos de integración de odds ratio basados en meta-análisis usando modelos de efectos fijos y aleatorios útiles en salud pública. *Revista Colombiana de Estadística*, 35(2), 205-222.

- Cerda J., Vera C., Rada G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Rev Med Chile*, 141, 1329-1335.
- Dawson D. V., Pihlstrom B. L., Blanchette D. R. (2016). Understanding and evaluating meta-analysis. *JADA*.
- Feliciangeli, M. D. (2009). Control de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Logros pasados y retos presentes. *Scielo*, 34(6).
- Frías N. D. y Monterde-i-B. H. (2014). Revisiones sistemáticas: introducción al meta-análisis. *Reforma estadística en Psicología* (Capítulo VI). Valencia. Palmero Ediciones.
- García P. H. A. (2015). Indicaciones y efectos adversos de la antibioterapia profiláctica en cistoscopia: Meta-análisis y revisión sistemática de la literatura (Tesis Doctoral). Universidad de Granada, España.
- Glass, G. (1976). "Primary, secondary and meta-analysis of research". *Educ. Res.*, 5, 3-8.
- Gómez G. M., Danglot B. C., Huerta A. S. G., y García de la T. G. (2003). El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Revista Mexicana de Pediatría*, 70(5), 257-263.
- Juárez B. A. y Figueroa D. R. (2007). Diseño y aplicación de los estudios de casos y controles. *Perinatol Reprod Hum*, 21, 218 – 225.

- Last, J. (1995). A dictionary of epidemiology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press.
- López C. M. T. (2011). Meta-análisis: Aportación metodológica en la investigación de resultados en salud (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Marín M. F., Sánchez M. J. y López L. J. A. (2009). El metaanálisis en el ámbito de las Ciencias de la Salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Elsevier*. 31(3), 107-114.
- Manrique H. R. D. (2002). El metaanálisis: Consideraciones sobre su aplicación. *Revista CES Medicina*. 16(01): 55-65.
- Martí C. A., Peña de M. G., Muñoz N. S., Comunián C. G. y Martí P. A. (2006). Significado de la razón de posibilidades (Odds ratio). *Scielo*. 114(1).
- Martín R. H. (2011). Medicina basada en la evidencia y meta-análisis. Una aproximación conceptual, histórica y metodológica (Trabajo fin de Máster). Universidad de Salamanca, España.
- Martín V. J. (1995). Métodos estadísticos en meta-análisis (Tesis de Doctorado). Universidad de Salamanca, España.
- Molina A. M. (2018). Lectura crítica en pequeñas dosis. Aspectos metodológicos del metaanálisis (1). *Revista Pediatría Atención Primaria*, 20(79).

- Molinero C. L. M. (2003). Heterogeneidad entre los estudios incluidos en un meta-análisis. *Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial*, 1-4.
- Molinero L. (2001). Metaanálisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. *Elsevier*, 18(5), 207-256.
- Pértega D. S. y Pita F. S. (2005). Revisiones sistemáticas y metaanálisis (II). *Fisterra*. 12(3), 166-717.
- Rueda K., Trujillo J. E., Carranza J. C., Vallejo G. A. (2014). Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. *Biomédica*, 34(4).
- Organización Mundial de la Salud. (2017). Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030. Recuperado desde https://www.who.int/malaria/.../vector_control/Draft-WHO-GVCR-2017-2030-esp.pdf
- Organización Panamericana de la Salud, (2002). Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades [MOPECE]. Serie 24, Unidad 5, Washington D.C.
- Pigott, Terri D. (2012). *Avances en Meta-análisis*. Chicago, U.S.A: Editorial Springer.
- Sánchez M. J. (2010). Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. Universidad de Oviedo. *Aula Abierta*, 38(2), 53-64.

Soler F. F. B., Sánchez M. J., López N. J. M., Navarro M. F. (2014). Neuroticismo y trastorno por estrés postraumático: un estudio meta-analítico. *Rev Esp Salud Pública*, 88, 17-36.

Soto H., Tibaduiza T., Montilla M., Triana O., Suárez D. C., Torres T. M., Arias M. T., Lugo L. (2014). Investigación de vectores y reservorios en brote de Chagas agudo por posible transmisión oral en Aguachica, Cesar, Colombia. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 30(4), 746-756.

Schwarzer G., Carpenter J. R & Rücker G. (2015). *Meta-Analysis with R*. New York. Springer.