

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS

TESIS DOCTORAL:

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y  
METANÁLISIS MULTIVARIADO DE LA  
EFICACIA DE POTENCIADORES  
COGNITIVOS EN ESQUIZOFRENIA**

Doctorando: Borja Santos Zorrozúa

---

Dirigida por:  
Francisco Javier Ballesteros Rodríguez

---

AÑO 2015



*Dedicado a Laura, mi mujer. Por celebrar conmigo los buenos momentos y sobre todo por empujarme y animarme en los no tan buenos.*

# Agradecimientos

Llegados a este punto me gustaría agradecer a todas las personas que de una u otra manera han influido en mí y han conseguido que pueda llegar hasta aquí.

En mi opinión estas personas se pueden clasificar en tres grupos bien diferenciados: familia, profesores y amigos.

En primer lugar me gustaría acordarme de mi familia. Gracias a mis padres por proporcionarme una educación que me ha permitido llegar a ser quien soy. Gracias al resto de mi familia por interesarse por mi evolución y por los pequeños o grandes logros que he ido cosechando a lo largo de todos estos años, en especial a mis suegros, mi cuñada, mi abuela y mi tía y tíos. Pero sobre todo gracias a Laura, ha sido la que más ha estado a mi lado y quien ha tenido que soportar con la mejor de las actitudes todos los quebraderos de cabeza que he tenido a lo largo de la realización de este trabajo y también por saber apoyarme cuando lo he necesitado.

También tengo que agradecer a todos y cada uno de los profesores con los que me encontrado, desde el colegio hasta la universidad, por proporcionarme los conocimientos y fomentar mis inquietudes académicas. Además tengo la suerte de mantener el contacto con algunos de ellos, lo que me llena de satisfacción.

Mención especial tienen las personas con las que he trabajado desde que terminé la carrera y entré en esto de la investigación. En primer lugar a Francisco Javier Ballesteros, director de este trabajo y desde el primer día que entré en la Facultad de Medicina y Odontología, el que me ha inculcado el cómo y el porqué hacer ciencia, además de transmitirme el afán de ir un paso más allá en cualquiera de las situaciones a las que me he tenido que enfrentar. Tampoco quiero olvidarme de José Ramón Rueda, Virginia Guillén, Eduardo González, Arantzazu Zabala, Mariana Bustillo y Begoña Treceño, grandes compañeros y mejores personas. Espero no olvidarme de nadie por el camino, pero si es así espero que se sienta incluido en este agradecimiento y no me lo tenga en cuenta.

Por último no me gustaría olvidarme de todos y cada uno de mis amigos,

que han sido capaces de entenderme, aguantarme y hacerme disfrutar de multitud de cosas en muchas situaciones diferentes, no todas buenas.

Finalmente agradecer al Departamento de Educación, Política Lingüística y Cultura del Gobierno Vasco, el otorgarme la condición de beneficiario del Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor, ya que sin su ayuda no habría podido realizar este trabajo.

# Resumen

La esquizofrenia es la enfermedad mental más grave y persistente y engloba al 90 % de los primeros episodios psicóticos. Por otra parte los pacientes que sufren esta enfermedad tienen peores capacidades cognitivas que la población sana y además los antipsicóticos existentes, no mejoran sus capacidades cognitivas.

Es por esto que existe la hipótesis que utilizar potenciadores cognitivos como tratamiento coadyuvante, puede mejorar la capacidad cognitiva de estos pacientes y mejorar su calidad de vida.

Para poder demostrar esto es necesario contemplar diferentes variables de resultado, asociadas con cada uno de los dominios cognitivos. Debido a la existencia de diferentes estudios que exploran esta línea de investigación, en este trabajo se va a realizar un metanálisis para evaluar la eficacia de este tratamiento.

La técnica de metanálisis que vamos a emplear es la multivariada ya que al medirse varias variables de resultado relacionadas entre sí, es la mejor manera de analizar toda la evidencia disponible. El problema que presenta el metanálisis multivariado es que asume conocida la correlaciones existentes entre las diferentes variables de resultado, lo que como se trabaja con datos agrupados se traduce en que una de dos, o aparecen estos coeficientes en las publicaciones de los estudios o para conocerlas debemos de tener acceso a los datos individuales. Por desgracia ambas situaciones son muy improbables.

Por lo tanto debemos de tener algún método que nos permita estimarlas para poder así realizar el metanálisis multivariado. Aquí se va a investigar si es factible utilizar la imputación múltiple para proceder a la imputación de estos coeficientes, ya que podemos asumirlos como valores perdidos.

En este trabajo se van a imputar estos coeficientes de correlación utilizando dos distribuciones de probabilidad, normal y beta, determinadas a partir de un conjunto de datos individuales externos y también emplearemos diferentes números de imputaciones: 10, 30 y 60.

Finalmente tras comparar los resultados obtenidos mediante imputación múltiple con los obtenidos tras realizar un metanálisis multivariado con la

evidencia encontrada en la literatura asumiendo como cierta la matriz de correlaciones externa, se determinó que con 10 imputaciones basadas en la distribución normal y empleando el método de los momentos, se alcanzaron los resultados más próximos.

De esta modo la imputación múltiple de los coeficientes de correlación puede ser una manera válida para realizar un metanálisis multivariado cuando nos son desconocidos y tenemos información sobre el posible tipo de relación existente entre las variables de resultado. El único inconveniente que presenta es la presencia de una fuente de variabilidad adicional, la procedente del proceso de imputación.

# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>II</b>
Resumen . . . . .	IV
<b>Lista de figuras</b>	<b>X</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>XI</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Planteamiento del problema . . . . .	1
1.1.1. Revisión sistemática y metanálisis. . . . .	2
1.1.2. Esquizofrenia y déficit cognitivo. . . . .	4
1.1.3. Pruebas diagnósticas sensibles al cambio. . . . .	14
1.2. Objetivos. . . . .	18
<b>2. Metodología</b>	<b>21</b>
2.1. Material . . . . .	21
2.1.1. Criterios para considerar la inclusión de los estudios. . . . .	21
2.2. Métodos . . . . .	23
2.2.1. ¿Qué es el metanálisis? . . . . .	23
2.2.2. Metanálisis univariado. . . . .	25
2.2.3. Metanálisis multivariado. . . . .	30
2.2.4. Correlación intra-estudios. . . . .	45
2.2.5. Valores perdidos y su tratamiento mediante imputación múltiple (MI). . . . .	48
2.2.6. Creación de las matrices de correlación intra-estudios. . . . .	57
2.2.7. Metodología del trabajo de tesis doctoral. . . . .	73
<b>3. Resultados</b>	<b>77</b>
3.1. Resultados de la revisión bibliográfica. . . . .	77
3.2. Selección de las variables de resultado. . . . .	77
3.3. Características de los estudios incluidos en el metanálisis. . . . .	78

3.3.1.	Aspectos metodológicos. . . . .	78
3.3.2.	Datos crudos recogidos en los estudios. . . . .	78
3.3.3.	Estimadores del efecto. . . . .	79
3.4.	Metanálisis univariado. . . . .	80
3.4.1.	Metanálisis para la variable de resultado atención. . . . .	80
3.4.2.	Metanálisis para la variable de resultado memoria de trabajo. . . . .	81
3.4.3.	Metanálisis univariado para la variable de resultado funcionamiento ejecutivo. . . . .	81
3.5.	Metanálisis multivariado utilizando información externa para el cálculo de las correlaciones. . . . .	82
3.6.	Metanálisis multivariados utilizando la técnica de la impu- tación múltiple. . . . .	84
3.6.1.	Descripción del modelo de imputación múltiple. . . . .	84
3.7.	Resultados de los metanálisis multivariado con imputación múltiple. . . . .	86
3.7.1.	Imputación de los coeficientes de correlación a partir de una distribución normal. . . . .	87
3.7.2.	Imputación de los coeficientes de correlación a partir de una distribución beta. . . . .	91
3.8.	Selección de la mejor distribución de probabilidad para simular los coeficientes de correlación. . . . .	106
3.8.1.	Distribución normal. . . . .	106
3.8.2.	Distribución beta. . . . .	108
<b>4.</b>	<b>Discusión</b>	<b>116</b>
4.1.	Aproximación metodológica. . . . .	116
4.1.1.	Mejor Distribución. . . . .	118
4.2.	Interpretación de los resultados. . . . .	120
<b>5.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>124</b>
5.1.	Conclusión 1. . . . .	124
5.2.	Conclusión 2. . . . .	124
5.3.	Conclusión 3. . . . .	125
5.4.	Conclusión 4. . . . .	125
5.5.	Conclusión 5. . . . .	125
5.6.	Conclusión 6. . . . .	126
<b>6.</b>	<b>Trabajo futuro</b>	<b>127</b>
6.1.	Generalización. . . . .	127

6.2.	Ampliar el número de distribuciones de probabilidad para estimar la correlación. . . . .	128
6.3.	Técnicas bayesianas. . . . .	129
6.4.	Automatización del método. . . . .	129
<b>7.</b>	<b>Bibliografía.</b>	<b>130</b>
<b>8.</b>	<b>Anexo 1. Funciones programadas para la realización de los análisis.</b>	<b>151</b>
8.1.	Funciones para la analizar los datos con imputación múltiple. . . . .	151
8.1.1.	Transformación de matrices no definidas positivas. . . . .	152
8.1.2.	Construcción de la matriz de varianzas-covarianzas para cada estudio. . . . .	163
<b>9.</b>	<b>Anexo 2. Algoritmos de búsqueda</b>	<b>164</b>
9.1.	Cochrane (CENTRAL) . . . . .	164
9.2.	Medline . . . . .	164
9.3.	Embase . . . . .	164
9.4.	PsychINFO . . . . .	165
<b>10.</b>	<b>Anexo 3. Aspectos adicionales de los estudios.</b>	<b>166</b>
10.1.	Herramientas para la evaluación de los dominios cognitivos. . . . .	166
10.1.1.	Akhondzadeh et al. (2008) . . . . .	166
10.1.2.	Freudenreich et al. (2005) . . . . .	167
10.1.3.	Friedman et al. (2002) . . . . .	167
10.1.4.	Lee et al. (2006) . . . . .	167
10.2.	Descripción de las herramientas de evaluación de los dominios cognitivos. . . . .	167
10.2.1.	Atención. . . . .	167
10.2.2.	Memoria de trabajo. . . . .	170
10.2.3.	Funcionamiento ejecutivo. . . . .	170
<b>11.</b>	<b>Anexo 4. Riesgo de sesgos en los estudios.</b>	<b>175</b>
11.0.1.	Sesgo de selección. . . . .	175
11.0.2.	Sesgo de realización. . . . .	176
11.0.3.	Sesgo de detección. . . . .	176
11.0.4.	Sesgo de desgaste. . . . .	176
11.0.5.	Sesgo de notificación. . . . .	176
11.0.6.	Otro tipo se sesgos. . . . .	176

<b>12. Anexo 5. Totalidad de los análisis realizados.</b>	<b>179</b>
12.1. Scripts en formato markdown con los análisis bajo ambas perspectivas. . . . .	179
12.1.1. Distribución normal. . . . .	179
12.1.2. Distribución beta. . . . .	194
12.2. Outputs de resultados completos. . . . .	254
12.2.1. Asumiendo distribuciones normales para los coeficientes de correlación. . . . .	254
12.2.2. Asumiendo distribuciones betas para los coeficientes de correlación. . . . .	265

# Índice de figuras

1.1. Tests para cada dominio cognitivo. . . . .	18
2.1. Pasos de la imputación múltiple. . . . .	50
2.2. Representación gráfica del conjunto de las matrices de correlación de dos variables. . . . .	60
2.3. Representación gráfica del conjunto de las matrices de correlación de tres variables. . . . .	61
2.4. Representación gráfica del método de proyecciones sucesivas. . . . .	72
2.5. Esquema del análisis con datos agrupados. . . . .	75
3.1. Forest plot del metanálisis univariado para la variable atención. . . . .	80
3.2. Forest plot del metanálisis univariado para la variable memoria de trabajo. . . . .	81
3.3. Forest plot del metanálisis univariado para la variable funcionamiento ejecutivo. . . . .	82
3.4. Distribución normal seleccionada para imputar los coeficientes de correlación. . . . .	88
3.5. Distribución beta seleccionada para imputar los coeficientes de correlación. . . . .	92
4.1. Elipsoide de confianza para los estimadores del efecto conjunto obtenidos con la matriz de correlación externa. . . . .	122
4.2. Elipsoide de confianza para los estimadores del efecto conjunto obtenidos con la mejor aproximación. . . . .	123
10.1. Desglose de la prueba WAIS-III. . . . .	168
10.2. Ejemplo de pregunta en el WCST. . . . .	171
10.3. Prueba A del Trail Making Test. . . . .	173
10.4. Prueba B del Trail Making Test. . . . .	174
11.1. Porcentajes del riesgo de sesgo para cada ítem del checklist. . . . .	177
11.2. Desglose por estudio del riesgo de sesgo para cada ítem de la checklist. . . . .	178

# Índice de cuadros

2.1. Diferentes estimadores del efecto en función de la variable de resultado en estudio. . . . .	24
2.2. Probabilidad de obtener una matriz de correlación en función del número de variables. . . . .	63
3.1. Características de los estudios incluidos en el metanálisis. . . .	79
3.2. $\bar{X} \pm SD$ para cada dominio cognitivo por estudio. . . . .	79
3.3. $\widehat{SMD} \pm SD$ para cada dominio cognitivo por estudio. . . . .	80
3.4. Correlación entre las variables de resultado a partir de los datos externos. . . . .	82
3.5. Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante el método de los momentos. . . . .	83
3.6. Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante máxima verosimilitud. . . . .	83
3.7. Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante máxima verosimilitud restringida. . . . .	83
3.8. Porcentaje de eficiencia alcanzada con diferente número de imputaciones y en función de la fracción de información faltante. . . . .	85
3.9. Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante máxima verosimilitud. . . . .	90
3.10. Estimadores conjuntos de las variables de resultado por el método de los momentos. . . . .	90
3.11. Estimadores conjuntos de las variables de resultado por máxima verosimilitud restringida. . . . .	91
3.12. Resultados con los diferentes métodos de Iman y Davenport, empleando máxima verosimilitud y 10 imputaciones. . . . .	94
3.13. Resultados con los métodos de Iman y Davenport, empleando la técnica de los momentos y 10 imputaciones. . . . .	95
3.14. Resultados con los métodos de Iman y Davenport, empleando máxima verosimilitud restringida y 10 imputaciones. . . . .	96

3.15. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 30 imputaciones. . . . .	97
3.16. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante la técnica de los momentos y 30 imputaciones. . . . .	98
3.17. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante máxima verosimilitud restringida y 30 imputaciones. . . . .	99
3.18. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 60 imputaciones. . . . .	100
3.19. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante la técnica de los momentos y 60 imputaciones. . . . .	101
3.20. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante máxima verosimilitud restringida y 60 imputaciones. . . . .	102
3.21. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 10 imputaciones. . . . .	103
3.22. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de los momentos y 10 imputaciones. . . . .	104
3.23. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante máxima verosimilitud restringida y 10 imputaciones. . . . .	105
3.24. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 30 imputaciones. . . . .	106
3.25. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de los momentos y 30 imputaciones. . . . .	107
3.26. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante máxima verosimilitud restringida y 30 imputaciones. . . . .	108
3.27. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 60 imputaciones. . . . .	109

3.28. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de los momentos y 60 imputaciones. . . . .	109
3.29. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante máxima verosimilitud restringida y 60 imputaciones. . . . .	110
3.30. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según el método del valor propio por máxima verosimilitud. . . . .	110
3.31. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según el método del valor propio con la técnica de los momentos. . . . .	111
3.32. Estimadores conjuntos de las variables de resultado según el método del valor propio con máxima verosimilitud restringida. . . . .	111
3.33. Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución normal utilizando 10 imputaciones. . . . .	112
3.34. Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución beta y 10 imputaciones. . . . .	113
3.35. Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución beta y 10 imputaciones. . . . .	114
3.36. Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución beta y 10 imputaciones. . . . .	115
4.1. Comparación de los resultados utilizando información externa frente a los obtenidos con la mejor aproximación. . . . .	121
4.2. Comparación de las longitudes de los intervalos de confianza obtenidos con: metanálisis univariado, multivariado e información externa y aproximación multivariada. . . . .	122
10.1. Validez y fiabilidad de los diferentes aspectos del WAIS-III. . . . .	169



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Planteamiento del problema

Hoy en día dentro del campo de la investigación científica, se trabaja con una cantidad ingente de información. Esto se traduce en un número enorme de publicaciones dentro de cualquier área y tema, como el que nos va a ocupar.

Actualmente, es perfectamente viable poder estudiar diferentes variables de interés en un mismo estudio. Esto se traduce en que podemos encontrar en la literatura publicaciones relacionadas con un mismo tema en las que están siendo evaluadas de manera simultánea diferentes variables de resultado que además están relacionadas entre sí.

Por lo tanto debemos desarrollar o intentar mejorar las técnicas estadísticas que nos permitan poder evaluar la eficacia de tratamientos evaluados mediante variables de resultado no independientes, pudiendo de esta manera extraer conclusiones suficientemente claras en relación a la eficacia de la utilización de dichos tratamientos.

El tema en el que se centra este trabajo de investigación, es en estudiar la eficacia de la utilización de potenciadores cognitivos en pacientes con esquizofrenia. Para determinar si efectivamente existe o no esta eficacia, vamos a utilizar variables cognitivas de resultado que están relacionadas entre sí.

Las técnicas que utilizaremos para ello son dos. La primera de ellas es la **revisión sistemática**, que nos permitirá rastrear la información publicada en la literatura y la segunda será el **metanálisis multivariado** con la que analizaremos estadísticamente la información obtenida.

A lo largo del trabajo veremos la importancia que tiene la correlación existente entre las variables de resultado y como rara vez se puede obtener, por lo que se desarrollarán técnicas que nos permitan estimar de una manera

eficiente dicha correlación.

### 1.1.1. Revisión sistemática y metanálisis.

Como se ha mencionado en el apartado anterior, las técnicas que utilizaremos serán dos: revisión sistemática y metanálisis. A continuación vamos a explicar qué consisten.

#### Revisión sistemática.

A través de una revisión sistemática se trata de acceder a toda la información relacionada con un tema determinado. Como aparece en [HG<sup>+</sup>08], tiene por objetivo reunir toda la información empírica que cumple con unos criterios de elegibilidad establecidos por lo investigadores, para poder dar respuesta a una determinada pregunta de investigación.

La manera de realizarla debe ser mediante la utilización de métodos sistemáticos y explícitos seleccionados para evitar al máximo la presencia de sesgos, pudiendo así extraer unas conclusiones a partir de los resultados obtenidos lo suficientemente fiables como para poder tomar decisiones [ALK<sup>+</sup>92][OG93].

Por otra parte Lang [Lan04] define esta técnica como la evaluación sistemática, organizada y estructurada de un problema de interés utilizando información, comúnmente en forma de tablas estadísticas u otros datos, de estudios independientes.

Una revisión sistemática está compuesta por los siguientes elementos:

- i) Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
- ii) Una metodología explícita y reproducible.
- iii) Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
- iv) Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
- v) Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

## Metaanálisis.

Una vez extraída de la literatura toda la información disponible llega el momento de analizarla de manera conjunta. La técnica estadística que permite realizar este análisis recibe el nombre de metanálisis [HG<sup>+</sup>08]

Para poder realizar el metanálisis es necesario que toda la información cuantitativa haya sido extraída de los estudios que finalmente han sido seleccionados en la etapa previa. Una vez extractados, es necesario seleccionar, según sus características, el tamaño del efecto que se va a emplear.

Los objetivos que persigue el metanálisis son los siguientes:

- i) Aumentar el poder estadístico de los contrastes entre tratamientos.
- ii) Estimar de manera más precisa el tamaño del efecto de un tratamiento específico.
- iii) Comparar y contrastar los resultados divergentes en la literatura.
- iv) Responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado o no podían responder. Por ejemplo análisis por subgrupos.
- v) Orientar trabajos futuros, generando nuevas hipótesis de trabajo.
- vi) Replicación de resultados.
- vii) Generalización de resultados.
- viii) Predicción de futuros resultados.

La manera de poder alcanzarlos es integrar los hallazgos, acumular todos los datos disponibles y analizarlos estadísticamente de manera conjunta para poder conocer cuál es la tendencia de los mismos calculando un único tamaño del efecto.

## Resumen.

Por lo que se ha visto hasta ahora, una revisión sistemática y metanálisis, está formada por dos componentes bien diferenciadas, una **cuantitativa** y otra **cuantitativa**. La **componente cualitativa** es la **revisión sistemática** de la literatura, para poder determinar qué estudios deben ser utilizados en el análisis.

La **componente cuantitativa**, el **metanálisis** es el método estadístico que se encarga de analizar conjuntamente la información extraída de los artículos seleccionados en la primera fase. De este modo estaremos en condiciones de dar una respuesta a la hipótesis establecida por los investigadores.

Tras introducir la técnica que se va a emplear en este trabajo de tesis doctoral, hemos de pasar a introducir el tema científico sobre el que van a versar los estudios utilizados en este trabajo: la utilización de potenciadores cognitivos en pacientes con esquizofrenia.

### 1.1.2. Esquizofrenia y déficit cognitivo.

#### Definición.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que presenta síntomas positivos, negativos, alteraciones cognitivas y trastornos del ánimo [A<sup>+</sup>94], es considerada la enfermedad mental más grave y persistente.

El espectro esquizofrénico engloba más del 90 % de los primeros episodios psicóticos. Existe cierta controversia en la definición de lo que es la psicosis o un episodio psicótico, ya que encontramos en la literatura diferentes maneras de definirlo.

La primera de ellas realizada por [BBC10], establece que el término episodio psicótico hace referencia a un conjunto de trastornos caracterizados por la presencia de síntomas positivos (delirios y alucinaciones), negativos, cognitivos y afectivos.

Por otro lado, Molina en [MR12], define la psicosis como un síndrome clínico caracterizado por una significativa pérdida de contacto entre la realidad objetiva del paciente y sus correspondientes representaciones mentales. Las componentes principales son: delirios, alucinaciones, trastornos de la forma del pensamiento y conducta, etc. Que pueden estar acompañados de otros dependiendo del cuadro clínico de la enfermedad.

Tanto es así, que a día de hoy no se tiene una definición consensuada del concepto de psicosis. Por tanto, la dificultad para delimitar el constructo de la esquizofrenia es más que evidente.

Existen modelos dimensionales, que tratan de delimitar dicho trastorno basándose en un análisis factorial de sus manifestaciones psicopatológicas más sólidas. Según estos modelos, la esquizofrenia y las psicosis afectivas deben situarse en el extremo de un continuo. Dentro de esta idea existen dos corrientes, la primera de ellas postula que la variación se produce en una misma enfermedad y la segunda considera que el continuo de variación acontece entre dos enfermedades.

Además del modelo dimensional, también se ha intentado realizar modelos evolutivos de la enfermedad.

Pero ambas aproximaciones comparten el mismo defecto, los pacientes en su mayoría presentan un sustrato asociado con una clara interfaz biológica y ninguna de las dos clasificaciones anteriores se fundamenta en datos biológicos

concluyentes.

Hablar de la etiopatogenia de la enfermedad es complicado porque hay que asumir que la esquizofrenia es un trastorno en el que juegan tanto factores conocidos como desconocidos y sus respectivas interacciones.

El modelo que mejor lo explica es el del neurodesarrollo. En torno al 14% de los pacientes con un primer episodio, se recuperan plenamente en 5 años, por lo que es un trastorno serio y frecuente. Además, a pesar de la alta heredabilidad, no se han detectado patrones genéticos que expliquen esta enfermedad.

Desde el punto de vista biológico existen dos líneas de investigación. El modelo fisiopatológico, que defiende que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo y el modelo diátesis-estrés que la explica como la interacción de factores heredados y ambientales.

Las técnicas de neuroimagen han identificado sistemas neuronales y neurotransmisores implicados en la psicosis, pero desgraciadamente no hay una explicación coherente de los mismos. Resumiendo los hallazgos obtenidos por esta vía, decir que en los individuos que están en las primeras fases, se aprecian alteraciones de volumen en diferentes partes del cerebro y entre los pacientes crónico, reducciones de volumen en el córtex cerebral [MKR<sup>+</sup>99] [DEKA01]. Aunque es cierto que también existen trabajos que no han encontrado esta relación [HAW<sup>+</sup>03].

Aunque existe un consenso en cuanto al papel de la genética en el desarrollo de la esquizofrenia [Ins10] [ML10], todavía se desconoce el porqué de la discordancia existente entre la heredabilidad de la enfermedad y su frecuencia observada que son del 80% y del 10-17% en hijos de pacientes con este trastorno. Hoy en día se sigue investigando para encontrar alteraciones genéticas mediante: estudios de ligamiento, donde se estudia la asociación de genes cercanos en un mismo cromosoma, y estudios de asociación, donde se comparan las frecuencias alélicas entre casos y controles.

Por otro lado, una parte de la incidencia de la esquizofrenia se puede explicar mediante factores ambientales [Ins10] [ML10]. Muchos factores no conocidos y no controlables pueden aumentar o disminuir el riesgo de padecer la enfermedad. También el entorno puede ser un factor ya que si es beneficioso puede ser protector mientras que si es adverso lo puede ser de riesgo.

### **Epidemiología.**

Como se ha mencionado con anterioridad, alrededor del 90% de los primeros episodios psicóticos, quedan englobados en el espectro esquizofrénico [PC09]

La prevalencia y la incidencia de este trastorno se mueven en una horquilla

que depende de la población que se estudie. En cuanto a la prevalencia se cree que puede estar en torno al 0.30-0.66 % y la incidencia entre 10.2 y 22 casos por 100.000 personas/año. Además la prevalencia puede verse aumentada hasta un 2.3 % si tenemos una consideración más dimensional y hasta un 3.5 % si se incluyesen también trastornos afectivos y depresivos con síntomas psicóticos.

Estudios aproximativos estiman que la prevalencia para cualquier trastorno psicótico en población general ronda el 3.5 % y concretamente del 0.9 % para la esquizofrenia [Ass13] [PSS<sup>+</sup>07].

En cuanto a la incidencia, una revisión de estudios publicados en Inglaterra [KEC<sup>+</sup>12] sitúa la tasa de incidencia en 15.2/100.000 habitantes para edades comprendidas entre los 16 y 64 años.

Por otra parte, el estudio CAMFEPS [BBS<sup>+</sup>05], desarrollado en Irlanda a lo largo de ocho años, obtuvo que la tasa de incidencia anual de cualquier tipo de psicosis era de 31.5/100.000 habitantes, siendo mayor en hombres que en mujeres con un riesgo relativo de 1.44 y 1.08 respectivamente. En cuanto a la esquizofrenia, la tasa de incidencia anual recogida fue de 7/100.000 habitantes y también superior en hombres que en mujeres con unas tasas de 11.1/100.000 y 2.7/100.000 habitantes respectivamente.

La estabilidad diagnóstica de esta enfermedad a corto plazo (6 meses) está en el 88 % según el estudio anterior [BBS<sup>+</sup>05] y a largo plazo (10 años) se encuentra en el 89.2 % según [SCE<sup>+</sup>05].

En España, la prevalencia de esta enfermedad es del 0.8 % y su tasa anual de incidencia está en el 0.2 % [OMLBOG<sup>+</sup>06].

Finalmente, para hacernos una idea de la importancia que tiene esta enfermedad en nuestro país, sólo hay que decir que los costes directos, indirectos y laborales ascendieron hasta los 2.098 millones de euros en 2012 y el número de horas desempeñadas por cuidadores no profesionales llegó hasta los 141 millones [OMLBOG<sup>+</sup>06].

## Síntomas.

Los individuos que desarrollan esquizofrenia, suelen mostrar ciertas alteraciones prodrómicas congénitas tiempo antes de desarrollarla [Fra06]: cambios de conducta, déficits en el lenguaje y rendimiento intelectual, retraso psicomotor, déficits cognitivos, eventuales alteraciones de la personalidad, síntomas de autismo,... .

Las dimensiones clínicas de la esquizofrenia que recogen [vO09] son: síntomas afectivos, síntomas negativos y síntomas positivos.

El hablar de síntomas negativos frente a síntomas positivos proviene de los trabajos de Crow, Carpenter y Andreasen en los años 80 del siglo pasado.

Se basa en la diferenciación de endofenotipos de mejor o peor pronóstico, ya que la idea que subyace es que el predominio de síntomas negativos está relacionado con un peor curso evolutivo.

Los síntomas negativos primarios se pueden explicar desde la dimensión cognitiva [KEP05]. Recientemente se han planteado críticas hacia las limitaciones que tienen diversas herramientas para medir los síntomas negativos y de manera paralela se han propuesto métodos que permitan determinar estos mejor síntomas.

Los síntomas negativos se han asociado con alteraciones cognitivas y con una peor realización de pruebas de habilidades atencionales, visuoespaciales y visuomotoras [KEP05] [KH12], aunque esta relación no ha sido demostrada de una manera satisfactoria. Esto se debe posiblemente a que bajo el diagnóstico de esquizofrenia se hayan incluido diferentes patologías.

Los síntomas positivos al contrario que los negativos, no se asocian con déficits cognitivos [AKB00]. De hecho el metanálisis de [dGDVS<sup>+</sup>09] analiza la relación existente entre rendimiento cognitivo y síntomas negativos, positivos, depresivos y desorganización, encontrando únicamente correlación entre cognición y síntomas negativos y de desorganización.

Actualmente, a pesar de existir pequeños cambios en aspectos cognitivos debidos a cambios en los síntomas, se considera que la cognición y los síntomas negativos son constructos más o menos independientes, ya que se han obtenido evidencias que apoyan esta independencia al presentar tratamientos y cursos diferenciales [BMCA<sup>+</sup>09], aunque también se puede deber a deficiencias metodológicas [GM04].

Esta idea ha sido estudiada por [HKRB06] considerando los dos posicionamientos anteriores. Para estos investigadores las dos dimensiones comparten múltiples aspectos, siguen una evolución similar, ambos correlacionan poco con la evolución de los síntomas positivos y se asocian con un peor pronóstico. Por otra parte, estudios transversales aseguran correlaciones moderadas entre ambos.

Las posibles causas que hacen que esto ocurra cuando se asumen que son dimensiones diferentes pueden ser: la definición de algunos síntomas negativos, la correlación de las escalas de evaluación con diferentes baterías cognitivas, escasez de estudios longitudinales bien planteados y la relación entre ellos y la evolución de los pacientes, entre otros.

### **Déficits cognitivos.**

Las alteraciones cognitivas son rasgos inherentes a los trastornos psicóticos, están presentes desde la primera manifestación de los mismos y tienen un nocivo impacto en el funcionamiento psicosocial del paciente. Por otra parte,

siguen un curso estable a lo largo de la enfermedad, no se pueden explicar por la presencia de otros síntomas y han sido descritos en familiares de primer grado de pacientes. Todo esto ha hecho que determinadas alteraciones cognitivas sean consideradas “endofenocognitipos” para trastorno psicóticos. Además están presentes en cerca del 80 % de pacientes esquizofrénicos, pues estos presentan déficits en al menos dos dominios cognitivos.

Históricamente las alteraciones cognitivas se han estudiado en pacientes con esquizofrenia de una cierta cronicidad, pero actualmente se ha empezado a investigarlas en el comienzo de la enfermedad. Por tanto se han desarrollado varios estudios que han arrojado datos relevantes tras aplicar diferentes baterías cognitivas.

Aunque el debate de si el daño en el ámbito cognitivo es general o no en pacientes de trastornos psicóticos está abierto [Dic08] [RSCFGB<sup>+</sup>07], se señalan déficits cognitivos significativos. Como parte de la iniciativa MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), apoyada por el NIMH (Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos), se ha identificado afectación en los siguientes dominios cognitivos [GKH04] [NBG<sup>+</sup>04] [BAHLS07] [BKLG05]:

- i) **Velocidad de procesamiento:** es la velocidad con la que un sujeto es capaz de completar una determinada tarea en una unidad de tiempo con cierta eficacia.
- ii) **Atención / Vigilancia:** el término “atención” se refiere a diferentes actividades que están interrelacionadas, por lo que su definición ha entrañado muchas dificultades [Lun02] [Sty06]. Se puede dividir en: atención sostenida, atención selectiva y atención dividida [YPR<sup>+</sup>09]. El concepto de “vigilancia” hace referencia a la estabilidad en la ejecución de una tarea durante periodos largos y ante una baja frecuencia de estímulos que atender [Bru11].
- iii) **Memoria de trabajo o memoria operativa:** es un sistema capaz de llevar a cabo dos funciones, mantener temporalmente en la mente la información y manipularla, para permitir al individuo realizar con ella otras tareas cognitivas. Estas otras tareas pueden ser el aprendizaje, la comprensión o el razonamiento [Bad03].
- iv) **Aprendizaje y memoria verbal:** Es la capacidad para aprender información nueva (listas o trozos de texto) para retenerla durante un tiempo tras el cual, el individuo sea capaz de reconocerla [KH12].
- v) **Aprendizaje y memoria visual:** consiste en la asimilación de información compleja que se presenta en ilustraciones, fotos, gráficos y otros

modelos visuales de forma rápida. Se trata de que el individuo pueda reproducirla después de un tiempo.

- vi) **Razonamiento y resolución de problemas (funcionamiento ejecutivo):** proceso por el cual los problemas que se plantean al individuo, deben ser resueltos mediante razonamiento abstracto.
- vii) **Cognición social:** es el conjunto de operaciones mentales que existen tras las relaciones sociales. Aquí se incluye la capacidad para percibir las intenciones y las disposiciones de otras personas [Bro90].

La gravedad de estas alteraciones no es homogénea. Normalmente sus magnitudes varían entre 1 y 2 desviaciones estándar de la referencia según el dominio que se estudie [HZ98] [ARRea91].

Pero en la esquizofrenia, también se puede hablar de funciones que se conservan relativamente: conocimientos verbales, lenguaje, habilidades perceptivas, memoria de reconocimiento, aprendizaje implícito, funcionamiento motriz sencillo y procesamiento emocional.

Un dato curioso relacionado con el déficit cognitivo es la llamada paradoja del funcionamiento cognitivo normalizado [KSF<sup>+</sup>00]. Ya hemos dicho que aproximadamente el 80 % de los pacientes con esquizofrenia, sufren déficits cognitivos, por lo que tenemos un 20 % de enfermos que no los sufren [KEP05].

Tanto en población sana como en población con este trastorno, el rendimiento cognitivo sigue una distribución normal y ambas tienen una región de solapamiento. Debido a este solapamiento, tendríamos pacientes y no pacientes que compartirían esta franja y esto induciría a pensar que en la esquizofrenia no tiene por qué haber déficit cognitivo [KSF<sup>+</sup>00]. Pero el que un paciente esté en esa región no le exime de haber podido sufrir deterioro cognitivo durante la fase premórbida (previa a la enfermedad). De hecho algunos autores estiman que hasta un 98 % de estos enfermos muestran rendimiento cognitivo inferior al esperado.

Por lo tanto la probabilidad de que los enfermos de trastornos psicóticos, presenten un funcionamiento cognitivo inferior al que hubiesen tenido si no sufrieran la enfermedad es muy alta [KEP05].

Todos los intentos de relacionar los déficits neurocognitivos con los síntomas clínicos han arrojado conclusiones inconsistentes. Estas inconsistencias se pueden deber a varios motivos. Por ejemplo el de englobar bajo el diagnóstico de esquizofrenia a pacientes con diferentes trastornos. Otro motivo puede ser que los síntomas positivos no se asocian con disfunciones cognitivas, ya que como hemos mencionado anteriormente, sólo se han encontrado eviden-

cias de relación de los síntomas negativos y los de desorganización con los aspectos cognitivos [dGDVS<sup>+</sup>09].

### **Pronóstico.**

Para entender la importancia de los déficits cognitivos en los trastornos psicóticos es necesario conocer cuál es su evolución a lo largo del tiempo. Para ello la mejor manera de verlo es planteándose las siguientes preguntas: ¿Cuándo aparecen? ¿Qué sucede cuando se tiene un brote por primera vez? ¿Cuál es su trayectoria a largo plazo?

Para responder a la primera pregunta, las alteraciones cognitivas aparecen varios años antes de que lo hagan los síntomas positivos en las personas que desarrollarán esquizofrenia. Esta afirmación se ha demostrado con diversos estudios de diferentes tipos. Estudios retrospectivos en niños y adolescentes que desarrollaron la enfermedad, mostraron que antes de sufrirla, tenían un peor rendimiento que sus compañeros de clase, hermanos o controles en la mayoría de los test neuropsicológicos, incluyendo también tareas de memoria verbal, lenguaje, atención y funciones ejecutivas [WC97] [CRW<sup>+</sup>03]. Como grupo, la inteligencia premórbida de estos sujetos, es inferior a la de la población sana, aunque siempre dentro del rango normal [WGS08].

Estudios prospectivos en niños considerados con alto riesgo genético de desarrollar este trastorno, han detectado déficits cognitivos de tipo atencional en la etapa premórbida [COR<sup>+</sup>99] [EKRR<sup>+</sup>00], aunque no se pueden generalizar. Finalmente, estudios de cohortes también han detectado alteraciones neurocognitivas en la etapa previa a la enfermedad [DMB<sup>+</sup>97] [CCM<sup>+</sup>02] [RCH<sup>+</sup>10].

Siguiendo con las preguntas, cuando el paciente experimenta por primera vez un episodio de estas características, parece producirse un descenso brusco en el rendimiento cognitivo, el cual se estabiliza e incluso se recupera posteriormente independientemente de los cambios psicopatológicos [HSS<sup>+</sup>05] [DGW<sup>+</sup>09]. De hecho uno de los pocos estudios que se han centrado en este tema, comparan el CI de los pacientes, antes y después de experimentar el primer brote y se observa una reducción de 10 puntos [SBGT06], casi 1 desviación estándar.

A largo plazo existe controversia con respecto a qué trayectoria siguen los déficits cognitivos, es decir, si mejoran, se mantienen o empeoran. La mejor manera de estudiar esto sería con estudios longitudinales, pero demandan un gran coste tanto económico como logístico.

En la literatura se han establecido tres conclusiones acerca de la evolución a largo plazo de estos déficits [Run98] [Kur05] [STD<sup>+</sup>08]:

- i) Los déficits cognitivos son relativamente estables a largo plazo.

- ii) En caso de que se produzcan cambios, suelen dirigirse hacia la mejoría tras la remisión de los episodios agudos.
- iii) No existen indicios de deterioro progresivo en los pacientes con esquizofrenia. Aunque existen excepciones, pacientes hospitalizados de forma crónica de más de 65 años [FSK<sup>+</sup>00] [RM08].

Pese a toda esta información, la evolución a largo plazo todavía no está clara, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios longitudinales:

- i) No se utiliza grupo control.
- ii) Los periodos de seguimiento son muy cortos si se comparan con la duración de la enfermedad.
- iii) Los abandonos durante el estudio son frecuentes, lo que se traduce en un tamaño reducido de las muestras, lo que compromete el poder estadístico de los resultados y la representatividad de las muestras estudiadas.

### **Tratamiento.**

Un aspecto muy importante es conocer el papel de los psicofármacos en la cognición de los pacientes de esquizofrenia. Existe un gran consenso sobre que la utilización de antipsicóticos convencionales, no aporta ningún beneficio cognitivo a los pacientes [BG00] [HBPS10]. Es más, si se suministran de manera aguda, podrían ser perjudiciales en tareas de velocidad motora, pero el tratamiento prolongado con estos medicamentos beneficiaría las tareas de atención.

La aparición de los antipsicóticos atípicos creó un ambiente de optimismo en la mejoría de las capacidades cognitivas de los pacientes de esquizofrenia, ya que según las primeras revisiones que se realizaron eran superiores a los convencionales [KSPL99].

Sin embargo, una serie de limitaciones metodológicas hicieron que se tomaran con más prudencia las interpretaciones de los resultados [HK01] [WPMZ05]:

- i) La superioridad cognitiva aparece cuando la comparación se realiza frente a dosis altas de antipsicóticos convencionales [Gre02].
- ii) Parte de la mejoría cognitiva se podría atribuir al aprendizaje resultante de realizar varias veces los mismos tests [GGB<sup>+</sup>07].

De todas maneras los tamaños del efecto no son suficientes para hablar de una superioridad significativa ya que no pasan de ser pequeños o moderados [WPMZ05]. De hecho para algunos expertos la única superioridad frente a los convencionales es que carecen de efectos perjudiciales sobre la capacidad cognitiva de los pacientes [MG04]. Más aún, los efectos cognitivos de los antipsicóticos atípicos no superan los efectos de la práctica en los sujetos sanos [HBPS10]. Por otra parte el estudio CATIE, no ha podido demostrar tampoco esta “superioridad” [KBM<sup>+</sup>07].

Además, los psicofármacos que se emplean de forma concomitante en el tratamiento de las psicosis pueden repercutir en la cognición de los pacientes que los toman. Concretamente en la esquizofrenia, esta repercusión se centra en la memoria verbal y mejora cuando se retiran [SS89]. De hecho casi todos los psicofármacos que se utilizan de manera habitual, pueden influir de manera negativa en el rendimiento cognitivo, siendo todo un reto determinar qué parte de déficit cognitivo es debido a estos medicamentos.

Otro aspecto a tener en cuenta es el impacto funcional de las alteraciones cognitivas en los pacientes. Actualmente existe un amplio consenso en que las alteraciones cognitivas están relacionadas con el bajo funcionamiento psicosocial que presentan los enfermos de esquizofrenia [SEDC14].

Por este motivo, se han desarrollado intervenciones terapéuticas específicas para los déficits cognitivos, puesto que la mejora de los mismos puede provocar, de manera indirecta, un mejor funcionamiento social en los pacientes [SEDC14].

Los primeros estudios que se realizaron en esta área, manifestaron que el grado del deterioro cognitivo se relacionaba con el grado de deterioro del funcionamiento psicosocial, llegando a explicar hasta el 40% de su varianza [VMD<sup>+</sup>97]. Las primeras asociaciones concretas entre dominios cognitivos y áreas de funcionamiento fueron realizadas por Green en 1996 [Gre96]:

- i) Las principales asociaciones se dan con los déficits de memoria verbal.
- ii) Los déficits en vigilancia se asocian con dos de las tres áreas que fueron evaluadas (capacidad de resolución de problemas sociales y adquisición de habilidades).
- iii) Los déficits en el funcionamiento ejecutivo únicamente están relacionados con el funcionamiento en comunidad.
- iv) Los síntomas negativos correlacionan con la capacidad de resolución de problemas.

Tras demostrar estas asociaciones con estudios transversales, también se ha probado que mediante exploraciones neuropsicológicas, se puede predecir

el funcionamiento psicosocial, para lo cual se emplearon estudios longitudinales [VBTM<sup>+</sup>00] [GKH04] [MHAA05] [TSBMSM<sup>+</sup>08].

Es por esto que la falta de un tratamiento adecuado es uno de los mayores problemas a la hora de tratar a estos enfermos.

Como ya se ha descrito, estudios neuropsicológicos realizados en estos enfermos, reportan alteraciones en varios aspectos relacionados con las capacidades cognitivas como son: velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y aprendizaje y memoria tanto en las primeras fases [ZRA<sup>+</sup>10], como en las premórbidas [RCH<sup>+</sup>10]. Todo esto se traduce en un detrimento de la calidad de vida y por tanto provocan una repercusión desfavorable de su funcionamiento, tanto social como laboral [Gre06].

Se están empleando diferentes aproximaciones para mejorar el déficit cognitivo de los pacientes de esquizofrenia. Entre las que no emplean fármacos, tenemos la repetición de test para mejorar los diferentes dominios cognitivos y terapias cognitivas que implican la inserción laboral de los enfermos.

Debido a que numerosos sistemas de neurotransmisión están relacionados con la cognición, se ha sugerido que su potenciación mediante fármacos podría ser útil a la hora de tratar a este tipo de pacientes. Por lo tanto, el uso de este tipo de fármacos como coadyuvantes al tratamiento básico de la esquizofrenia, podría ser beneficioso, ya que las expectativas de los pacientes podrían verse mejoradas [HB12]

Las aproximaciones farmacológicas que se están utilizando para mejorar la cognición de los pacientes (muy ligada al funcionamiento social de los pacientes y su calidad de vida) involucran a los potenciadores cognitivos, concretamente el donepezilo, foco de la revisión sistemática y metanálisis que fundamenta este trabajo de investigación, ya que todavía no está claro cuál es la verdadera eficacia y tolerancia en este tipo de pacientes.

La eficacia y la seguridad de estos tratamientos sigue sin ser concluyente debido principalmente a tres problemas: la mezcla de diseños clínicos, alta heterogeneidad entre estudios y el tamaño reducido de las muestras.

Respecto al primero de los problemas indicados, más del 30% de los estudios son cruzados lo que puede sesgar los resultados debido al efecto “carry-over”. Este fenómeno ya ha sido detectado en la literatura [BGIQ08] y de estar presente, forzaría a utilizar sólo el primer periodo de este tipo de estudios lo que reduce la muestra y su potencia. La inconsistencia de las medidas cognitivas y la variedad de las mismas explica el porqué del segundo problema. Finalmente, surge el tercer problema debido a que el número de pacientes reclutados tanto en ensayos cruzados como en los de grupos paralelos no es grande. La gran presencia de estudios cruzados se puede deber a la intención de mantener un control experimental alto, pero es el efecto “carry-over” mencionado anteriormente, lo que hace que el tamaño

sea reducido. Por tanto, todo ello provoca que los intervalos de confianza sean muy amplios traduciéndose en una escasa precisión a la hora de valorar los resultados de estos estudios.

Existen trabajos previos ya publicados que siguen esta línea. Hay publicados trabajos que únicamente valoran el efecto en el grupo experimental [CSS07][SSC07], que no cubren nuestros objetivos. También se han publicado estudios en los que sólo se emplean un tipo de inhibidores [RBA<sup>+</sup>10], cuya meta aunque se solapa con la nuestra no es tan ambiciosa. Por último tenemos que decir que existen metanálisis: de estudios longitudinales [STD<sup>+</sup>08] basado en un test-retest de único grupo, valorando las diferencias en cognición entre esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos y psicosis afectivas [BYP09a]. Por otro lado existen protocolos Cochrane: uno que no tiene nuestros mismos objetivos [SKJ12] y uno protagonizado por el grupo de investigación del que formo parte que representa una parte del proyecto que aquí se presenta.

Por todo esto, se ha sugerido que la utilización de potenciadores cognitivos para tratar en la medida de lo posible paliar los déficits, podría ser útil a la hora de tratar a este tipo de pacientes. Por tanto el empleo de este tipo de fármacos junto con los tratamientos habituales, podría mejorar la calidad de vida de los pacientes de esquizofrenia.

### 1.1.3. Pruebas diagnósticas sensibles al cambio.

Como ya hemos apuntado cuando introdujimos la esquizofrenia, los déficits cognitivos son característicos de los pacientes de este tipo de trastorno. Además ya se dijo que una vez presentada la enfermedad el curso de estos déficits es estable [Kur05] y afectan a los siguientes dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje, memoria verbal, razonamiento y resolución de problemas y cognición social [GKH04] [NKG<sup>+</sup>04] [BAHLS07] [BKLG05]. También sabemos que la magnitud de estas alteraciones son moderadas o graves, es decir, entre 1.5 y 2 desviaciones estándar por debajo de la población sana, con la memoria verbal inmediata y la velocidad de procesamiento los dos dominios más afectados [MGGG<sup>+</sup>09].

El estudio de los déficits cognitivos en la esquizofrenia ha sufrido un avance significativo desde que se encontró su presencia en pacientes de esta enfermedad. Pero en esos comienzos no existía una manera de probar la eficacia de potenciadores cognitivos porque no existía una batería de pruebas consensuada, y debido a que estos déficits son muy similares entre los diferentes trastornos psicóticos, no gozaban de una especificidad suficiente. En otras palabras, las puntuaciones obtenidas tras una exploración cognitiva, carecían de poder discriminatorio [DMAT<sup>+</sup>06] [BYP09b] [ZRA<sup>+</sup>10].

La FDA (Food and Drugs Administration) americana, requirió que se establecieran unos criterios para poder estudiar la eficacia y la seguridad de potenciadores cognitivos para ser aprobados en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia [NGK<sup>+</sup>08].

Para ello se creó la iniciativa MATRICS en 2003. El objetivo de esta iniciativa del NIMH, era plantear cuáles debían ser los primeros pasos para construir una batería de pruebas, que obtuviera un consenso suficiente para que se utilizase en ensayos clínicos.

Los puntos de partida de esta iniciativa fueron los siguientes:

- i) Los déficits cognitivos son un aspecto clave en la esquizofrenia.
- ii) Los déficits cognitivos son muy comunes en estos pacientes.
- iii) La relación que existe entre los déficits cognitivos y el funcionamiento diario del paciente es más fuerte que la relación entre él y los síntomas psicóticos.
- iv) El funcionamiento cognitivo puede mejorar con tratamiento farmacológico.

Los objetivos que se plantearon desde MATRICS fueron los siguientes:

- i) Promover el desarrollo de técnicas que permitan estudiar la relación entre la cognición y la esquizofrenia.
- ii) Acelerar el reconocimiento de la cognición en la esquizofrenia como un prescripción médica.
- iii) Ayudar a destinar fondos para la investigación en este campo.
- iv) Establecer herramientas para que puedan ser aplicadas en ensayos clínicos de medicamentos.

Para poder cumplir con estos objetivos de la mejor manera posible se seleccionó un comité de expertos compuesto de 73 personas de las cuales 68 participaron finalmente en este trabajo. Una vez compuesto el comité se planeó una estrategia de trabajo formada por estos cuatro puntos:

- i) Identificar qué dominios cognitivos formarían parte de la batería de pruebas.
- ii) Establecer un criterio que permitiera seleccionar los mejores tests para que sean los elegidos.

Se constituyeron siete dominios más o menos independientes y que se replicaban en la mayoría de los estudios: velocidad de procesamiento, atención / vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje, memoria verbal, razonamiento y resolución de problemas y cognición social. Este último dominio se incluyó porque hace referencia a la capacidad del paciente para percibir las intenciones de los demás.

Una vez establecidos, el siguiente paso que se dio fue el de establecer los criterios que permitieran seleccionar los tests. Las premisas siguientes se establecieron para determinar la calidad de las pruebas:

- i) Fiabilidad test-retest.
- ii) Que permitan las mediciones repetidas.
- iii) Relación con el funcionamiento del paciente.
- iv) Sensibilidad al cambio.
- v) Tolerancia y eficiencia.

La fiabilidad test-retest es la característica más importante de todas ya que está ligada con el poder estadístico de la prueba. Cuanta más alta sea, mayor capacidad tendrá para detectar cambios en el estado paciente.

La segunda de las características hace referencia a dos cosas. La primera de ellas está relacionada con el aprendizaje ya que si la prueba en cuestión permite aprender a hacerla, no tiene mucho sentido aplicarla sucesivas veces con el mismo paciente. La otra cuestión está relacionada con situaciones en las que lo anterior no es posible y es que la mejoría que se logra después de repetir la prueba no sea significativa.

La tercera es lógica, puesto que si se pretende medir la eficacia de los potenciadores cognitivos, las escalas que se deberían aplicar deberían ser las que guardan una relación sólida y contrastada con lo que se quiere medir.

La sensibilidad al cambio es esencial para poder conocer si un medicamento funciona y lo que se desea es que si el paciente cambia en su estado tras tomar la medicación, el test sea capaz de detectarlo.

La última característica está relacionada con la perspectiva de la prueba desde el punto de vista del paciente y del profesional. Ya que para el paciente cuanto más rápida y fácil sea de realizar mejor predisposición mostrará a realizarla, pero al profesional lo que le interesa es que sea eficiente para poder evaluar al enfermo. Por lo que pruebas que están en el término medio serán las más indicadas para ser seleccionadas.

Una vez establecidos los dominios a considerar, la siguiente fase se centró en seleccionar una serie de test para conformar una versión beta de la batería y posteriormente cribar entre estas pruebas para construir la batería en cuestión.

El proceso de selección de los tests tuvo dos fases en las que se fueron eliminando tests para quedarse con los que mejores condiciones ofrecían de acuerdo a los criterios de calidad antes mencionados.

Finalmente fueron 10 los tests seleccionados para conformar la batería MATRICS, ver la figura 1.1. Esta batería ha sido considerada por la FDA como la batería de referencia a utilizar en todos aquellos ensayos clínicos cuyo objetivo sea el de evaluar el funcionamiento cognitivo en esquizofrenia [BKU+10]

Pero todavía quedaba una cosa por hacer porque aunque se tenía la batería definida ya, faltaba normalizar y estandarizar las puntuaciones de las mismas en población sana y de esta manera tener algo frente a lo que comparar las puntuaciones que se obtuvieran de los pacientes de esquizofrenia y poder cuantificar los déficits cognitivos. En 2012 se publicaron cuáles son estas puntuaciones en población española [RJBGN+12].

En la figura 1.1, se puede ver qué tests se emplean en la medición del déficit cognitivo en cada uno de los dominios establecidos junto con una breve descripción de los mismos, el orden en el que se tienen que administrar y el tiempo que precisan.

Como veremos más adelante, tras realizar la selección de los artículos a incluir en el metanálisis, las pruebas utilizadas para cada dominio cognitivo son las siguientes:

- **Atención:** Digit Span Forward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97] y CPT ( $d'$ ) contenida en la prueba Continuous Performance Tests (CPT) [CRF+88].
- **Memoria de trabajo:** Digit Span Backward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97].
- **Funcionamiento ejecutivo:** WCST (categorías completadas), contenida en la prueba Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [HCT+93] y Trail Making (parte B) contenida en la prueba Trail Making Test [SSS06].

Como se puede apreciar, no hemos contemplado la totalidad de los dominios cognitivos ya definidos. Esto se debe únicamente a que para el resto de ellos no se disponía de suficiente información.

Dominio cognitivo	Test	Descripción	Tiempo de aplicación (minutos)	Orden de administración
Velocidad de procesamiento	Test de fluidez verbal semántica: animales	Test oral en el que el sujeto ha de nombrar tantos animales como se le ocurran en 1 minuto de tiempo	2	8º
	Subtest de codificación de símbolos de la <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i> (BACS)	Subtest de papel y lápiz con tiempo en el que los sujetos tendrán que usar unas claves para escribir dígitos que corresponden a símbolos sin sentido	3	2º
	Test del trazo ( <i>Trail Making Test</i> ): parte A	Test de papel y lápiz con tiempo en el que el sujeto deberá conectar, de forma consecutiva y sin levantar el lápiz del papel, una serie de números distribuidos de manera aleatoria	2,1	1º
Atención/vigilancia	<i>Continuous Performance Test</i> : parejas idénticas (CPT-IP)	Prueba computarizada de atención sostenida en la cual el sujeto deberá presionar una tecla cada vez que en la pantalla aparezcan, de forma consecutiva, estímulos idénticos	13,4	10º
Memoria de trabajo (verbal y no verbal)	Verbal: letras y números No verbal: escala de memoria Wechsler, 3ª ed. (WMS®-III)	Test administrado de forma oral en el que el sujeto deberá reordenar mentalmente series de números y letras y repetírselos al evaluador	5,9	5º
	Tarea de amplitud de memoria espacial ( <i>Spatial Span</i> )	El evaluador señalará una secuencia de cubos dispuestos en un tablero de forma irregular y, posteriormente, el examinado deberá reproducir dicha secuencia en el orden exacto (primera parte) o a la inversa (segunda parte)	5,1	4º
Aprendizaje verbal	Test de aprendizaje verbal de Hopkins revisado™ (HVL-R™)	Test administrado de forma oral en el que el examinador leerá una lista de 12 palabras pertenecientes a tres categorías distintas. Tras 3 ensayos, el sujeto deberá repetir el mayor número posible de ellas	4,1	3º
Aprendizaje visual	Test de memoria visoespacial breve ( <i>Brief Visuospatial Memory Test Revised</i> [BVMT-R™])	En este test, el sujeto deberá reproducir de memoria, empleando lápiz y papel, seis figuras geométricas que previamente se le habrán mostrado	4,7	7º
Razonamiento y resolución de problemas	<i>Neuropsychological Assessment Battery</i> ® (NAB®): subtest laberintos	Subtest de papel y lápiz que contiene siete laberintos de dificultad creciente que el evaluado deberá completar en un tiempo determinado. Mide la capacidad que tiene el sujeto para prever y planificar	11,2	6º
Cognición social	Test de inteligencia emocional Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT™): escala de manejo emocional	Test de respuesta múltiple que evalúa la capacidad de las personas para manejar sus emociones	12	9º
Tiempo total de administración de la batería			63,5	

Figura 1.1: Tests para cada dominio cognitivo.

## 1.2. Objetivos.

El objetivo de este trabajo de tesis doctoral es la realización de una revisión sistemática y un posterior metanálisis multivariado para valorar la eficacia del donepezilo como potenciador cognitivo y tratamiento coadyuvante en el espectro de la esquizofrenia.

Asimismo, se desarrollarán aspectos metodológicos que permitan analizar estos datos de la mejor manera posible. El esfuerzo metodológico se centrará en la estimación de los coeficientes de correlación existentes entre las diferentes variables de resultado, ya que asumiremos que los dominios cognitivos están correlacionados entre si.

Decíamos que el esfuerzo metodológico estará centrado en la estimación de estos coeficientes de correlación. El porqué de todo esto es muy sencillo, como veremos más adelante, el metanálisis multivariado asume como conocidos

estos coeficientes, pero la manera de poder conocerlos es o bien porque en las publicaciones aparezcan de manera explícita, o bien, porque tengamos acceso a los datos individuales de los participantes.

Desgraciadamente, esto no ocurre casi nunca, ya que como el metanálisis multivariado no está tan extendido como el univariado, los responsables de los estudios no incluyen las matrices de correlación, al pensar que no tienen utilidad más allá que para saber si existen relaciones entre las variables de resultado que miden.

Como estos coeficientes no son conocidos, asumiremos que son valores perdidos, de modo que podamos imputarlos mediante las ideas de imputación múltiple de Rubin [Rub08]. Para ello, asumiremos que existen distribuciones de probabilidad que nos pueden ayudar a estimarlos. Posteriormente mediante algoritmos ya construidos, nos aseguraremos de que esas “matrices de correlación” realmente lo sean y tener una estimación de los coeficientes de correlación que nos permitan utilizar el metanálisis multivariado.

Los resultados que obtengamos de estos metanálisis, nos ayudarán a disminuir la incertidumbre que existe en relación a la eficacia de tratamientos cognitivos para pacientes con esquizofrenia.

Los estudios que se seleccionarán mediante el proceso de revisión sistemática, se analizarán conjuntamente mediante la técnica de metanálisis. Estos estudios evalúan varias variables de resultado relacionadas con aspectos cognitivos, que están correlacionados entre si, por lo que el metanálisis que se utilizará a lo largo de este trabajo será el multivariado.

De este modo el interés científico radicará en la utilización y desarrollo de las técnicas de metanálisis multivariado [Bec07], debido a la más que posible correlación entre las diferentes variables de resultado evaluadas en los estudios [BAH96][AVS03]. Es esta correlación la que justifica el empleo de esta técnica ya que, empleándola conjuntamente con los estimadores del efectos asociados a cada uno de las variables de resultado, los tamaños del efecto conjunto, serán estimados de una manera más precisa. Ya que si se metanalizarán por separado, estaríamos asumiendo implícitamente una independencia que muy probablemente no exista.

La puesta en práctica de técnicas metanalíticas multivariadas en su rama frecuentista [JWT10], puede suponer un empuje en su divulgación ya que actualmente su uso no está tan extendido como el del metanálisis tradicional [JRW11].

Por lo tanto, este trabajo tratará de aportar desarrollos metodológicos en los aspectos más delicados como puede ser la estimación de la correlación de las diferentes variables de resultado, tanto dentro un mismo estudio como entre los estudios (análogo a la heterogeneidad en el caso univariado).

De este modo no sólo se aprovechará al máximo en el análisis toda la

información disponible, sino que también se pretenderá añadir ésta a las diferentes técnicas de aproximación de correlaciones [IPJH08][Ril09] tanto de manera iterativa, mediante fórmulas cerradas [WH13b] o mediante la búsqueda de distribuciones de probabilidad que se ajusten a los datos disponibles [LSB<sup>+</sup>05].

Así mismo este trabajo de investigación puede suponer un avance en el desarrollo de funciones destinadas a análisis metanalíticos frecuentistas en R [RC15].

# Capítulo 2

## Metodología

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Criterios para considerar la inclusión de los estudios.

##### **Estudios.**

Los estudios candidatos a formar parte de esta revisión sistemática y metanálisis únicamente serán ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCTs) y estudios de grupos cruzados (cross-over). El motivo fundamental por el que sólo se seleccionarán estos dos tipos de estudios, es que son los estudios aleatorizados los que aportan la información con menor riesgo de sesgos.

Los estudios que no aleatorizan sujetos a tratamiento pueden presentar multitud de sesgos, como sesgo de selección, de confusión o de información entre otros. Estos sesgos perturban el verdadero tamaño del efecto del tratamiento y en consecuencia aumentan la posibilidad de que la información que aportan sea errónea.

##### **Participantes.**

La población diana escogida será la de enfermos de esquizofrenia según criterios estandarizados [A<sup>+</sup>94].

##### **Intervenciones.**

El tratamiento será antipsicótico más potenciador cognitivo en la rama tratamiento mientras que la rama control será antipsicótico más placebo. El

potenciador cognitivo estudiado será el donepezilo, un inhibidor reversible de la acetil-colinesterasa.

Además los periodos de tratamiento que se considerarán son: hasta 3 meses, de 3 a 6 meses, de 6 meses a 1 año y de más de 1 año.

### **Resultados.**

Esta revisión sistemática y metanálisis centrará su atención en aquellos estudios que presenten resultados en variables cognitivas.

Como medidas de resultado de eficacia primarias se tomarán las siguientes variables cognitivas: atención y velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, y memoria verbal o visual.

Los tamaños del efecto que servirán para estimar la eficacia de cada una de las diferentes variables de resultado serán continuos (diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias), cuya combinación se realizará utilizando un metanálisis multivariado de efectos aleatorios.

### **Criterios de selección.**

Resumiendo lo mencionado anteriormente, los artículos serán incluidos en la revisión sistemática y posterior metanálisis siguiendo los siguiente criterios:

- i) El diseño del estudio ha de ser aleatorizado con grupo control (RCT o cross-over).
- ii) La rama de tratamiento ha de ser antipsicótico más potenciador cognitivo y la rama control ha de ser antipsicótico más placebo.
- iii) La población recogida deberá ser de pacientes con esquizofrenia diagnosticada.
- iv) Los resultados primarios deberán guardar relación con variables cognitivas (atención y velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, y memoria verbal o visual).
- v) No se aplicarán restricciones de idioma para poder abarcar el mayor abanico posible de publicaciones.

### **Búsqueda de artículos.**

Para identificar los posibles estudios relacionados con el tema de la investigación y poder posteriormente incluirlos en el metanálisis, se rastrearon las

siguientes bases de datos: Cochrane (CENTRAL), Medline (Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2014, Ovid MEDLINE(R) In-Process Other Non-Indexed Citations April 03, 2014, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 03, 2014), Embase (Embase 1974 to 2014 Week 13), PsycINFO (PsycINFO 1806 to April Week 1 2014). Para poder abarcar una mayor cantidad de estudios y obtener una mayor calidad, no se impusieron límites idiomáticos, se emplearon filtros validados para refinar la búsqueda por estudios controlados y aleatorizados (experimentales) y se limitó la búsqueda en el tiempo desde el año 2007 hasta el 4 de abril de 2014.

Para que la replicación de esta búsqueda pueda ser realizada sin ningún tipo de problema y a fin de que el proceso de dicha búsqueda sea lo más transparente posible, en el anexo 2 9 se recogen los diferentes algoritmos empleados en las distintas bases de datos rastreadas.

Los riesgos de sesgo para cada uno de los estudios están recogidos en el anexo 4 11.

## 2.2. Métodos

### 2.2.1. ¿Qué es el metanálisis?

El término **metanálisis** fue introducido por primera vez en el campo de la psicología [Gla76] para nombrar a todo análisis estadístico encargado de integrar los resultados obtenidos a partir de la búsqueda de información en la literatura. En el área de la medicina desde sus inicios, el metanálisis se ha empleado mayoritariamente para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Las revisiones puestas al día, como las que ofrece la Cochrane Database of Systematic Reviews, facilitan notablemente la realización de metanálisis en este tipo de estudios. Hoy en día debido al incremento de estudios, no sólo de ensayos clínicos, nos podemos encontrar con metanálisis de estudios observacionales, dosis-respuesta, evaluación de pruebas diagnósticas... Por lo tanto, el metanálisis es la parte estadística de cualquier revisión sistemática, en la que se presenten tamaños del efecto de una o unas mismas variables de resultado en estudios independientes.

Una vez finalizado el proceso de búsqueda de los estudios, es decir, después de haber realizado una búsqueda bibliográfica reproducible, en base a unos criterios de búsqueda determinados y una vez filtrados aquellos verdaderamente relevantes de acuerdo al tema de investigación (promotores cognitivos en esquizofrenia), debemos extraer los datos necesarios para realizar el metanálisis.

Los datos que extraen de los diferentes estudios y que posteriormente se

metanalizarán reciben el nombre de **tamaños del efecto**, magnitud que mide cuán beneficioso o perjudicial es el tratamiento comparando las mediciones obtenidas en el grupo que recibe el tratamiento, frente al grupo control. Dependiendo de la naturaleza del resultado que pretende medir el tratamiento, la escala del tamaño del efecto varía [HG<sup>+</sup>08]

Continuo	Discreto	Proporciones	Tasas	Supervivencia
MD	RR	OR proporcionales	RR	HR
SMD	RD			
	OR			
	NNT			

Cuadro 2.1: Diferentes estimadores del efecto en función de la variable de resultado en estudio.

Las abreviaturas que aparecen en el cuadro 2.1 son las siguientes:

- Continuo: **Mean Difference (MD)** (diferencia de medias); **Standardized Mean Difference (SMD)** (diferencia de medias estandarizada).
- Discreto: **Relative Risk (RR)** (riesgo relativo); **Risk Difference (RD)** (diferencia de riesgos); **Odds Ratio (OR)** (odds ratio); **Number Needed to Treat (NNT)** (número de pacientes que serán necesarios tratar).
- Proporciones: **Proportional Odds Ratio (OR)** (odds ratio proporcional).
- Tasas: **Relative Rate (RR)** (tasa relativa).
- Supervivencia: **Hazard Ratio (HR)** (cociente de riesgos instantáneos).

En este trabajo, como veremos más adelante, nos centraremos en los tamaños del efecto asociados a variables de resultado continuas o discretas. Una vez extraídos los datos para poder calcular el tamaño del efecto correspondiente, es necesario obtener su **desviación estándar (SD)**, mediante diferentes fórmulas bien descritas en la literatura. Finalmente, con estos datos podremos realizar el metanálisis tradicional (univariado).

### 2.2.2. Metanálisis univariado.

Este es el tipo de metanálisis más extendido y utilizado. Es válido para metanalizar los estimadores del tamaño del efecto de un único resultado. En función de las hipótesis que hagamos acerca de las fuentes de variabilidad, tenemos dos modalidades de metanálisis univariado, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios. Pero antes de explicar ambas técnicas, vamos a introducir la notación necesaria para la explicación:

- i)  $N$ : número de estudios.
- ii)  $\theta$ : tamaño del efecto real.
- iii)  $\hat{\theta}$ : estimador del tamaño del efecto global.
- iv)  $Var(\hat{\theta})$ : varianza del estimador global del efecto.
- v)  $\hat{\theta}_i$ : estimador del tamaño del efecto para el estudio  $i$ -ésimo  $i \in \{1, \dots, N\}$ .
- vi)  $Var(\hat{\theta}_i)$ : varianza asociada a  $\hat{\theta}_i$  con  $i \in \{1, \dots, N\}$ .
- vii)  $w_i$ : peso asociado al estudio  $i$ -ésimo con  $i \in \{1, \dots, N\}$ .
- viii)  $\tau$ : heterogeneidad entre estudios.

#### Metanálisis de efectos fijos.

Es un modelo de metanálisis más sencillo, ya que establece la hipótesis de que todos los tamaños del efectos son iguales, es decir:

$$\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_N = \theta \quad (2.1)$$

Por lo tanto el modelo que sigue el metanálisis es el siguiente

$$\hat{\theta}_i = \theta + \epsilon_i \quad (2.2)$$

Donde  $\forall i \in \{1, \dots, N\}$ ,  $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$  representa la única fuente de variabilidad, procedente del error aleatorio del propio modelo. Por lo tanto asumiendo que los tamaños del efecto siguen una distribución normal, aplicando 2.1 y 2.2 llegamos a la expresión marginal del modelo de efectos fijos unidimensional que es de la forma

$$\theta_i \sim N(\theta, \sigma^2) \quad (2.3)$$

La manera de realizar un metanálisis es la siguiente. A partir de los resultados obtenidos en los estudios, se construye el estimador del efecto en

cada uno de ellos,  $\hat{\theta}_i$ . Este parámetro es el estimador muestral del tamaño del efecto en el estudio  $i$ -ésimo,  $\theta_i$ . Posteriormente, a partir de todos los  $\hat{\theta}_i$  debemos construir el estimador del tamaño del efecto conjunto,  $\hat{\theta}$  y utilizando 2.3, proceder a hacer inferencia. En este modelo,  $\hat{\theta}$  se calcula de la siguiente manera:

$$\hat{\theta}_{FE} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^N w_i} \quad (2.4)$$

Para obtener el estimador del efecto conjunto más preciso posible es necesario encontrar los  $w_i$  que minimicen  $Var(\hat{\theta}_{FE})$ , como se puede ver en [SH94] es la inversa de la varianza de cada estudio:

$$w_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}, i \in \{1, \dots, N\} \quad (2.5)$$

A partir de 2.5, ya podemos calcular la varianza de  $\hat{\theta}$  dado por 2.4, tan necesaria para poder calcular contrastes de hipótesis y construir intervalos de confianza:

$$Var(\hat{\theta}_{FE}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N w_i} \quad (2.6)$$

Una vez calculados el estimador conjunto del efecto y su varianza asociada mediante 2.4 y 2.6 respectivamente, ya se tienen las herramientas necesarias para hacer inferencia respecto al posible valor real de  $\theta$ , como son los contrastes de hipótesis y el intervalo de confianza.

**Contraste de hipótesis.** La realización de un contraste de hipótesis consiste en decidir si nuestros datos tienen la suficiente evidencia como para rechazar, o no rechazar, que nuestro parámetro de interés sea igual o no, a un valor determinado. Dicho valor suele ser generalmente el que determina si  $\theta$  es o no es estadísticamente significativo, ya que generalmente se toma  $c$  como el valor que debe alcanzar el estimador si no hay efecto. En otras palabras, el valor de la hipótesis de que el tratamiento no tiene ningún efecto. Por lo tanto nos enfrentaríamos a un contraste de este estilo:

$$\begin{cases} H_0: \theta = c \\ H_a: \theta \neq c \end{cases} \quad (2.7)$$

Siendo el estadístico de prueba el siguiente:

$$T = \frac{(\hat{\theta}_{FE} - c)}{sd(\hat{\theta}_{FE})} \sim N(0, 1) \quad (2.8)$$

Que sigue una distribución normal estándar asumiendo que la hipótesis nula es cierta.

**Intervalo de confianza.** Como añadidura al contraste de hipótesis, se puede construir el intervalo de confianza para el parámetro que estamos estudiando. La información que aporta este intervalo es el rango de valores que incluirá a  $\theta$  con una determinada probabilidad fijada por el investigador. La fórmula que nos permite construirlo es la siguiente:

$$CI_{100(1-\alpha)\%} = \left( \hat{\theta}_{FE} - Z_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N w_i}}, \hat{\theta}_{FE} + Z_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N w_i}} \right) \quad (2.9)$$

### Metanálisis de efectos aleatorios.

La hipótesis de que todos los estudios están tratando de estimar el mismo tamaño del efecto explicada anteriormente es demasiado exigente. La razón es que asumir que todos los estudios publicados estiman el mismo tamaño del efecto, es decir que todos los estudios tienen las mismas características en cuanto a: aspectos sociodemográficos, tamaño de muestra, estado de la enfermedad, . . . Esto es sumamente complicado porque en la realidad los estudios, aunque traten el mismo tema, tienen diferencias lo suficientemente importantes como para no poder asumirlos iguales, lo que se traduce en estimaciones variables del tamaño del efecto. Estadísticamente esto se puede comprobar mediante el llamado test de heterogeneidad:

### Detección de heterogeneidad entre estudios.

$$\begin{cases} H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = c \\ H_a: \exists i \in \{1, \dots, N\} | \theta_i \neq \theta_j, j \in \{1, \dots, i-1, i+1, \dots, N\} \end{cases} \quad (2.10)$$

Cuyo estadístico de prueba es:

$$Q = \sum_{i=1}^N w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{FE})^2 \sim \chi_{N-1}^2 \quad (2.11)$$

Que sigue una distribución  $\chi^2$  cuyos grados de libertad son el número de estudios menos uno, siempre y cuando la hipótesis nula sea cierta.

En el momento en que al realizar este test, nos vemos obligados a rechazar  $H_0$ , tenemos otra fuente de variabilidad a tener en cuenta en el metanálisis. Esta nueva fuente de variabilidad se conoce por heterogeneidad y se denota con la letra griega  $\tau$ . El modelo de metanálisis que tiene en cuenta esta nueva variabilidad, recibe el nombre de metanálisis de efectos aleatorios y lo introduciremos nada más definir el estimador de  $\tau^2$ .

**Estimación de la heterogeneidad entre estudios.** Existen diversas maneras de estimar este parámetro, pero la más extendida, por no necesitar procedimientos iterativos, y que introduciremos de manera breve es la DerSimonian & Laird [DL86]. Según su método, la heterogeneidad entre estudios se estima de la siguiente manera:

$$\begin{cases} \hat{\tau}^2 = 0 & \text{si } Q \leq N - 1 \\ \hat{\tau}^2 = \frac{Q - (k - 1)}{U} & \text{si } Q > N - 1 \end{cases} \quad (2.12)$$

Donde  $Q$  es el estadístico de prueba del test de heterogeneidad descrito en 2.10 y  $U = \sum_{i=1}^N w_i - \frac{\sum_{i=1}^N w_i^2}{\sum_{i=1}^N w_i}$ .

**Método de efectos aleatorios de DerSimonian & Laird.** Llegados a este punto en el que hemos explicado el concepto de heterogeneidad entre estudios, su detección y su cuantificación, podemos pasar a exponer y desarrollar de una manera breve el modelo de efectos aleatorios. Como se asume que cada estudio trata de estimar un tamaño del efecto diferente, tenemos para cada uno de los estudios:

$$\hat{\theta}_i = \theta_i + \epsilon_i, i \in \{1, \dots, N\} \quad (2.13)$$

Donde  $\epsilon_i$  es el error de ajuste del modelo y se asume que cada  $\hat{\theta}_i$  sigue una distribución normal,  $\hat{\theta}_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2)$  para cada  $i$ . La modelización de la heterogeneidad entre estudios se basa en la suposición de que el conjunto de todos los  $\theta_i$  de los estudios conforman una muestra aleatoria de una población de tamaños del efecto cuya distribución es normal. Esta distribución normal es la siguiente:

$$\theta_i \sim N(\theta, \tau^2), i \in \{1, \dots, N\} \quad (2.14)$$

De esta manera, quedan reflejadas las dos fuentes de variación consideradas, que no son otras que el error sistemático de cualquier modelo y la heterogeneidad entre estudios. Se puede apreciar que son las varianzas de las distribuciones mencionadas en 2.13 y 2.14 respectivamente. Ya sólo nos queda construir el estimador del tamaño del efecto conjunto y su respectiva varianza. De acuerdo con [DL86], las variables necesarias para su construcción son:  $Q$ ,  $\hat{\theta}_i$  y  $w_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}$ . Mediante el método de los mínimos cuadrados, se obtienen las siguientes fórmulas:

$$\hat{\theta}_{RE} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i^* \cdot \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^N w_i^*} \quad (2.15)$$

$$w_i^* = \frac{1}{(w_i + \tau^2)} \quad (2.16)$$

Que son los estimadores del tamaño del efecto conjunto 2.15 y la estimación del peso de cada uno de los estudios incluidos en el metanálisis 2.16. Como el error estándar asintótico de  $\hat{\theta}$  es exactamente  $(\sum_{i=1}^N w_i^*)^{\frac{1}{2}}$  tenemos que distribución marginal de el estimador del tamaño del efecto conjunto es:

$$\hat{\theta}_{RE} \sim N(\theta, \sigma^2 + \tau^2) \quad (2.17)$$

**Contraste de hipótesis.** El procedimiento es exactamente el mismo que en el caso de efectos fijos, la única diferencia va a estar en que el estimador del tamaño del efecto conjunto y el valor de la desviación estándar serán diferentes, pero la composición del contraste es la misma que en 2.7.

**Intervalo de confianza.** Al igual que en el modelo de efectos aleatorios, lo único necesario para construir el intervalo es: el estimador del tamaño del efecto conjunto, su error estándar y el nivel de significación deseado (para calcular el valor de  $Z$ ). Con lo cual la fórmula es la misma que en 2.9.

### Diferencias entre el método de efectos fijos y el método de efectos aleatorios.

Las principales diferencias entre ambos modelos son las siguientes:

- i) **Desviación estándar:**  $\hat{\theta}_{RE} \geq \hat{\theta}_{FE}$
- ii) **Aplicabilidad:** El método de efectos aleatorios es el mas extendido en la literatura.
- iii) **Generalización de resultados:** El resultado de un metanálisis de efectos fijos, únicamente es extrapolable a estudios de características idénticas a los incluidos en el análisis. En cambio, el obtenido de un metanálisis de efectos aleatorios es generalizable a estudios que evalúen el mismo resultado de interés en poblaciones similares aunque no necesariamente iguales.

Por lo tanto debido a: **i)**, **ii)** y **iii)**, se deduce que el método de efectos aleatorios es: más conservador, tiene una mayor capacidad de aplicabilidad y permite una mayor generalización respectivamente. Finalmente decir que cuando no hay una presencia estadísticamente significativa de heterogeneidad,  $\tau^2 = 0$  y se deduce a partir de la fórmula de ponderación del método de efectos aleatorios, que ambos métodos coinciden.

### 2.2.3. Metanálisis multivariado.

#### Motivación

Muchas veces los investigadores que llevan a cabo un ensayo clínico aleatorizado tienen la oportunidad de poder medir distintas variables de resultado durante el estudio. Variables que muchas veces presentan una alta correlación entre ellas, lo que implica que no son independientes. Por esta razón no es difícil encontrarse durante la etapa de búsqueda de una revisión sistemática, con estudios con varios resultados de interés primario. En esta situación el responsable del metanálisis de la revisión sistemática debe encontrar la mejor técnica para analizar los datos ya que de este modo obtendrá los resultados más ajustados y en consecuencia, unas conclusiones más ajustadas a la información recogida. Precisamente por esta razón se han venido desarrollando diferentes técnicas de análisis que introduciremos brevemente y que debido a sus limitaciones se han ido sustituyendo por otras. De este modo nos pondremos en antecedentes para abordar el objetivo principal de esta tesis, la estimación más correcta de la correlación entre los resultados analizados.

#### Ventajas sobre el modelo univariado.

Una de las maneras más extendidas de enfrentarse a un metanálisis multivariado, es hacerlo desde una perspectiva univariada. Esto se debe a que estas técnicas están, debido al tiempo que llevan establecidas, más extendidas y además es la manera más fácil de metanalizar datos. Siguiendo la idea de que los efectos a medir rara vez son univariados [Eys94] los metanálisis que involucran múltiples efectos en los estudios deben de analizarse con todos los resultados simultáneamente. Está muy bien descrito en la literatura, que cualquier aproximación multivariada es mejor que la univariada tradicional. En el caso de analizar dos variables simultáneamente, Riley y colaboradores, demostraron algebraicamente que efectivamente, la aproximación bivariada es más exacta que la univariada [RAL<sup>+</sup>07]. Este fenómeno se generaliza de manera empírica al escenario con más de dos variables de resultado. Las principales ventajas del modelo multivariado son las siguientes:

**i) Hipótesis de partida más flexibles.** Cuando en un mismo estudio se recogen varias variables de resultado primario relacionadas, es prácticamente imposible asumir su independencia [NMG03][JRW11][RAL<sup>+</sup>07] con lo que analizarlas por separado no es la opción más adecuada.

**ii) Precisión de los resultados.** Al tener en cuenta la correlación existente entre las variables de resultado de los estudios, los estimadores del efecto

conjunto están más próximos a la realidad y además quedan descritas las relaciones existentes entre los diferentes estimadores [JRW11]. El fenómeno que permite esta mejoría en la calidad de los estimadores recibe el nombre de **borrow of strength** introducido por [HW96] y consiste en que al incluirse todos los resultados a la vez y al estar correlacionados (en mayor o menor medida), contribuyen a la estimación del resto de tamaños del efecto (en mayor o en menor medida)[NMG03][MS13]. Esta diferencia en la calidad de los estimadores se traduce en un error estándar menor [RAL<sup>+</sup>07][JRW11], además también se obtienen estimadores de la varianza entre estudios con un **Mean Square Error (MSE) menor** [JRW11]. Finalmente gracias a la intervención de la correlación en el modelo se pueden calcular regiones de confianza, generalización del intervalo de confianza, para el conjunto de estimadores [JRW11] cuya representación gráfica es perfectamente posible para metanálisis de dos y tres variables.

**iii) Simplicidad del modelo.** Posiblemente sea una de las mayores ventajas ya que el metanálisis multivariado, es capaz de estimar el tamaño del efecto conjunto de las variables de resultado en una sola etapa [JRW11] y de una manera mucho más sencilla que modelos anteriores basados en modelos mixtos [BAH96][BHAB<sup>+</sup>98]. Además, otra característica de su simplicidad es su flexibilidad en el sentido de que el modelo se puede adaptar con facilidad a multitud de escenarios [NMG03]. Por otra parte, sus resultados siguen siendo fiables aun con un tamaño de muestra reducido [NMG03] lo que no ocurre con la aproximación mediante modelos mixtos, ya que estos heredan los problemas de los modelos lineales generalizados con respecto a tamaños reducidos de muestra.

**iv) Potencial contra el sesgo de selección de resultados.** Es bien sabido que el sesgo de publicación es una de las mayores limitaciones a las que se enfrenta el metanálisis y es consecuencia de que no todos los estudios son publicados y por tanto el estimador obtenido no se ajuste a la realidad. Pero el modelo multivariante es sensible a este problema, ya que si no se han reportado determinados resultado por los motivos que sean, el resto de información contenida en las variables recogidas, ayuda a intentar llenar el hueco dejado por la no publicada [RAL<sup>+</sup>07].

**v) Aplicabilidad.** El modelo multivariado no impone restricciones en los resultados, es decir, que mientras estén relacionadas pueden ser de cualquier tipo y naturaleza. Por lo tanto, esta técnica puede aplicarse a multitud de diseños diferentes como: metanálisis de pruebas diagnósticas (sensibilidad

y especificidad) [JRW11], estudios observacionales [JRW11], ensayos clínicos controlados [JRW11][NMG03], estudios donde se comparan varios tratamientos teniendo en consecuencia varias ramas de tratamiento (metanálisis en red) [JRW11][NMG03] o estudios de medidas repetidas (mismo resultado medido en diferentes tiempos).

### Introducción del modelo.

Una vez introducidas la motivación y las ventajas del metanálisis multivariado frente a la aproximación univariada, el siguiente punto es el de introducir de manera formal el modelo de metanálisis multivariado. Pero al igual que cuando se definió el metanálisis univariado, vamos a exponer la notación que se empleará en el desarrollo del método.

- i)  $N$ : Número de estudios.
- ii)  $K$ : Número de variables de resultado.
- iii)  $\theta_{ij}, (i, j) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, K\}$  y  $\theta$  tamaño real del efecto de la variable  $j$ -ésima del  $i$ -ésimo estudio y el vector de tamaños reales del efecto.
- iv)  $\widehat{\theta}_{ij}, Var(\widehat{\theta}_{ij})$  y  $\widehat{\theta}_i$  el estimador del tamaño del efecto de la  $j$ -ésima variable del  $i$ -ésimo estudio, su correspondiente varianza y el vector de estimadores del efecto del  $i$ -ésimo estudio.
- iv)  $\rho_{lm}^n, (l, m) \in \{1, \dots, K\} \times \{1, \dots, K\}$  y  $\mathbf{S}_i$  con  $i \in \{1, \dots, N\}$  la correlación existente entre las variables  $l$ -ésima y  $m$ -ésima del  $n$ -ésimo estudio y la matriz de varianzas-covarianzas del  $i$ -ésimo estudio respectivamente.
- v)  $\tau_i$  y  $\mathbf{T}$  la heterogeneidad entre estudios asociada a la variable  $i$ -ésima y la matriz de heterogeneidades respectivamente.

Al igual que en el caso multivariado, existe un método de efectos fijos y un método de efectos aleatorios. De la misma manera que en el caso univariado se tiene un test de hipótesis para evaluar la presencia de heterogeneidad 2.11, existe una generalización para el caso multivariado en el que se trata de probar si existe heterogeneidad o no cuya hipótesis nula es  $H_0 : \mathbf{T} = \mathbf{0}$  pero es necesario conocer todas las matrices  $\mathbf{S}_i$ , lo cual sólo es posible cuando podemos recuperar los datos individuales, cosa muy poco probable [RDS08].

Por lo tanto este trabajo se va a centrar en el modelo de efectos aleatorios puesto que las diferencias entre éste y el de efectos fijos son todavía más

pronunciadas ya que si en el caso univariado la hipótesis de que todos los estudios median el mismo tamaño del efecto, asumirlo en un entorno de varias variables de resultado en cada estudio, es todavía más restrictivo y además en el supuesto de que no existiera heterogeneidad, ocurriría lo mismo que con el metaanálisis univariado, que ambos modelos coincidirían. El modelo está compuesto de dos partes, **inter-estudios** e **intra-estudios**.

### Parte inter-estudios.

Como se ha establecido antes, vamos a tener  $N$  estudios con  $K$  variables de resultado en cada uno de ellos, lo que hace que para cada estudio tengamos dos vectores de longitud  $K$ , uno que recogerá los verdaderos tamaños del efecto y otro que recogerá las estimaciones de los mismos.

Si bien cuando trabajamos con un único resultado asumimos una distribución normal  $\widehat{\theta}_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2)$ , ahora vamos a asumir que el vector  $\widehat{\theta}_i$  va a seguir una **distribución normal multivariante**, cuya media será el vector  $\theta$  y tendrá como matriz de varianzas covarianzas a  $\mathbf{S}_i$ . La fórmula que describe a esta parte del modelo es la siguiente:

$$\begin{pmatrix} \widehat{\theta}_{i1} \\ \widehat{\theta}_{i2} \\ \vdots \\ \widehat{\theta}_{ik} \end{pmatrix} \sim \text{NMV} \left( \begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \\ \vdots \\ \theta_{ik} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{1,i}^2 & \rho_{1,2}^i \sigma_{1,i} \sigma_{2,i} & \dots & \rho_{1,k}^i \sigma_{1,i} \sigma_{k,i} \\ \rho_{2,1}^i \sigma_{2,i} \sigma_{1,i} & \sigma_{2,i}^2 & \dots & \rho_{2,k}^i \sigma_{2,i} \sigma_{k,i} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{k,1}^i \sigma_k \sigma_1 & \rho_{k,2}^i \sigma_k \sigma_2 & \dots & \sigma_{k,i}^2 \end{pmatrix} \right) \quad (2.18)$$

Los elementos de la diagonal de  $\mathbf{S}_i$  son las varianzas de los diferentes estimadores del tamaño del efecto y se calculan de igual manera que en el caso univariado. Los elementos que no se estiman en el modelo anterior son los que se encuentran fuera de la diagonal, que son las covarianzas entre las diferentes variables de resultado del estudio  $i$ -ésimo.

Para estimarlos es necesario conocer tanto las desviaciones estándar (que siempre conocemos) de los estimadores como la correlación (que no siempre disponemos) existente entre las diferentes variables de resultado.

### Parte intra-estudios.

Siguiendo la idea de que es muy poco probable que todos los estudios midan el mismo efecto, ya que eso implicaría que las condiciones de todos los estudios incluidos fueran las mismas, en el escenario multivariado es de vital importancia permitir que los efectos varíen entre estudios sobre todo porque al haber más variables de resultado, todavía es más difícil que se cumplan las hipótesis del modelo de efectos fijos.

De este modo deberemos trasladar las ideas del modelo univariado al marco multivariado. La manera más fácil de hacerlo es entender que ya no vamos a trabajar con  $N$  estimadores sino con  $N$  vectores de estimadores de longitud  $K_i, i \in \{1, \dots, N\}$ . Al trabajar con vectores ya no podemos emplear distribuciones de probabilidad univariadas en nuestro modelo, lo que ya hemos hecho en el apartado anterior al definir 2.18.

Como en el metanálisis univariado de efectos aleatorios asumíamos que los efectos formaban una muestra aleatoria de una población de tamaños del efecto cuya distribución era normal, lo que vamos a asumir en el caso multivariado es lo mismo. Por lo tanto los vectores de tamaños del efecto formarán una muestra aleatoria de la población de todos los posibles vectores de efectos y para seguir con la generalización, la distribución que la regirá será una distribución normal multivariante.

Para terminar la construcción de esta parte del modelo necesitamos establecer el vector de medias y la matriz de varianzas-covarianzas de la distribución, las cuales serán  $\theta$  y  $\mathbf{T}$  respectivamente, generalizaciones del verdadero tamaño del efecto y de la heterogeneidad entre estudios definidos en 2.14. La fórmula que describe a la parte intra-estudios del metanálisis multivariado es la siguiente:

$$\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \\ \vdots \\ \theta_{ik} \end{pmatrix} \sim \text{NMV} \left( \begin{pmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \vdots \\ \theta_k \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \tau_1^2 & \kappa_{1,2}\tau_1\tau_2 & \dots & \kappa_{1,k}\tau_1\tau_k \\ \kappa_{2,1}\tau_2\tau_1 & \tau_2^2 & \dots & \kappa_{2,k}\tau_2\tau_k \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \kappa_{k,1}\tau_k\tau_1 & \kappa_{k,2}\tau_k\tau_2 & \dots & \tau_k^2 \end{pmatrix} \right) \quad (2.19)$$

### Modelo marginal.

Introducidas tanto la sección del modelo asociada a la parte inter-estudios como la que modela la parte intra-estudios, ya tenemos construido totalmente el modelo que describe el metanálisis multivariado de efectos aleatorios y podemos presentar el modelo marginal:

$$\widehat{\theta}_i \sim \mathbf{N}(\theta, \mathbf{S}_i + \mathbf{T}) \quad (2.20)$$

Donde los  $\widehat{\theta}_i$  se asumen independientes entre si al proceder de diferentes estudios. Los parámetros a estimar con la ayuda del modelo son  $\widehat{\theta}$  y los elementos de la matriz  $\mathbf{T}$ . El resto de los parámetros del modelo,  $\theta_{ij}, (i, j) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, K\}$  y los elementos de la matriz  $\mathbf{S}_i$  se asumen conocidos.

Es necesario destacar que aunque el conjunto de las matrices  $\mathbf{S}_i$  se asumen como conocidas en el modelo, esto es sólo desde el punto de vista teórico. En

la práctica como bien es sabido, la fórmula de la covarianza en términos de la correlación y las desviaciones estándar de las variables implicadas es:

$$Cov(X, Y) = Cor(X, Y) sd(X) sd(Y) \quad (2.21)$$

Si nos centramos en analizar los componentes que toman parte en esta fórmula, vemos que siempre vamos a conocer las desviaciones estándar de los tamaños del efecto, ya que en los estudios publicados al menos aparece la varianza de los estimadores. Pero la cosa cambia con las correlaciones entre los estimadores del efecto. En realidad, solo podemos acceder a ellas si aparecen explícitamente en las publicaciones o si somos capaces de acceder a los datos individuales, en cuyo caso podemos calcular su estimador muestral mediante:

$$r_{x,y} = \frac{\sum x_i y_i - n\bar{x} \cdot \bar{y}}{n s_x s_y} = \frac{n \sum x_i y_i - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \sqrt{n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}} \quad (2.22)$$

Desgraciadamente, encontrar en las publicaciones la correlación entre las diferentes variables de resultado en cada estudio es muy improbable. Si a esto se le suma que el modelo asume estos coeficientes de correlación como conocidos, hace que sea necesario estimarlos de algún modo para poder realizar el metanálisis multivariado.

De este modo al número de parámetros a estimar por parte del modelo, se añaden las correlaciones entre las variables de resultado dentro de cada estudio.

Al ser asumidas como conocidas las correlaciones por parte del modelo, éstas deben ser estimadas mediante técnicas ajenas al modelo ya que sin ellas no puede funcionar. De este modo la estimación de la correlación se convierte en un problema de importancia clave para el metanálisis multivariado ya que de su correcta estimación depende la fiabilidad de todo el modelo. Por este motivo se ha estudiado con mucho rigor cuál es el impacto de las correlaciones inter-estudios en el metanálisis multivariado.

### Estimación del modelo.

Una vez determinado el modelo, podemos estimar los parámetros del mismo de diferentes maneras según la técnica que queramos emplear. Las técnicas de estimación del modelo se pueden clasificar en tres grupos atendiendo a la naturaleza de las mismas:

- i) Técnicas iterativas.
- ii) Técnicas basadas en el método de los momentos.
- iii) Técnicas bayesianas.

**i) Técnicas iterativas:** Estos métodos se caracterizan por asumir que los parámetros siguen unas determinadas distribuciones de probabilidad y en que los estimadores proporcionados por los diferentes estudios puedan ser asumidos independientes entre si. Uniendo estas dos hipótesis, se puede construir la denominada **función de verosimilitud**. Esta función se define como:

$$f : \mathcal{X} \longrightarrow [0, \infty)$$

$$\theta \mapsto L(\theta) \equiv L(\theta|x_1, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^N f(x_i|\theta)$$

Donde  $\theta$  hace referencia a los parámetros a estimar del modelo que son el vector  $\theta$  y los elementos de la matriz  $\mathbf{T}$  de la fórmula 2.20 y  $x_1, \dots, x_n$  hace referencia a los parámetros conocidos para el modelo como son los estimadores del efecto, las desviaciones estándar y las correlaciones entre los resultados de cada uno de los estudios. La expresión  $f(x_i|\theta)$  tiene en cuenta la función de densidad de los parámetros a estimar del modelo y los valores observados de los estudios. Toma un valor positivo y cuanto mayor sea (para ello se fijan unos valores de  $\theta$ ), mayor será la similitud del modelo con la distribución de probabilidad deseada para los valores de los parámetros.

Gracias a que se consideran los estudios incluidos en el metanálisis observaciones independientes, podemos expresar la función de verosimilitud como un producto de las funciones de densidad asociadas a cada uno de estos estudios, que en nuestro son normales multivariantes.

$$L(\theta; x^n) = \prod_{i=1}^N \frac{1}{(2\pi^{n/2})|\mathbf{S}_i + \mathbf{T}|} e^{-\frac{(\hat{\theta}_i - \theta_i)' (\mathbf{S}_i + \mathbf{T})^{-1} (\hat{\theta}_i - \theta_i)}{2}} \quad (2.23)$$

Los valores de los estimadores de los parámetros del modelo que nos interesan son los que maximizan esta función, **estimadores de máxima verosimilitud**. Para poder maximizar la función, es necesario igualar las derivadas parciales de la misma con respecto a los parámetros, igualarlas a cero y posteriormente resolver el sistema de ecuaciones. Como la estructura de  $L(\theta; x^n)$  es muy complicada ya que es un producto, lo que se hace es calcular su logaritmo e igualar a cero las derivadas de  $\ln(L(\theta, x^n))$  ya que al ser el logaritmo neperiano un función monótona creciente no nos perturba el problema de maximización. Por lo tanto lo que hay que maximizar es:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln(L(\theta; x^n)) = 0 \quad (2.24)$$

$$\frac{\partial}{\partial (\mathbf{S}_i + \mathbf{T})} \ln(L(\theta; x^n)) = 0 \quad (2.25)$$

Cuando utilizamos estas ecuaciones para poder estimar los parámetros desconocidos del modelo (los efectos conjuntos de cada variable de resultado

y su matriz de varianzas-covarianzas), estamos empleando el **método de máxima verosimilitud (MLE)**. En esta situación necesitamos asegurarnos de que la matriz  $\mathbf{T}$  es semidefinida positiva, por lo que debemos incluir esta restricción al modelo. Cuando las dimensiones del modelo son muy altas, probablemente la mejor manera de realizar la estimación es aplicando el método de descomposición de Choleski. Para ello es necesario introducir  $\mathbf{T}$  como  $\mathbf{T} = \mathbf{L}\mathbf{L}^{\mathbf{T}}$  y posteriormente deshacer el cambio de variable para recuperar  $\mathbf{T}$  [JRW11].

En el caso particular en el que todos los estudios proporcionaran información acerca de los mismos resultados y además no hubiese valores perdidos, los estimadores de máxima verosimilitud proporcionados por [MS13] tendrían la siguiente forma:

$$\theta_{\text{MLE}} = \left( \sum_{i=1}^N (\hat{\mathbf{T}} + \mathbf{S}_i)^{-1} \sum_{i=1}^N (\hat{\mathbf{T}} + \mathbf{S}_i) \right)^{-1} \hat{\theta} \quad (2.26)$$

Que están distribuidos según una distribución normal multivariante con matriz de varianzas-covarianzas:

$$\left( \sum_{i=1}^N (\hat{\mathbf{T}} + \mathbf{S}_i)^{-1} \right)^{-1} \quad (2.27)$$

Para poder resolver tanto las ecuaciones 2.24 y 2.25, como la ecuación 2.26 se necesita emplear una técnica iterativa ya que la única manera de poder resolverlas y llegar a los valores concretos de los estimadores, es numérica. Existen diferentes métodos numéricos para poder resolverlas como por ejemplo: algoritmo EM, Newton-Raphson o el método de Fisher entre otros.

Además del método que se acaba de describir, existe otro método basado en la función de verosimilitud llamado **método de máxima verosimilitud restringida (RMLE)**. En este método la función que se va a maximizar sólo involucra a los componentes de la varianza y no a la media como pasa en 2.23. Esta técnica ayuda a contrarrestar la subestimación cometida por MLE de los elementos de la matriz  $\mathbf{T}$  [JRW11]. Al igual que en el método MLE, se va a maximizar el logaritmo neperiano de la función y se va a incluir la restricción de que la matriz de  $\mathbf{T}$  sea semidefinida positiva. Por lo tanto, la expresión a maximizar será:

$$\lambda_{\text{REML}} = \frac{-1}{2} \sum_{i=1}^N \log |\mathbf{S}_i + \mathbf{T}| - \frac{1}{2} \log \left| \sum_{i=1}^N (\mathbf{S}_i + \mathbf{T})^{-1} \right| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\hat{\theta}_i - \theta_i)' (\mathbf{S}_i + \mathbf{T})^{-1} (\hat{\theta}_i - \theta_i) \quad (2.28)$$

Aunque sólo aparece la matriz  $\mathbf{T}$  en la ecuación, vemos que es necesario conocer las estimaciones  $\hat{\theta}_i$  y para ello necesitamos de alguna herramienta distinta a 2.28. Lo que se propone tanto en [JRW11] como en [MS13] es utilizar la ecuación 2.26. En 2.26 también aparece  $\mathbf{T}$ , por lo que se entra en un proceso iterativo en el que para obtener los estimadores en una iteración determinada, utilizamos los obtenidos en la iteración inmediatamente anterior.

Las técnicas iterativas que se acaban de explicar tienen una serie de ventajas e inconvenientes, que según sean las condiciones que tengamos, pueden perjudicar más que beneficiar la calidad de los estimadores de los parámetros. La principal ventaja es que al ser técnicas que asumen distribuciones de probabilidad, nos van a proporcionar estimadores con muy buenas propiedades:

- **Consistencia:** A mayor tamaño muestral, mayor similitud entre las distribuciones del estimador y la del parámetro a estimar. Es decir, el valor del estimador se acerca al verdadero valor del parámetro a medida que se aumenta el número de observaciones.
- **Eficiencia:** Un estimador es más eficiente que otro cuando la varianza del primero no es superior a la del segundo.
- **Invarianza:** El estimador es invariante respecto a cualquier transformación lineal. Es decir, sea  $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  una transformación lineal y  $\hat{\theta}$  un estimador de máxima verosimilitud, entonces  $\hat{\alpha} = g(\hat{\theta})$  también es estimador de máxima verosimilitud.

Por otra parte es necesario conocer sus inconvenientes ya que si no los tenemos en cuenta, podríamos obtener estimadores de mala calidad y al final extraeríamos conclusiones que no se ajustarían a la realidad.

- **Constricción distribucional:** Si los datos que vamos a utilizar en el proceso de estimación no siguen las distribuciones en las que se basa dicho proceso, los estimadores obtenidos no tienen porque asemejarse al verdadero valor de los parámetros.
- **Información disponible:** Si el número de observaciones es reducido, el método no proporcionará estimadores de calidad. Es consecuencia de la anterior ya que no se puede asumir que un número reducido de observaciones sigan una determinada distribución de probabilidad.
- **Tiempo computacional:** A medida que el número de parámetros aumenta, el esfuerzo computacional también aumenta, llegando incluso a imposibilitar la estimación de los parámetros.

ii) **Técnicas basadas en el método de los momentos:** Este método está basado en el método de DerSimonian & Laird desarrollado para el metanálisis univariado [DL86].

Para entender mejor el método de los momentos en el metanálisis multivariado, es necesario comenzar describiendo brevemente la técnica para el caso univariante ya que es una generalización de esta última. En su publicación, DerSimonian & Laird utilizan el test Q de heterogeneidad 2.10 para calcular el estimador de  $\tau$ . Una vez conocido el estadístico de prueba para dicho test tras utilizar la fórmula 2.11, el valor de  $\hat{\tau}$  queda determinado por 2.12.

La adaptación de este método al caso multivariante, se basa en la generalización del test Q de heterogeneidad. Por lo tanto, ahora no se va a tener un escalar al que llamaremos  $Q$ , con lo que se va a trabajar es con una matriz  $\mathbf{Q}$  cuyos elementos serán el test 2.10 para cada pareja de variables de resultado. Como asumimos que tenemos  $K$  de ellas,  $\mathbf{Q} \in \mathcal{M}_K(\mathbb{R})$ :

$$\mathbf{Q} = \begin{pmatrix} Q_{11} & Q_{12} & \cdots & Q_{1k} \\ Q_{21} & Q_{22} & \cdots & Q_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Q_{k1} & Q_{k2} & \cdots & Q_{kk} \end{pmatrix} \quad (2.29)$$

Donde los elementos se calculan de dos maneras diferentes según sea su posición en la matriz. Los elementos de la diagonal principal, coinciden con la fórmula 2.11, mientras que la fórmula necesaria para calcular los elementos de fuera de esta diagonal, necesitarán de las desviaciones estándar de las variables de resultado correspondientes. Por lo tanto:

$$Q_{jj} = \sum_{i \in N_{jj}} \frac{(\widehat{\theta}_{ij} - \overline{\theta}_j)^2}{\sigma_{jj}^2}; j \in \{1, \dots, K\} \quad (2.30)$$

$$Q_{jj'} = \sum_{i \in N_{jj'}} \frac{(\widehat{\theta}_{ij} - \overline{\theta}_{jj'})((\widehat{\theta}_{ij'} - \overline{\theta}_{j'j}))}{\sigma_{ij}\sigma_{ij'}}; j \neq j', (j, j') \in \{1, \dots, K\}^2 \quad (2.31)$$

Donde  $N_{jj}$ ,  $\widehat{\theta}_{ij}$ ,  $\overline{\theta}_j$ ,  $\sigma_{jj}^2$  en la ecuación 2.30 hacen referencia a los estudios que contienen información de  $\theta_j$ , el estimador del efecto del j-ésima variable de resultado en el estudio j, la media del j-ésimo resultado y su varianza respectivamente. De la misma forma, en 2.31, tenemos que  $N_{jj'}$ ,  $\widehat{\theta}_{ij}$ ,  $\widehat{\theta}_{ij'}$ ,  $\overline{\theta}_{jj'}$ ,  $\overline{\theta}_{j'j}$ ,  $\sigma_{ij}$ ,  $\sigma_{ij'}$  hacen referencia al número de estudios que contienen información acerca los resultados j y j'-ésimo, los estimadores de

estos resultados para cada uno de los estudios donde aparecen, las medias de los mismos y sus desviaciones estándar.

Una vez conocidos todos los elementos de  $\mathbf{Q}$ , ya tenemos la matriz completamente definida y ya podemos estimar  $\mathbf{T}$ . Para poder hacerlo es necesario igualar los elementos de  $\mathbf{Q}$  a una nueva matriz  $\mathbf{E}$  donde el elemento  $E_{ij}$  corresponde a la esperanza del elemento  $Q_{ij}$ . Los elementos de la diagonal de  $\mathbf{E}$  dependen de  $\sigma_{ij}$  y  $\tau_i$ , mientras que los de fuera de la misma lo hacen de  $\sigma_{ij}$ ,  $\sigma_{ij'}$ ,  $\tau_j$ ,  $\tau_{j'}$  y  $\kappa_{jj'}$ .

Al hacer  $\mathbf{Q} = \mathbf{E}$  se obtienen mediante la resolución de las ecuaciones correspondientes, los valores que nos permitirán establecer  $\hat{\mathbf{T}}$  y por fin tener completamente definido el modelo del metanálisis multivariado. Para conocer al detalle esta técnica en el caso bivariado basta con acceder a [JWT10], mientras que en [MS13] se desarrolla la generalización a más de dos variables de resultado.

Nuevamente, al igual que en la estimación por MLE y REML, la matriz  $\mathbf{T}$  que se obtiene no tiene porqué ser semidefinida positiva y por tanto sus elementos no tienen porqué tomar valores dentro del rango de posibles valores. Para ello, es necesario expresar  $\mathbf{T}$  en términos de su descomposición espectral y forzar a los valores propios negativos a tener valor 0 [JWT10].

Al igual que MLE y RMLE, el método de los momentos o extensión multivariante de DerSimonian & Laird, también tiene sus ventajas e inconvenientes que vamos a recoger a continuación. A favor hay que decir que:

- **Tiempo computacional:** Al no emplear procesos iterativos ni de maximización, los estimadores se obtienen inmediatamente necesitando muy poco tiempo de computación. Esta ventaja es especialmente interesante en metanálisis con un número elevado de variables de resultado.
- **Calidad:** En diferentes estudios de simulación se ha visto como la estimación mediante este método es muy similar a la obtenida mediante MLE Y RMLE [JRW11].
- **Hipótesis previas:** Esta técnica no requiere asumir normalidad en los datos, de hecho no se requiere que sigan ninguna distribución de probabilidad.

Una de las mayores desventajas es que el método utilizado mayoritariamente para estimar  $\mathbf{T}$  es el de REML ya que como se ha mencionado anteriormente, estima mejor esta matriz. Aún así, como tanto MLE o REML son métodos iterativos que necesitan unas soluciones iniciales para comenzar el proceso, la estimación obtenida de éste último se podría utilizar como solución inicial de cualquiera de los dos métodos iterativos.

Una vez estimados todos los parámetros del modelo, vamos a tener dos matrices que van a albergar los estimadores globales del efecto y la matriz de varianzas-covarianzas asociadas a los mismos. La forma en la que se combinan los estimadores y las varianzas y covarianzas de los mismos de los diferentes estudios es la siguiente:

$$\hat{\theta} = \left( \sum_{i=1}^N (\mathbf{S}_i + \hat{\mathbf{T}})^{-1} \right)^{-1} \left( \sum_{i=1}^N (\mathbf{S}_i + \hat{\mathbf{T}})^{-1} \hat{\theta}_i \right) \quad (2.32)$$

$$\mathbf{C} = \text{Var}(\hat{\theta}) = \left( \sum_{i=1}^N (\mathbf{S}_i + \mathbf{T})^{-1} \right)^{-1} \quad (2.33)$$

**iii) Técnicas bayesianas:** Las ideas bajo las que se sustenta la estadística bayesiana son diferentes que las que hay debajo de la estadística frecuentista. La principal diferencia está en el tratamiento de los parámetros a estimar ya que la rama bayesiana los trata como variables aleatorias que seguirán una determinada distribución de probabilidad.

Este tipo de análisis usa explícitamente distribuciones de probabilidad para cuantificar la incertidumbre existente a la hora de poder hacer inferencia basada en el análisis de los datos de los que disponemos.

La gran ventaja que nos ofrece la estadística bayesiana es la posibilidad de incorporar al modelo información externa a través de una distribución de probabilidad, lo que puede ser de mucha utilidad ya que podemos disponer de más información que la recogida en nuestros datos. Por tanto, a la hora de realizar los análisis bayesianos, tenemos que ser capaces de integrar la información adicional mediante la **distribución a priori** y la propia de los datos mediante la **distribución de verosimilitud**. Utilizando el teorema de Bayes:

$$f(\theta|\text{datos}) = \frac{f(\text{datos}|\theta)f(\theta)}{f(\text{datos})} \quad (2.34)$$

En esta expresión  $f(\theta|\text{datos})$  recibe el nombre de **distribución a posteriori** y es la que se utilizará para hacer la inferencia relacionada con el parámetro de interés  $\theta$  y es proporcional al producto de las distribuciones a priori y de verosimilitud. El caso continuo podemos expresar la  $f(\text{datos})$  como  $f(\text{datos}) = \int_{\theta} f(\text{datos}|\theta)f(\theta)d\theta$ , que es una constante normalizadora que permite a la distribución a posteriori ser una distribución propia. Es decir:

$$f(\theta|\text{datos}) \propto f(\text{datos}|\theta)f(\theta) \quad (2.35)$$

De 2.35 se sigue que es primordial establecer de manera correcta las dos distribuciones para obtener una distribución a posteriori creíble. La distribución de verosimilitud es directa, ya que al establecer el modelo estadístico ésta

queda determinada (en nuestro caso una distribución normal multivariante, aunque no tiene porqué ser la única).

La libertad del modelo bayesiano reside en la elección de la distribución a priori de los parámetros. Puesto que es la encargada de incorporar la información externa en el modelo, puede ser **no informativa** o **informativa**. La primera de ellas se caracteriza por ser plana en el sentido de que dentro del rango de valores que puede tener el parámetro, ninguno de ellos tiene una especial prevalencia sobre los demás. Como ejemplo puede ser una distribución uniforme o incluso una distribución normal con una varianza muy grande. Por contra, una distribución a priori informativa, hace exactamente lo contrario. Con lo cual la influencia que tenga la distribución a priori dependerá de qué tipo de distribución sea. Si es no informativa, la función de verosimilitud tendrá mayor influencia y en cambio si es informativa si tendrá influencia y dependiendo de cómo sea su carácter será mayor o menor que la propia función de verosimilitud.

Para poder ver cómo establecer las distribuciones a priori de los parámetros del metanálisis multivariado de efectos aleatorios, la mejor manera es separar el modelo determinado por 2.20, de la siguiente manera:

$$\hat{\theta}_i \sim \text{NMV}(\theta, \mathbf{S}_i) \quad (2.36)$$

$$\theta \sim \text{NMV}(0, \mathbf{T}) \quad (2.37)$$

En la ecuación 2.36, los parámetros del modelo que tenemos que estimar son los que componen el vector de medias de la distribución. Los parámetros de las matrices  $\mathbf{S}_i$  son las diferentes varianzas y covarianzas. Las correlaciones entre las variables de resultado dentro de cada estudio rara vez están disponibles o se pueden calcular, por lo que se pueden asumir conocidas (siguiendo la definición del modelo) o se puede estimar una distribución a priori para ellas como por ejemplo una distribución  $U[-1, 1]$  o más sofisticadas [BTS<sup>+</sup>13]. En cambio para  $\theta$  una buena distribución a priori no informativa podría ser una  $\text{NVM}(0, 1000I_K)$  siendo  $I_K$  la matriz identidad de orden  $K$  [WH13a].

La ecuación 2.37 se encarga de modelar los efectos aleatorios. En este caso, los parámetros que tenemos que estimar son todos los que componen la matriz  $\mathbf{T}$ . Por lo que debemos establecer una distribución a priori para ellos. Al igual que en las técnicas anteriores, tenemos que asegurarnos que la matriz  $\mathbf{T}$  sea semidefinida positiva [NMG03] [JRW11] [WH13b] [MS13].

En la literatura vienen recogidas diferentes maneras de poder estimar la matriz respetando la restricción. Las publicaciones [NMG03] [JRW11] [WH13b] [MS13] coinciden en que como punto de partida, se puede utilizar como prior **la distribución inversa de Wishart**,  $\mathbf{W}(V, k)$ .

Esta distribución tiene una serie de ventajas que favorecen su utilización:

- Es una distribución de probabilidad definida sobre el conjunto de matrices definidas positivas.
- Tiene dos parámetros:  $V$  una matriz semidefinida positiva y  $k$  que determina la dispersión de la distribución.
- Para los modelos normales multivariados,  $\mathbf{W}(V, k)$  es una distribución conjugada para la matriz  $\mathbf{T}$ .
- Toda matriz que sigue esta distribución es simétrica.
- Es la generalización de la distribución gamma inversa.

Los motivos por los que las propiedades de esta distribución son tan beneficiosas son: La primera de ellas se ajusta a la restricción de  $\mathbf{T}$ , que sea conjugada de la  $\mathbf{NMV}$  hace que la dificultad de cálculo de la distribución posterior sea mínima [WH13b] y que las matrices que siguen esta distribución sean simétricas, lo que se ajusta perfectamente a la naturaleza de las matrices de correlaciones. Aunque también tiene algunas limitaciones: tiene mucha influencia en el análisis, a mayor número de variables de resultado mayor número de elementos a estimar y no ajusta bien la estimación cuando la heterogeneidad es próxima a cero [WH13b][MS13].

El proceso de estimación de la matriz  $\mathbf{T}$  se puede enfocar de dos maneras en cuanto a su estructura [WH13b][MS13]. La primera de ellas consiste en no asumir estructura alguna por lo que los elementos de la matriz pueden ser diferentes entre sí. En cambio cuando el número de variables de resultado es muy grande, tenemos que estimar muchos más parámetros (sobre todo correlaciones) y puede llegar a no ser factible. Para intentar solventar este problema se han desarrollado técnicas de descomposición de la matriz  $\mathbf{T}$  como alternativa:

- **Descomposición en términos de la correlación y las desviaciones estándar:** Se descompone  $\mathbf{T} = V^{\frac{1}{2}} R V^{\frac{1}{2}}$ , donde  $V$  es una matriz diagonal de desviaciones estándar y  $R$  es una matriz de correlaciones. Basta con asignar una distribución a cada elemento.
- **Descomposición de Cholesky:** Como  $R$  es simétrica, se puede descomponer como  $R = L^T L$  y establecer diferentes distribuciones uniformes para que los elementos de  $R$  estén en  $[-1, 1]$  y la distribución a priori sea no informativa.

- **Descomposición esférica:** Se trata de expresar los elementos de  $L$  como productos de senos y cosenos. Es necesario asignar distribuciones no informativas a los elementos de  $L$  que serán  $U(0, \pi)$  para que la matriz  $R$  tenga todos sus elementos dentro de  $[-1, 1]$ .

La segunda manera de estimar  $\mathbf{T}$  es asumir que existe una cierta estructura en la propia matriz, la mayor ventaja que esto supone es que el número de elementos que tendremos que determinar será inferior a cambio de perder flexibilidad. El trabajo [WH13b] aporta diferentes formas de poder establecer estas estructuras:

- **Varianzas inter-estudios homogéneas:** Se trata de asumir que varios elementos de la diagonal de  $\mathbf{T}$  son iguales, con lo cual, con un misma distribución a priori controlaríamos varios elementos de la matriz.
- **Correlaciones inter-estudios homogéneas:** Se trata de establecer que las correlaciones entre estudios de determinadas variables de resultado son iguales, es decir, asumir que diferentes  $k_{i,j}$  son iguales. De este modo con una única distribución a priori, controlaríamos diferentes parámetros.
- **Correlaciones inter-estudios en la misma dirección:** Se puede asumir que o bien todas las variables de estudio están directamente relacionadas o bien lo están de manera inversa. De esta manera se reduce el intervalo de valores para ellas y por lo tanto una distribución a priori no informativa para las mismas podría ser  $U[-1, 0)$  o  $U(-1, 0]$ .

También es posible estimar  $\mathbf{T}$  siguiendo la idea de [BTS<sup>+</sup>13]. Bajo esta idea, lo que se hace es parametrizar la parte del modelo determinada por 2.37 como un producto de distribuciones univariantes condicionadas entre si. De este modo se pueden establecer las distribuciones a priori como si estuviéramos en un escenario univariado, con lo que puede ser más fácil introducir distribuciones que sean informativas.

Finalmente, cuando se tienen todas las distribuciones a priori de los diferentes parámetros del modelo, mediante procesos MCMC, podemos calcular numéricamente la distribución a posteriori del modelo y poder saber las medias, medianas... de los diferentes parámetros ya que como se mencionaba al principio, la estadística bayesiana trata a los parámetros del modelo como variables aleatorias. Además, con esta misma distribución a posteriori, se pueden predecir los valores de los parámetros para estudios que no han sido incluidos en el modelo.

### Método a seguir en este trabajo.

En este trabajo de investigación, hemos utilizado el software R [RC15] y la librería *mvmeta* [GAK12] para realizar el metanálisis multivariado.

En cuanto a la manera de estimar los parámetros del modelo, empleamos el **método de máxima verosimilitud**, el **método de máxima verosimilitud restringida (REML)** y el **método de los momentos**, la generalización del método de DerSimonian & Laird [DL86]. Ya que podría haber diferencias entre los resultados obtenidos con dichas técnicas debido al número de estudios incluidos en el metanálisis.

El método de descomposición de la matriz de varianzas-covarianzas para cada uno de los estudios que se ha seleccionado es el primero de los tres explicados con anterioridad. En otras palabras, descompondremos las matrices en función de las desviaciones estándar de los estimadores del tamaño del efecto de cada variable de resultado y su matriz de correlación.

Por otra parte asumiremos que esta matriz será desestructurada, permitiendo así que cada coeficiente de correlación no esté relacionado con ninguno de los demás. En otras palabras, no asumiremos un tipo de relación entre las variables que suponga imponer un patrón determinado en esta matriz, pudiendo ser en consecuencia demasiado restrictivos. Pero eso sí, siguiendo con la hipótesis que asume que los dominios cognitivos están correlacionados, asumiremos que la matriz de correlación estará en la misma dirección, es decir, asumiremos sin establecer ningún patrón adicional que los elementos de la matriz estarán en el intervalo  $(0, 1]$ .

#### 2.2.4. Correlación intra-estudios.

Retomando de nuevo el tema de la extracción de datos de cada uno de los estudios seleccionados para realizar un metanálisis multivariado, debemos recordar que tenemos información de dos tipos. Por una parte tenemos los estimadores del efecto con sus varianzas y por otra parte las correlaciones entre las variables de resultado en cada estudio.

En cuanto a las dos primeras no existe ningún problema para obtenerlas a partir del estudio correspondiente, con lo que se está en la misma situación que en el caso univariante. El problema se tiene al comenzar a trabajar con las correlaciones. Cuando el investigador trata de extraerlas de las publicaciones, se encuentra con que rara vez aparecen o se pueden calcular a partir de la información reportada. Realmente los dos únicos escenarios en los que se pueden extraer son los siguientes: que aparezcan explícitamente o que el estudio esté basado en datos individuales a los que tengamos acceso y utilizar la definición 2.22.

Debido a esto, el investigador puede llegar a pensar que si no aparecen será porque no tienen tanta importancia a la hora del análisis. Esto es completamente falso. La importancia de la correlación intra-estudios es incluso mayor que la de los estimadores del efecto y sus varianzas. Estas correlaciones al medir la magnitud de la relación entre las variables de resultado, ayudan en el proceso de estimación de los estimadores de efecto conjuntos. A través del fenómeno llamado “**borrow of strength**”, las correlaciones son capaces de permitir una mayor precisión en la estimación, incluso en presencia de valores perdidos [HW96]. Esta mayor precisión se traduce en unas estimaciones de mayor calidad [NMG03][MS13][RAL<sup>+</sup>07][JRW11], que la de los estimadores conjuntos obtenidos mediante la técnica univariante.

Además de la importancia, otro punto a tener en cuenta es el número de correlaciones que vamos a tener. Asumiendo  $K$  variables de resultado por estudio, tenemos  $\frac{K(K+1)}{2}$  elementos si asumimos que la correlación entre los resultados es la misma para todos los estudios o  $N(\frac{K(K+1)}{2})$  si las asumimos diferentes entre ellos. Por lo tanto se ve que es una cantidad nada despreciable de parámetros para ignorarlos o estimar su valor de cualquier manera.

Para profundizar más en la importancia de las correlaciones, conviene ver cómo se trata en la literatura. Principalmente existen dos puntos de vista, el primero es ver cuál es el impacto de la mala o nula estimación de estas correlaciones [IPJH08][Ril09]. El segundo punto de vista de las publicaciones es el de introducir métodos para poder estimar las correlaciones a partir de fórmulas [WH13b] o mediante modelos [RAS<sup>+</sup>07][RTA08] desarrollados en el campo bivariado.

En [IPJH08][Ril09] a través de diferentes simulaciones tratan de estimar el impacto de la correlación intra-estudios según sea su magnitud en relación con la correlación entre los diferentes estudios. En ambas publicaciones se llegan a similares conclusiones. Cuanto mayor es la correlación intra en relación a la entre estudios, mayor es la penalización en la estimación de la matriz de varianzas-covarianzas conjunta  $\mathbf{C}$  de 2.33. El motivo de que esto sea así está en que  $\mathbf{V}_i = \mathbf{S}_i + \mathbf{T} \rightarrow \mathbf{S}_i$  mientras que en caso contrario las matrices  $\mathbf{S}_i$  apenas tienen importancia.

En este segundo supuesto es donde ambas publicaciones difieren ya que [IPJH08] sugiere que se podrían ignorar las  $\mathbf{S}_i$ , mientras que [Ril09] reporta que aunque su influencia no es tan marcada, sería implausible asumir que todas las variables de resultado fuesen independientes. Riley en [Ril09] a su vez, propone varias maneras de poder estimar estas correlaciones, varias ya han sido mencionadas anteriormente (acceder a los datos individuales o acotar los posibles valores mediante datos externos), pero también indica que un análisis de sensibilidad a lo largo de todo el espacio de posibles valores para

las correlaciones, podría ser empleado para ver la magnitud de las mismas.

Siguiendo las publicaciones que trataban este tema desde la otra perspectiva, vemos como [WH13b] a través del **método delta** [Cox05] construye una serie de fórmulas a partir de las que tras establecer un valor para  $\rho$  entre  $[0, 1]$  permite calcular una estimación de la correlación entre dos variables cualesquiera. Las fórmulas abarcan todas las posibles parejas de variables de entre todas las clases posibles ( $MD$ ,  $SMD$ ,  $\log(OR)$ ,  $\log(RR)$  y  $RD$ ). En [Ril09] en cambio se propone un modelo de metanálisis en el que las correlaciones intra e inter-estudios se eliminan del modelo y se sustituyen por un único coeficiente de correlación  $\rho$ . De modo que el modelo marginal sería de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} \widehat{\theta}_{i1} \\ \widehat{\theta}_{i2} \\ \vdots \\ \widehat{\theta}_{ik} \end{pmatrix} \sim \text{NMV} \left( \begin{pmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \vdots \\ \theta_k \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{1,i}^2 + \tau_1^2 & \dots & \rho\sqrt{(\tau_1^2 + \sigma_{1,i}^2)(\tau_k^2 + \sigma_{k,i}^2)} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \rho\sqrt{(\tau_1^2 + \sigma_{1,i}^2)(\tau_k^2 + \sigma_{k,i}^2)} & \ddots & \sigma_{k,i}^2 + \tau_k^2 \end{pmatrix} \right) \quad (2.38)$$

En la publicación se compara este modelo, en el escenario bivariado, frente al modelo multivariante de efectos aleatorios y a dos metanálisis univariados (uno para cada variable de resultado) y ve como en ciertas condiciones, el método que se propone en el artículo es mejor que los otros dos.

Este trabajo de investigación va a tratar el problema de la correlación intra-estudios desde otro punto de vista. Como se ha mencionado anteriormente, es muy improbable que se tenga acceso a las correlaciones, por lo tanto a la hora de realizar el metanálisis multivariado podemos perfectamente asumirlas como valores perdidos. Asumiéndolas de esta manera se nos abre la posibilidad de incorporar la metodología de análisis de datos perdidos, en concreto la imputación múltiple, al campo del metanálisis multivariado. Además puede ser doblemente aprovechada ya que aparte de tener las correlaciones entre los resultados dentro del estudio como valores perdidos, es perfectamente posible recoger estudios que no tengan observaciones para cada variable de resultado, bien porque no sea objeto de estudio o bien porque no haya sido reportado. De este modo al estimar también esos valores, estamos añadiendo información al metanálisis que de otra manera no se podría.

### 2.2.5. Valores perdidos y su tratamiento mediante imputación múltiple (MI).

#### Valores perdidos.

Se podría definir un valor perdido como una observación no existente de una determinada variable. Fue D.R. Rubin en [Rub76] quien clasificó a los valores perdidos en tres categorías y quien determinó los conceptos de mecanismo de los valores perdidos y modelo de valores perdidos. Los tres tipos de valores perdidos están determinados por la relación (probabilidad) que existe entre ellos, los valores que puedan llegar a tomar y los valores observados. El **mecanismo de valores perdidos** es el proceso que determina esta relación y el **modelo de valores perdidos** se encarga de ajustar el mecanismo de los valores perdidos.

- **Missing Completely at Random (MCAR):** Cuando la probabilidad de que una observación sea valor perdido no depende de los valores observados ni de los no observados, formalmente:  $f(R = 0|Y_{obs}, Y_{mis}, \psi) = f(\psi)$ .
- **Missing at Random (MAR):** Cuando la probabilidad de que una observación sea perdida sólo depende de los valores observados. En términos matemáticos:  $f(R = 0|Y_{obs}, Y_{mis}, \psi) = f(R = 0|Y_{obs}, \psi)$ .
- **Missing Not at Random (MNAR):** Cuando la probabilidad de que una observación sea perdida depende de su "propio valor". Es decir, la fórmula anterior no se puede simplificar.

Siendo  $R$  una variable indicador que cuando  $R = 0$  significa que la observación correspondiente está perdida y cuando  $R = 1$ , la observación está presente. Por otro lado  $Y_{obs}$  e  $Y_{mis}$  representan a los datos observados y a los datos perdidos respectivamente, mientras que  $\psi$  hace referencia a la distribución del mecanismo de los valores perdidos [LR14].

Según esta clasificación, nos encontraríamos en la primera categoría ya que las correlaciones no reportadas en los artículos incluidos no aparecen por el sencillo motivo de que los autores no creen que sea necesaria su publicación. Este motivo nos hace rechazar de plano la idea de que sean MNAR. Si estuviéramos en el segundo de los casos, MAR, lo que ocurriría sería que en función de los tamaños del efecto de las parejas de variables, se reportaría o no la correlación entre ambas. Esto no tendría sentido ya que iría en contra de una de las ventajas más importantes del metanálisis multivariado.

Debido a que nuestros valores perdidos son MCAR, también lo son MAR y atendiendo a la publicación de J. Schafer [SO98] nuestro mecanismo de

valores perdidos es **ignorable**. El concepto de **ignorabilidad** para un mecanismo de valores perdidos fue introducido por Rubin en [Rub08]. Juega un papel muy importante a la hora de poder construir el modelo a partir del cual se generarán las imputaciones múltiples. La importancia reside en que cuando un mecanismo se considera ignorarle, no es necesario estimar los parámetros que determinan la distribución de los valores perdidos. Es decir, utilizando la notación empleada al definir los tipos de valores perdidos:

$$P(Y_{mis}|Y_{obs}, R) = P(Y_{mis}|Y_{obs}) \implies P(Y|Y_{obs}, R = 1) = P(Y|Y_{obs}, R = 0) \quad (2.39)$$

Esto se traduce en que la distribución de los datos de la variable  $Y$  es la misma tanto en para las observaciones observadas como para las observaciones perdidas. De este modo podremos utilizar sin ningún problema la distribución posterior  $P(Y|Y_{obs}, R = 1)$  para poder obtener las imputaciones múltiples asociadas a cada valor perdido de la variable [VB12]. Variable que en nuestro caso es la correlación en un mismo estudio de cada pareja de variables de resultado. En caso de la igualdad en 2.39 no se cumpliera, tendríamos que nuestro mecanismo sería **no ignorable** y necesitaríamos incluir en el modelo probabilístico parámetros relacionados con el modelo de valores perdidos.

### Imputación múltiple.

Esta técnica fue introducida por D. R. Rubin en los años 70 con la publicación de [Rub78a][Rub78c] para tratar de mejorar las técnicas desarrolladas hasta entonces. Los métodos que se empleaban eliminaban las observaciones con valores perdidos, lo que provocaba una disminución de la información y por lo tanto del poder, directamente proporcional a la cantidad de valores perdidos, o mediante la imputación con un único valor para cada valor no recogido. Las maneras de estimar este valor eran muy variadas, desde emplear la media de la variable, utilizar modelos de regresión para predecir el valor perdido, o incluso utilizar la última o la mejor observación recogida (en estudios longitudinales). Está ampliamente demostrado en la literatura las deficiencias de estos métodos. En [VB12] se puede ver una descripción detallada de las deficiencias de las técnicas mencionadas anteriormente. En el caso de la utilización de la media, se subestima la varianza de la variable y además se perturba la relación de ésta con el resto sesgando la estimación de los demás parámetros. En cuanto a la utilización de modelos de regresión, la calidad de las imputaciones está íntimamente ligada a la calidad del modelo, por lo que rara vez funciona ya que para construir modelos predictivos se necesita una muestra independiente. Finalmente, las técnicas de arrastrar

valores observados para la imputación de los perdidos debe ser evitada ya que pueden sesgar los datos de una manera muy fuerte, puesto que asume unas condiciones demasiado estrictas.

La imputación múltiple trata de superar los problemas de los métodos anteriores estimando más de un valor para cada cada valor perdido,  $m$ . El motivo es que al ser perdido, no se puede tener la certeza para utilizar un único valor, ya que si se tuviese , el valor no sería perdido. Por lo tanto la mejor manera de tener en cuenta esta incertidumbre es asignar diferentes valores a cada valor perdido. Como además se busca un método que no sea ad-hoc para que sea generalizable, las  $m$  imputaciones deben proceder de un determinado modelo[Rub78b].

Antes de profundizar en la determinación del modelo, es necesario definir un concepto fundamental. Se dice que  $Q$  es un **estimando científico** si es una magnitud de interés científico y sólo puede ser calculada teniendo acceso a los datos poblacionales. En el caso que nos ocupa nuestro estimando  $Q$  serían los estimadores conjuntos del tamaño del efecto asociado a las variables de resultado, ya que únicamente se podrían estimar si se conocieran los coeficientes de correlación entre dichas variables de resultado. Esto sería posible si se tuviera acceso a los datos individuales (altamente improbable) o aparecieran explícitamente en las publicaciones (muy infrecuente).

El funcionamiento de la imputación múltiple es muy sencillo y la mejor manera de verlo es paso a paso en la figura 2.1 2.1:

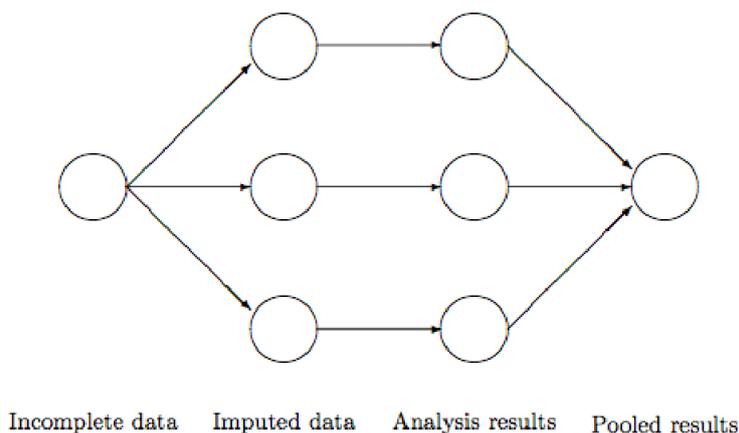


Figura 2.1: Pasos de la imputación múltiple.

- **Paso 1:** Determinar el estimando  $Q$ .
- **Paso 2:** Construir el modelo para obtener  $m$  imputaciones para cada valor perdido.
- **Paso 3:** Especificar el número  $m$  de imputaciones.
- **Paso 4:** Asumir  $m$  bases de datos completas, una por cada imputación y analizarlas normalmente y guardar los  $m$  estimadores y errores estándar que se obtengan.
- **Paso 5:** Combinar los estimadores y los errores estándar para obtener un único valor tanto para cada estimador como para su error estándar correspondiente.

A continuación vamos a profundizar en cada uno de los pasos, para desarrollar de una manera clara y ordenada la técnica de la imputación múltiple y el porqué de asociarla con el metanálisis multivariado.

**Paso 1:** El estimando no tiene porqué ser la variable de resultado necesariamente. Cualquier variable con valores perdidos que sea fundamental para construir un modelo estadístico es susceptible de ser escogido como estimando. En este caso van a ser los tamaños conjuntos del efecto asociados a las variables de resultado como estimando, y se imputarán las correlaciones entre las variables de resultado.

**Paso 2:** La mejor manera de construir el modelo es siguiendo la idea de la estadística bayesiana. El objetivo último es intentar tener una herramienta mediante la que podamos obtener  $m$  posibles valores para cada valor perdido. Por otra parte, tenemos que tener en cuenta la incertidumbre acerca del valor que debería tomar en realidad un valor perdido y la mejor manera de tenerla en cuenta es utilizando una distribución de probabilidad. La mejor distribución para poder extraer de manera aleatoria las imputaciones, es a través de una distribución predictiva y utilizando el **teorema de Bayes** descrito en 2.34 y más concretamente en 2.35, podemos construirla. Para ello será necesario establecer la distribución de verosimilitud y la distribución a priori del parámetro de interés (la correlación). La distribución de verosimilitud es la distribución que tendrá la correlación dados los datos, es decir las observaciones de las parejas de variables de resultado. La distribución a priori podrá ser informativa, si tenemos evidencias externas suficientes como para suponer que la correlación tomará unos determinados valores o si

en cambio, no la tenemos o no la consideramos suficiente, podemos determinarla no informativa dando de esta manera el peso a la distribución de verosimilitud. En los estudios que se incluirán en este trabajo, podemos encontrarnos en los dos extremos sin ningún término medio. La mejor situación posible sería disponer de los datos individuales ya que podríamos calcular la correlación directamente. Por contra, si no disponemos de ellos, únicamente conoceríamos las correlaciones triviales de cada variable de resultado consigo misma y aquí jugaría un papel decisivo la distribución a priori ya que la función de verosimilitud sería totalmente no informativa. En el caso en el que no dispongamos de datos individuales y no podamos especificar una distribución a priori informativa, tendríamos que asumir una distribución predictiva no informativa, que sería  $U(-1, 1)$ .

**Paso 3:** Este paso es muy importante ya que del número de imputaciones dependerá la calidad de las inferencias que hagamos y por lo tanto la credibilidad de las conclusiones que extraigamos. Tradicionalmente, el número  $m$  de imputaciones recomendado era  $m = 2, 3, 4, 5$  [Rub08][Rub96][Sch97][SO98].

Antes de justificar el porqué se recomendaban estos valores  $m$ , es necesario definir la **eficiencia relativa** de una variable. La **eficiencia relativa** es una magnitud que cuantifica la variabilidad de la imputación múltiple respecto a su valor mínimo. Su fórmula es la siguiente:

$$RE = \left(1 + \frac{\gamma}{m}\right)^{-1} \quad (2.40)$$

Siendo  $\gamma$  la proporción de información perdida, que se calcula a partir de la variabilidad tanto total como entre imputaciones de la siguiente manera:

$$\gamma = \frac{V_B + \frac{V_B}{m}}{V_T} \quad (2.41)$$

La base en la que sustenta la elección de un  $m$  tan pequeño es la siguiente. La imputación múltiple es una técnica de simulación, por lo que al calcular  $\bar{Q}$  y su varianza  $V_T$ , estamos cometiendo un error de simulación. Haciendo  $m = \infty$ , se pierde el error de simulación y únicamente tenemos el error atribuible a la variabilidad, es decir  $T_\infty < T_m$  si  $m = \infty$ . De este modo la pregunta a responder es cuando  $T_\infty$  está lo suficientemente próximo a  $T_m$  para determinar el número de imputaciones. En [VB12] se recoge una fórmula que relaciona  $T_\infty$  con  $T_m$  a través de la expresión 2.40:

$$T_m = RE \cdot T_\infty \quad (2.42)$$

Para entender esta aproximación basta ver un ejemplo. Supongamos que  $\gamma = 0,3$  y que hemos hecho  $m = 5$  imputaciones, de 2.42 se tiene que  $T_m = 1 + \frac{0,5}{5} = 1,06$  cuya interpretación es que la varianza obtenida con 5 imputaciones,  $T_5$ , es 1.06 veces la varianza ideal,  $T_{\text{inf}}$ , dando lugar a un intervalo de confianza un 3% más largo que el ideal. Siguiendo este razonamiento, si tomamos  $m = 15, 25$  se tiene que la varianza mejoraría alrededor de un 1%, por lo que según [Sch97] y [SO98] no sería necesario aumentar  $m$ . En [Lon06] se puede ver cual es la relación entre el aumento de  $m$  y la disminución de la varianza.

Publicaciones recientes han demostrado que otras características relacionadas con los estimadores no se comportan de la misma manera que  $\gamma$  para valores de  $m$  pequeños. Graham et al. en [GOG07] demostraron a través de una simulación como un número pequeño de imputaciones puede tener un efecto nefasto en el poder estadístico, sobre todo dependiendo del valor de  $\gamma$ . De hecho en la tabla 3 de su publicación vemos como el poder estadístico para el ejemplo anterior es del 73%, para otras situaciones queda bien claro como el aumentar drásticamente  $m$  puede mejorar el poder estadístico, sobre todo cuando  $\gamma$  es elevado, con  $\gamma = 0,90$  el poder es un 50% superior para  $m = 100$  que para  $m = 3$ . Además, también queda demostrado que  $m = 20$  como mínimo puede hacer que el poder sea comparables al que se tiene cuando se utiliza máxima verosimilitud.

Royston en [Roy04] probó cómo los grados de libertad asociados al proceso de imputación múltiple  $\nu$  influyen al igual que  $m$  en la longitud del intervalo de confianza para  $\bar{Q}$  estudiando la inestabilidad del coeficiente de confianza  $t_\nu \sqrt{V_T}$ . En esta publicación se ve como los intervalos de confianza para  $t_\nu \sqrt{V_T}$  varían mucho en función de  $m$  siendo mucho más estables y estrechos cuanto mayor el número de imputaciones. En [Roy04] se determina como regla de cálculo de  $m$  que sea lo suficientemente grande como para que el coeficiente de variación del parámetro en el peor de los casos sea  $< 5\%$ . Para poder estimar  $m$  es suficiente con que  $\ln(t_\nu \sqrt{V_T}) < 0,05$ .

Siguiendo esta regla lo que se consigue es que el rango de incertidumbre del intervalo de confianza para  $Q$  sea menor del 10%, fijando  $m \geq 20$ .

Por su parte Bodner en [Bod08] también publicó que un número reducido de imputaciones afecta a magnitudes relacionadas con la inferencia, longitud de intervalos de confianza, p-valores y fracción de información faltante  $\lambda$ , de una manera muchos más pronunciada que a la eficiencia relativa. A este fenómeno lo definió como varianza de la imputación. Al igual que las publicaciones anteriores, empleó la simulación para ver cual sería el valor de  $m$  recomendado. En datos multivariantes,  $\lambda$  no es equivalente a la proporción de información perdida 2.41 [Lon06], además  $\lambda$  en general es desconocida y puede ser estimada mediante 2.41. La conclusión de esta publicación sigue la línea de [GOG07] y [Roy04], es decir, que para poder obtener unos

estimadores cuya inferencia sea estable en el sentido de que aporte unas conclusiones válidas, el valor de  $m$  debe ser mayor que el que tradicionalmente se recomienda. Además gracias a las tablas que se reportan, el valor de  $m$  está relacionado con el valor de  $\lambda$ . En otras palabras, que cuanto mayor sea la presencia de valores perdidos, mayor debe ser el número de imputaciones.

**Paso 4:** Una vez determinadas el número de imputaciones, lo que tenemos es que el estimando  $Q$  va a tener  $m$  valores, por lo que estaremos trabajando con un vector de longitud  $m$ . En este paso lo que se hace es asumir que cada una de las componentes de este vector son valores reales. De este modo lo que vamos a tener realmente no es una sola base de datos, sino  $m$  de tal forma que en cada una de ellas el valor perdido será sustituido por la componente correspondiente del vector de  $m$  posibles valores.

De este modo hemos pasado de tener una base de datos con valores perdidos a tener  $m$  conjuntos completos de datos que se analizarán por separado utilizando la técnica estadística que corresponda [Rub78b].

**Paso 5:** Para poder trabajar de una manera cómoda, no podemos estar utilizando los  $m$  estimadores constantemente, por lo que se deben combinar de alguna manera. La forma de combinarlos fue introducida por Rubin en [Rub08] donde aparecen las fórmulas para el estimador puntual y para la varianza asociada al mismo por el hecho de tener  $m$  posibles valores.

El **estimador puntual de la imputación múltiple** se define de la siguiente manera:

$$\bar{Q} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Q_i \quad (2.43)$$

Es la media muestral donde  $Q_i$  es la  $i$ -ésima imputación para el valor perdido del parámetro de interés. Es necesario mencionar que no hay ninguna incompatibilidad entre esta definición (frecuentista) y el enfoque bayesiano que emplea Rubin en [Rub08] para desarrollar el método de la imputación múltiple. Desde el punto de vista frecuentista,  $\bar{Q}$  es el estimador fijo del parámetro poblacional, mientras que desde el punto de vista bayesiano  $\bar{Q}$  es la media de la distribución predictiva de la variable aleatoria  $Q$  [VB12].

Una vez definido el estimador puntual, nos queda determinar la manera en la que vamos a trabajar con la variabilidad. La variabilidad, bien sea a través de la varianza o del error estándar, se descompone en dos componentes. La primera de ellas es la **varianza intra-imputaciones**, que es la variabilidad atribuible al hecho de que tenemos  $m$  errores estándar, uno por cada  $Q_i$ . La

manera de calcularla es a través de:

$$V_W = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Var(Q_i) \quad (2.44)$$

Siendo  $Var(Q_i)$  la varianza asociada al estimador del parámetro al utilizar la  $i$ -ésima imputación.

La segunda fuente de variabilidad está asociada al hecho de que al tener  $m$  bases de datos completas, nos encontramos con que realmente estamos calculando  $m$  estimadores del mismo parámetro. Por lo que tenemos que cuantificar la variabilidad relacionada con la variación del estimador del parámetro en las  $m$  bases de datos. Esta variabilidad recibe el nombre de **variabilidad entre imputaciones** y se calcula de la siguiente manera:

$$V_B = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (\widehat{Q}_i - \bar{Q})^2 \quad (2.45)$$

Donde  $\widehat{Q}_i$  es el estimador del parámetro en la  $i$ -ésima base de datos y  $\bar{Q}$  es el estimador puntual del parámetro definido en 2.43.

Siguiendo 2.44 y 2.45, la variabilidad total se podría definir directamente como la suma de las dos componentes en las que ha sido dividida. Pero se tiene que tener en cuenta una cosa más. En 2.45 estamos introduciendo la cantidad  $\bar{Q}$ , que es el estimador puntual de la imputación múltiple y como se puede apreciar en 2.43 se ha calculado a partir de una muestra de  $m$  valores, por lo que también está sujeto a variabilidad.

Ahora ya sí podemos definir la **variabilidad total** puesto que ya tenemos en cuenta todas las posibles fuentes de variación. La manera de calcularla es la siguiente:

$$V_T = V_W + V_B + \frac{V_B}{m} \quad (2.46)$$

Quedando reflejadas:

- $V_B$  la varianza producida por tomar una muestra para representar a toda la población.
- $V_W$  la varianza extra por tener valores perdidos en la base de datos.
- $\frac{V_B}{m}$  la varianza extra de la simulación por ser  $\bar{Q}$  una estimación calculada a partir de  $m$  observaciones.

Una vez calculados  $\bar{Q}$  y  $V_T$  podríamos construir los intervalos de confianza asociados. Para ello vamos a recurrir a [Sch97], en el que encontramos que para construir dicho intervalo basta con seguir la siguiente fórmula:

$$CI_\alpha = (\bar{Q} - t_{\frac{\alpha}{2},df} \sqrt{V_T}, \bar{Q} + t_{\frac{\alpha}{2},df} \sqrt{V_T}) \quad (2.47)$$

En la que los grados de libertad de la  $t$  de Student se calculan según:

$$df = (m - 1) \left( 1 + \frac{mV_W}{(m - 1)V_B} \right)^2 \quad (2.48)$$

El objetivo de la imputación múltiple es conseguir un estimador  $\widehat{Q}$  del estimando  $Q$  que sea **insesgado** y **válido en el sentido de confianza** [Rub96].

Que sea insesgado significa que la media  $\widehat{Q}$  de todas las posibles muestras para calcularla sea  $Q$ , es decir:

$$E(\widehat{Q}|Y) = Q \quad (2.49)$$

Mientras que sea válido en el sentido de confianza quiere decir que la media de todos los posibles  $V_W$ , sea mayor o igual que la varianza de  $\widehat{Q}$ , formalmente:

$$E(V_W|Y) \geq V(Q|Y) \quad (2.50)$$

Para poder realizar inferencias válidas, es necesario que los valores imputados cumplan unas ciertas características. Las condiciones 2.49 y 2.50 son de necesario cumplimiento para que la estimación del estimando  $Q$  sea válida. El objetivo de la imputación múltiple es encontrar un estimador puntual  $\overline{Q}$  de  $Q$  con propiedades estadísticas adecuadas. Como ya se ha visto, a nivel muestral existe incertidumbre rodeando a  $Q$  y está controlada por  $V_W$ . Obviamente si no tuviéramos valores perdidos en la muestra, sería innecesario hacer esto puesto que con  $\overline{Q}$  y  $V_W$  ya tendríamos todo lo necesario.

Cuando se tienen valores perdidos en la muestra, lo que en nuestro caso casi siempre ocurre, debemos distinguir tres niveles de estimación: el de estimación de los valores perdidos, el de estimación con la base de datos completa y por último el nivel poblacional. Todo esto queda muy bien recogido de manera conceptual en la tabla 2.2 de [VB12].

Como ya sabemos, la imputación es el método mediante el que tratamos de completar una base de datos con valores perdidos. Para que esto sea posible, al menos se deben cumplir 2.49 para  $\overline{Q}$  y 2.50 para  $V_W$ . Pero para ir un paso más allá y poder decir que el procedimiento de imputación es **propio en el sentido de confianza**, se deben cumplir las siguientes condiciones:

- $E(\overline{Q}|Y) = \widehat{Q}$ . Que el estimador puntual sea un estimador insesgado de  $\widehat{Q}$ .
- $E(V_W|Y) = V_W$ . El estimador de la varianza intra-imputaciones debe ser insesgado.

$$- \left(1 + \frac{1}{m}\right)E(V_B|Y) \geq V(\bar{Q})$$

Si en la tercera condición la desigualdad es estricta se dice que el proceso es **propio**, aunque es no es necesario para que las inferencias obtenidas sean válidas [VB12].

### 2.2.6. Creación de las matrices de correlación intra-estudios.

En esta sección vamos a desarrollar el proceso de creación de las diferentes matrices de correlación que utilizaremos en el proceso. Posteriormente, mediante las reglas de Rubin 2.44 y 2.46 combinaremos los diferentes resultados.

#### Descomposición de la matriz de varianzas-covarianzas.

Como toda matriz, la matriz de varianzas-covarianzas se puede descomponer de varias formas diferentes (ver pág. 45). El método de descomposición que hemos seleccionado está relacionado directamente con los datos que se tienen en estos tipos de análisis. Como ya se ha mencionado con anterioridad, en general únicamente se dispone de las desviaciones estándar de los estimadores del efecto de cada una de las variables.

Si se observa la forma de construir una matriz de varianzas-covarianzas vemos que:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho_{1,2}\sigma_1\sigma_2 & \dots & \rho_{1,k}\sigma_1\sigma_k \\ \rho_{2,1}\sigma_2\sigma_1 & \sigma_2^2 & \dots & \rho_{2,k}\sigma_2\sigma_k \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{k,1}\sigma_k\sigma_1 & \rho_{k,2}\sigma_k\sigma_2 & \dots & \sigma_k^2 \end{pmatrix} \quad (2.51)$$

Atendiendo a la regla de multiplicación de matrices, se tiene que en realidad la matriz de varianzas-covarianzas se puede expresar de la siguiente forma:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \sigma_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \sigma_k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & \rho_{1,2} & \dots & \rho_{1,k} \\ \rho_{2,1} & 1 & \dots & \rho_{2,k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{k,1} & \rho_{k,2} & \dots & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \sigma_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \sigma_k \end{pmatrix} \quad (2.52)$$

Es decir, la matriz de varianzas-covarianzas se puede descomponer como un producto de tres matrices, dos matrices diagonales con las desviaciones

estándar de los estimadores del efecto y una matriz con los coeficientes de correlación de las variables de resultado [BMM00]. De esta manera los únicos parámetros que desconocemos son los de la matriz central y serán los que estimaremos.

### Construcción de la matriz de correlación.

Tras seleccionar la descomposición 2.52, el problema de la construcción de las matrices de varianzas-covarianzas se ha transformado en la estimación de la matriz de correlaciones. Con lo cual, la estrategia a seguir para resolver este problema será establecer el mejor método de estimación de la matriz de correlaciones.

Antes de comenzar a detallar la estrategia, es necesario enumerar tres características que van a ser muy importantes a la hora de entender y explicar de una forma ordenada la técnica de estimación de la matriz de correlaciones.

- Es una matriz simétrica con 1 en la diagonal principal.
- Los elementos que están fuera de la diagonal principal, están comprendidos en el intervalo  $[-1, 1]$ .
- Es una matriz semidefinida positiva, es decir,  $\det(\mathbf{R}) \geq 0$ .

La primera de las tres características nos dice cuántos elementos vamos a tener que estimar, el cual depende obviamente del número de variables de resultado que tengamos en los estudios. La relación en la que aumentan los coeficientes de correlación cuando se incrementa el número de variables de resultado no es lineal, es decir, no aumentan en la misma proporción. Esto se convierte en un problema cuando tenemos muchas variables de resultado entre manos. En general dados  $k$  estimadores del efecto, el número de coeficientes de correlación que tendremos que estimar será:

$$\left( \frac{k(k+1)}{2} \right) - k$$

La segunda de las características establece qué tipo de distribuciones de probabilidad podemos utilizar para estimar los diferentes coeficientes. En el estudio de [BMM00] se realiza estableciendo distribuciones multivariantes como es la distribución uniforme conjunta, ya que como todos los coeficientes de correlación están definidos en el mismo intervalo, de esta manera se estiman simultáneamente.

En este trabajo de investigación se va a proponer una estrategia alternativa, como cuando se está investigando un tema para más tarde realizar una

revisión sistemática, se dispone de más información de la que realmente se va a necesitar sobre la posible relación existente entre las diferentes variables de resultado (la información aportada por estudios que al final no se incluyen en el metanálisis). Si esta información extra, o incluso las propias sospechas del investigador pudieran utilizarse de algún modo, estaríamos entrando en el campo de la estadística bayesiana lo que podría beneficiar a nuestros análisis.

Siguiendo con lo mencionado anteriormente, aunque sabemos exactamente el rango de valores entre los que se mueven los coeficientes de correlación, en realidad no tienen porqué distribuirse de la misma manera. Esta es la idea en la que se apoya la técnica que aquí se va a plantear, especificar la distribución de probabilidad de cada coeficiente de correlación por separado. De esta manera podemos hacer una aproximación a la estimación de estos coeficientes de una manera mucho más general.

En las situaciones en las que podamos asumir que el coeficiente correspondiente va a ser mayor que cero, lo que se traduce en una correlación directa de las variables, podemos utilizar la distribución beta que gracias a sus dos parámetros hace que sea muy flexible, también se pueden utilizar dos cuantiles de la distribución para determinarlos. Por otro lado podemos utilizar también distribuciones continuas y truncarlas en un determinado intervalo donde creemos que se va a encontrar el verdadero valor del coeficiente de correlación, o fijando su media y desviación estándar a partir de dos cuantiles y sus probabilidades. En cambio si nos encontrásemos en el peor de los escenarios posibles, es decir, cuando no sepamos nada acerca del o de los coeficientes, siempre podríamos utilizar la distribución uniforme, siguiendo lo publicado en [BMM00].

Por último hemos de hablar de que una matriz de correlaciones es semidefinida positiva. Aunque no lo parezca, esta condición es la más restrictiva de todas. Para entender esto mejor hemos de comprender el trabajo de [RM94]. Establece una aplicación que asocia a cada matriz con un vector construido con los coeficientes de correlación y acto seguido se aplica la condición de que  $\det(\mathbf{R}) \geq 0$  para que sea de correlación. Como dentro de la superficie el  $\det(\mathbf{R}) > 0$  y fuera  $\det(\mathbf{R}) < 0$ , la superficie determina un cuerpo sólido.

El estudio del volumen de este cuerpo es la herramienta necesaria para saber cuál es la cantidad de matrices de correlación que existen en relación con todas las matrices definidas en el intervalo  $[-1, 1]^k$ . A continuación vamos a entrar de lleno en el porqué del carácter restrictivo de la tercera de las condiciones. Para ello vamos a ver la evolución de la condición cuando vamos aumentando el número de variables de resultado.

Cuando tenemos **dos variables**, el conjunto de puntos que representan

a todas las matrices de correlación es el siguiente

$$C = \{r_{XY} \in \mathbb{R} \mid -1 \leq r_{XY} \leq 1, 1 - r_{XY}^2 \geq 0\}$$

Siguiendo la idea de [RM94], vamos a representar en la figura 2.2 2.2 el conjunto  $\mathbf{C}$  dentro del conjunto de todas las matrices  $\mathcal{M}_{2 \times 2}[-1, 1]$ :

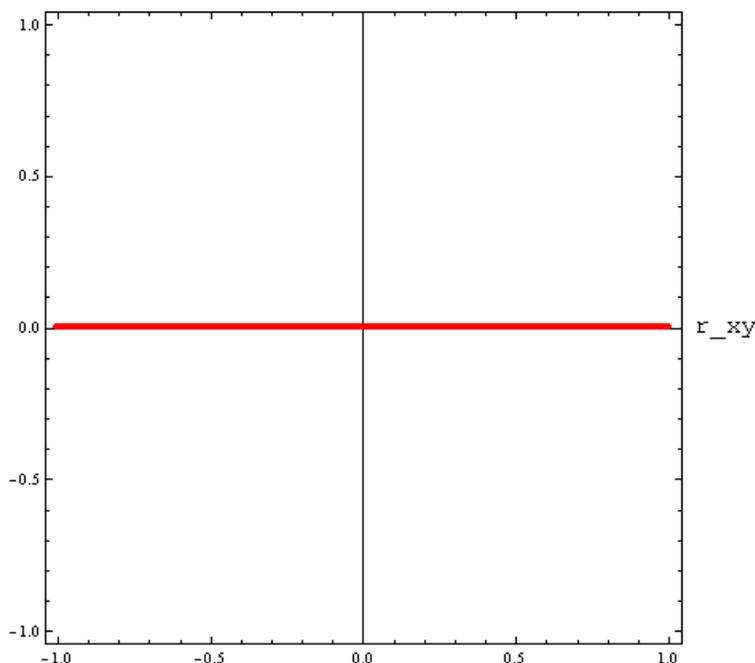


Figura 2.2: Representación gráfica del conjunto de las matrices de correlación de dos variables.

Como se puede apreciar, coincide con  $\mathcal{M}_{2 \times 2}[-1, 1]$ . Por tanto si dividimos la longitud de  $C$  entre la longitud de  $[-1, 1]$ , tenemos que:

$$\frac{\mathbf{Long}(C)}{\mathbf{Long}([-1, 1])} = \frac{1}{1} = 1$$

Lo que quiere decir que cualquier matriz  $\mathbf{M} \in \mathcal{M}_{2 \times 2}[-1, 1]$  es una matriz de correlación para alguna pareja de variables, argumento que se deduce de manera trivial puesto que  $1 - r_{XY}^2 \geq 0$  siempre se cumple con este tipo de matrices.

Cuando tenemos **tres variables**, el número de coeficientes de correlación diferentes pasa a ser 3 y la fórmula del determinante de una matriz de correlaciones es  $\mathbf{det}(\mathbf{C}) = 1 + 2r_{XY}r_{XZ}r_{YZ} - r_{XY}^2 - r_{XZ}^2 - r_{YZ}^2$ . De este modo el

conjunto de matrices de correlación de tres variables es:

$$C = \{ \{r_{XY}, r_{XZ}, r_{YZ}\} \in \mathbb{R}^3 \mid \{r_{XY}, r_{XZ}, r_{YZ}\} \in [-1, 1]^3, r_{XY}^2 + r_{XZ}^2 + r_{YZ}^2 - 2r_{XY}r_{XZ}r_{YZ} \geq 1 \}$$

Si representamos el conjunto  $C$  dentro de  $[-1, 1]^3$  obtenemos la figura 2.3 2.3:

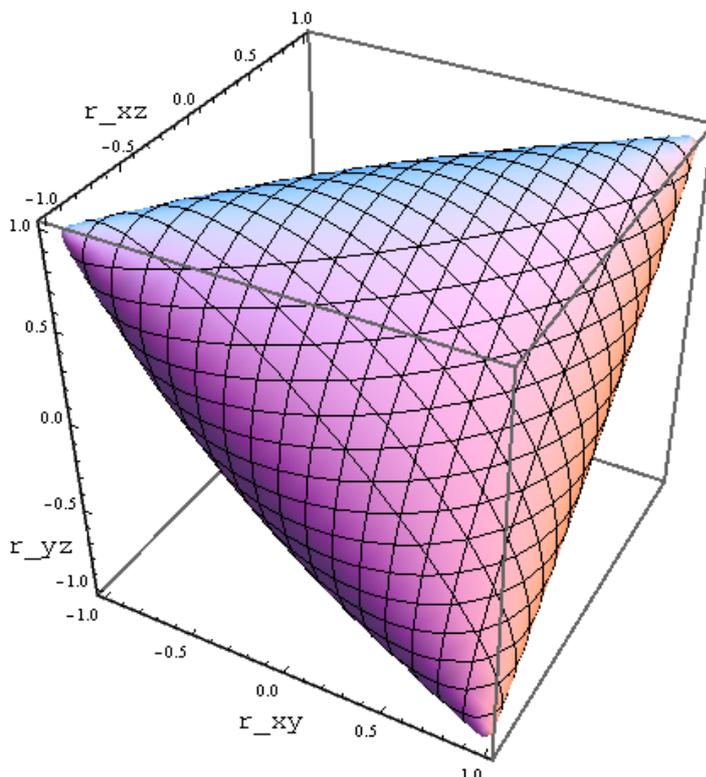


Figura 2.3: Representación gráfica del conjunto de las matrices de correlación de tres variables.

Como se puede apreciar,  $C \subset [-1, 1]^3$  por lo que ya no todas las matrices representadas en  $[-1, 1]^3$  son matrices de correlación. Por tanto es muy interesante saber exactamente cual es la proporción de matrices de correlación que existen en relación a la totalidad de matrices representadas en el cubo. Para saberlo vamos a seguir con la idea del caso en el que teníamos dos variables, es decir, vamos a dividir el volumen de  $C$  entre el volumen de  $[-1, 1]^3$ :

$$\frac{\text{Vol}(C)}{\text{Vol}([-1, 1]^3)} = \frac{\frac{\pi^2}{2}}{2^3} = \frac{\pi^2}{8} \approx 0,617$$

Una vez hecho el cálculo se tiene que el volumen de  $C$  representa el 61.7% del volumen del cubo. En otras palabras, dada una matriz simétrica, con 1 en su diagonal principal y con el resto de elementos comprendidos en el intervalo  $[-1, 1]$ , la probabilidad de que sea de correlación es del 61.7%.

La situación ya es mucho más complicada cuando se trabaja con **cuatro variables**. El número de coeficientes de correlación diferentes en este escenario es de 6, por lo que ya no podemos representar gráficamente nada debido a que vamos a trabajar en  $\mathbb{R}^6$ . Además el determinante de una matriz perteneciente a  $\mathcal{M}_{6 \times 6}[-1, 1]$  es un polinomio de grado 4, con lo que los cálculos también se complican.

La situación se vuelve mucho más complicada cuando pasamos a tener **más de cuatro variables**. Aunque las propiedades del conjunto  $C$  se siguen heredando, tanto el número de coeficientes de correlación como el grado de  $\det(M)$  crecen de manera no lineal, para hacernos un idea en el caso de cuatro variables tenemos 6 coeficientes de correlación y el grado del determinante es 4. En general y hablando sólo del número de coeficientes de correlación, si tuviésemos  $n$  variables, sería de  $\binom{n(n-1)}{2} - n$  con lo que el grado de su determinante sería muy elevado.

Por otra parte, sería imposible representar gráficamente el conjunto  $C$ , ya que en el caso de cuatro variables, sería un subespacio de  $\mathbb{R}^6$  y en el caso general le sería de  $\mathbb{R}^{\frac{n(n-1)}{2}}$ . Para poder calcular analíticamente el volumen de  $C$ , sea cual sea el número de variables, hemos de utilizar las fórmulas publicadas en [Joe06] y [Hur12], siendo la más manejable y sencilla la de [Hur12]:

$$\mathbf{V}_n = \mathbf{Vol}(C_n) = \prod_{k=1}^{n-1} (J_k^k), J_k = \int_{-1}^1 (1-t^2)^{\frac{1}{2}(k-1)} dt \quad (2.53)$$

Siguiendo el método para calcular la probabilidad de obtener matrices de correlación explicado en el caso de dos y tres variables, se puede determinar, utilizando 2.53, una fórmula para calcular dicha probabilidad en el caso de  $n$  variables:

$$\mathbf{Prob}_n = \frac{\mathbf{Vol}([-1, 1]^n)}{\mathbf{Vol}(C_n)} = \frac{2^n}{\prod_{k=1}^{n-1} (J_k^k)} \quad (2.54)$$

De este modo a partir de 2.54, se obtiene la siguiente tabla de probabilidades de obtención de matrices de correlación según el número de variables, cuadro 2.2:

Variabes	Probabilidad
4	0.1827705
5	0.02200445
6	$9.495203 \times 10^{-4}$
7	$1.328384 \times 10^{-5}$
8	$5.542263 \times 10^{-8}$
9	$6.419641 \times 10^{-11}$
10	$1.939125 \times 10^{-14}$

Cuadro 2.2: Probabilidad de obtener una matriz de correlación en función del número de variables.

Recapitulando lo visto hasta el momento, tenemos que el problema de estimar las matrices de varianzas-covarianzas se ha reducido al cálculo de las matrices de correlación. Por otra parte, hemos de añadir la cuestión de que cualquier matriz únicamente por ser: simétrica, con 1 en la diagonal principal y con el resto de elementos en  $[-1, 1]$  no tiene porqué ser de correlación. Esto último se traduce en que cada matriz de esas características que se obtenga durante el proceso de imputación debe ser comprobada, es decir, debe tener el determinante no negativo.

Este nuevo problema nos plantea la siguiente disyuntiva una vez establecido el número de imputaciones a realizar:

- Estimar una cantidad ingente de matrices para que por azar cubramos el número de imputaciones.
- Obtener tantas matrices como imputaciones y transformar aquellas que no cumplan las tres condiciones.

De estas dos posibles soluciones la segunda es la más sensata, ya que existen en la literatura multitud de técnicas que permiten dada una matriz no semidefinida positiva, transformarla en la que sí lo sea y además que sea lo más similar posible.

### **Fundamentos teóricos de los métodos de transformación de matrices no semidefinidas positivas.**

Este punto es el más importante de todo el proceso de imputación, ya que si utilizamos en el proceso de imputación las matrices de correlación que no lo son, no sólo estamos sesgando la credibilidad del proceso, sino que estamos yendo en contra del propio modelo del metanálisis multivariado. Si recordamos la formulación del modelo 2.20, estamos asumiendo que para

cada estudio existe una distribución normal multivariante que es seguida por las variables de resultado. Pues bien, si nosotros utilizamos una matriz que no es semidefinida positiva para imputar la matriz de varianzas-covarianzas, lo que realmente estamos haciendo es asumir que las variables de resultado siguen una distribución de probabilidad que no existe, lo que llevaría al traste todo nuestro modelo.

Por lo tanto, tenemos que asegurarnos bien de que esta propiedad se cumple y en el caso de detectar que no lo haga en cualquiera de las matrices que se obtengan para la imputación, tratar de transformarlas para que si la cumplan. Lo que se pretende con la transformación no es sólo hacer que la matriz en cuestión cumpla con la última de las propiedades sino que además, la matriz que se obtiene sea lo más parecida posible a la matriz de partida.

Antes de empezar a hablar de los métodos de transformación de matrices, es necesario definir los conceptos de similaridad de dos matrices y los conjuntos de matrices simétricas y de matrices de correlación.

Vamos a definir el **conjunto de matrices simétricas reales de orden  $n$  y semidefinidas positivas** como:

$$S_n = \{\mathbf{A} \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}) \mid \mathbf{A} = \mathbf{A}^t, |\mathbf{A}| \geq 0\} \quad (2.55)$$

De forma similar vamos a determinar el **conjunto de matrices reales cuadradas de orden  $n$  con 1 en la diagonal principal** como:

$$U_n = \{\mathbf{A} \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}) \mid \mathbf{A} = \mathbf{A}^t, |a_{ij}| \leq 1 \forall i \neq j, a_{ii} = 1, \forall i, j \in \{1, \dots, n\}\} \quad (2.56)$$

Para poder determinar si una matriz es similar a otra dada, necesitamos utilizar alguna herramienta que nos de una idea de la proximidad entre ambas. El conjunto sobre el que estamos trabajando es  $\mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}) \equiv \mathbb{R}^{n \times n}$  que es un espacio vectorial, por tanto podemos definir la siguiente función:

$$\begin{aligned} \|\cdot\|_F : \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}) &\longrightarrow [0, \infty) \\ \mathbf{A} &\mapsto \|\mathbf{A}\|_F = \sqrt{\text{tr}(\mathbf{A}^t \mathbf{A})} \end{aligned} \quad (2.57)$$

Que recibe el nombre de **norma de Fröbenius** y satisface las siguientes propiedades:

- i)  $\|\mathbf{A}\|_F \geq 0, \forall \mathbf{A} \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$
- ii)  $\|\mathbf{A}\|_F = 0 \Leftrightarrow \mathbf{A} = \mathbf{0}$
- iii)  $\|\alpha \mathbf{A}\|_F = |\alpha| \|\mathbf{A}\|_F, \forall \alpha \in \mathbb{R} \text{ y } \forall \mathbf{A} \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$
- iv)  $\|\mathbf{A}\mathbf{B}\|_F \leq \|\mathbf{A}\|_F \|\mathbf{B}\|_F, \forall \mathbf{A}, \mathbf{B} \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$

Utilizando la norma de Fröbenius, tenemos que  $(\mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}), \|\cdot\|_F)$  es un espacio normado y como tal sobre él podemos definir una distancia  $d(x, y) = \|(x - y)\|$  que hace que  $(\mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}), d)$  sea un espacio métrico y por lo tanto topológico cuya distancia es  $d(\mathbf{X}, \mathbf{Y})_F = \|\mathbf{X} - \mathbf{Y}\|_F = \sqrt{\text{tr}((\mathbf{X} - \mathbf{Y}^t)(\mathbf{X} - \mathbf{Y}))}$

Una vez construido el espacio métrico  $(\mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}), d_F)$  y los conjuntos definidos en 2.55 y 2.56, estamos en condiciones de determinar formalmente el objetivo de los diferentes métodos de transformación que vamos a describir a continuación. Como lo que pretendemos es encontrar una matriz  $\mathbf{X}$  que cumpla con todos los requisitos de las matrices de correlación y que sea lo más próxima a una dada que no sea semidefinida positiva, lo que se persigue es:

$$\gamma(\mathbf{A}) = \min_{\mathbf{X} \in S_n \cap U_n} \{\|\mathbf{A} - \mathbf{X}\|_F\} \quad (2.58)$$

### Métodos de transformación para obtener matrices de correlación.

La obtención de matrices de correlación a partir de matrices de pseudo-correlación, es un problema que ha trascendido más allá del metanálisis multivariado. De hecho, la utilización de matrices de correlación es muy importante dentro del ámbito de las finanzas, manejo de riesgos, análisis de stock, álgebra e incluso en la validación de métodos de análisis estadístico. En definitiva, en campos en los que la relación entre las variables que se manejan son tan importantes como las propias variables.

En consecuencia, es abundante la presencia de diferentes algoritmos en la literatura. Aquí vamos a hablar de los diferentes algoritmos encontrados por orden de publicación. Estos serán los que se aplicarán a los datos extraídos de la revisión sistemática y nos quedaremos con aquél que estime las matrices de correlación más próximas, en términos de la distancia de Fröbenius 2.57.

#### 1. Ronald L. Iman & James.M. Davenport (1982):

Este algoritmo publicado en [ID82], se basa en una pequeña modificación de los valores propios de la matriz a transformar. La modificación del espectro de la matriz es pequeña porque si el cambio en los valores propios son leves, lo mismo ocurrirá en los elementos de la matriz, que es justamente lo que pretendemos.

El algoritmo en cuestión consta de dos pasos y una manipulación previa de la matriz.

**Paso previo:** Sea  $\mathbf{C} \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$  de pseudo-correlación, por tener sus elementos reales es una matriz diagonalizable. Es decir, existen dos matrices  $\mathbf{Z}$  y  $\mathbf{D}$  tales que  $\mathbf{C} = \mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}^t$  siendo  $\mathbf{D}$  diagonal cuya diagonal principal está formada por los valores propios de  $\mathbf{C}$  (reales también) y las columnas de  $\mathbf{Z}$  son los vectores propios asociados.

Sean  $\lambda_1 < \lambda_2 < \dots < \lambda_n$  los elementos de  $\mathbf{D}$  ordenados de menor a mayor y supongamos que los primeros  $k$  son negativos.

**Paso 1:** Cambiar cada uno de los  $\lambda_i, i \in \{1, \dots, k\}$  por una cantidad positiva  $\epsilon$ . Esta cantidad se debe escoger muy pequeña para alterar lo mínimo posible la matriz original  $\mathbf{C}$  y convertirla en definida positiva.

**Paso 2:** Examinar la magnitud del resto de valores propios,  $\lambda_i, i \in \{k + 1, \dots, n\}$ , y cambiar sus valores de acuerdo a la siguiente norma:

$$\lambda_i^* = \begin{cases} \epsilon & \text{si } \lambda_i \leq \epsilon \\ \lambda_i & \text{si } \lambda_i > \epsilon \end{cases}$$

Consiguiendo mejorar las características operativas del algoritmo.

Tras estos dos pasos calculamos la matriz:

$$\mathbf{C}^* = \mathbf{Z}\mathbf{D}^*\mathbf{Z}^t \quad (2.59)$$

En general deberemos de escalar los elementos de  $\mathbf{diag}(\mathbf{C}^*)$  para que sean 1 (véase a continuación). Los elementos externos a la diagonal principal no deben ser retocados porque cuando el algoritmo converge siempre que se tiene que  $r_{ij} \in [-1, 1]$ .

En el caso de que la matriz  $\mathbf{C}^*$  sea definida positiva el algoritmo se termina, pero si esto no se cumple se toma  $\mathbf{C}^*$  como  $\mathbf{C}$  y se aplican los dos pasos, hasta que en alguna iteración el algoritmo finalmente converja.

Como se ha mencionado anteriormente, existen diferentes maneras de realizar el ajuste de la matriz  $\mathbf{C}^*$ :

- **Método A:** Sustituir los elementos de la diagonal por 1.
- **Método B:** Igualar a 1 los elementos de la diagonal principal y en caso de que por motivos de redondeo, algún elemento de fuera de la diagonal no esté en  $[-1, 1]$ , sustituirlo por  $-0,999$  ó  $0,999$  según corresponda.
- **Método C:** Cada elemento de una fila se divide por la raíz cuadrada del elemento de dicha fila que esté en la diagonal. Se procede de la misma manera con los elementos de cada columna:

$$r_{i,j}^* = \frac{r_{ij}}{\sqrt{r_{ii}r_{jj}}}$$

- **Método D:** Aplicar el método anterior solamente en aquellos elementos que no están en el rango  $[-1, 1]$ .
- **Método E:** Muy similar al método anterior pero la fórmula tiene la siguiente modificación:

$$r_{ij}^* = \frac{r_{ij}}{\sqrt{(r_{ii} - 0,05)(r_{jj} - 0,05)}}$$

En los métodos C, D, y E los elementos de la diagonal principal de la matriz son 1.

**2. Peter J. Rousseeuw & Geert Molenberghs (1993):**

Estos autores desarrollan en su publicación [RM93] varias técnicas de transformación de matrices, que dividen en dos categorías **métodos de contracción (lineal y no lineal)** y **métodos de no contracción**.

El método de contracción lineal, calcula los valores propios de la matriz **C** y calcula la matriz de correlación de la siguiente manera:

$$\widehat{\mathbf{C}} = \lambda \mathbf{C} + (1 - \lambda) \mathbf{I}_n \quad (2.60)$$

Siendo  $\lambda$  el mayor valor propio en el intervalo  $[0, 1]$  que haga a 2.60 semidefinida positiva.

La técnica no lineal se centra en actuar sobre cada elemento que no está en la **diag(C)** transformándolo mediante una función no lineal  $f : [-\infty, \infty] \rightarrow [-1, 1]$  continua y monótona creciente. La transformación se realiza de la siguiente manera:

$$\widehat{c}_{ij} = \begin{cases} f^{-1}(f(c_{ij}) + \Delta) & \text{si } c_{ij} < -f^{-1}(\Delta) \\ 0 & \text{si } |r| \leq f^{-1}(\Delta) \\ f^{-1}(f(c_{ij}) - \Delta) & \text{si } c_{ij} > f^{-1}(\Delta) \end{cases} \quad (2.61)$$

siendo  $\Delta$  un número positivo próximo a cero, repitiendo 2.61 hasta que  $\widehat{\mathbf{C}}$  fuera semidefinida positiva. Las siguientes funciones son muy utilizadas:

- $f_1(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} = \tanh(x)$  y  $f_1^{-1}(x) = \frac{1}{2} \ln\left(\frac{1+x}{1-x}\right) = \tanh^{-1}(x)$
- $f_2(x) = \frac{2}{\pi} \arctan(x)$  y  $f_2^{-1}(x) = \tan\left(x \frac{\pi}{2}\right)$

En cuanto a los métodos de no contracción, el primero del que habla es el **método del valor propio** y es muy similar al mencionado en [ID82], utilizando una variante del metodo C para ajustar la matriz y que sea de correlación. Los pasos del algoritmo son los siguientes:

**Paso 1:** Encontrar una matriz diagonal **D** y una matriz ortogonal **P** de tal manera que:

$$\mathbf{C} = \mathbf{PDP}^t$$

donde **diag(D)** =  $\{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$  los valores propios de **C** y las filas de **P** formadas por los vectores asociados a dichos valores propios.

**Paso 2:** En el caso de que **C** no sea ni semidefinida positiva ni definida positiva, al menos uno de los  $\lambda_i, i = 1, \dots, n$  será negativo por lo que tendremos que hacer:

$$\lambda_i^* = \begin{cases} \epsilon & \text{si } \lambda_i \leq 0 \\ \lambda_i & \text{si } \lambda_i > 0 \end{cases}$$

en el caso en el que precisemos de una matriz definida positiva, si lo que queremos es que simplemente lo sea semidefinida, basta con hacer  $\epsilon = 0$ . Una vez hecho esto, se sustituye la matriz  $\mathbf{D}$  por  $\mathbf{D}'$ .

**Paso 3:** Construimos la matriz  $\mathbf{C}' = \mathbf{P}\mathbf{D}'\mathbf{P}^t$ , pero como en general la diagonal de  $\mathbf{C}'$  no tiene porqué estar compuesta de 1, tenemos que ajustarla. Para ello generamos una matriz diagonal  $\mathbf{D}_1$  con  $\frac{1}{\sqrt{c'_{jj}}}$ ,  $j = 1, \dots, n$ , y finalmente se construye la matriz de correlación que buscamos de la siguiente manera:

$$\widehat{\mathbf{C}} = \mathbf{D}_1\mathbf{C}'\mathbf{D}_1 \quad (2.62)$$

El segundo método recibe el nombre de **método de escalado**. Enfoca el problema de encontrar la matriz de correlaciones más próxima a una dada como un problema de optimización. Trata de encontrar la mejor matriz de correlaciones mediante la minimización de un criterio que refleje la proximidad entre dos matrices. En [RM93] se mencionan dos posibles funciones:

$$S = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (c_{ij} - c'_{ij})^2 \quad (2.63)$$

$$S_w = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}(c_{ij} - c'_{ij})^2 \quad (2.64)$$

La función definida en 2.63, está relacionada con el método estadístico de escalado multidimensional y es una potencia de la distancia euclídea. En cambio, 2.64 asume que la confianza entre los coeficientes de correlación no es la misma. Confianza que se puede cuantificar mediante el parámetro  $w_{ij}$ .

De este modo este algoritmo se centra en buscar una matriz  $\widehat{\mathbf{C}}$  en la intersección de los conjuntos definidos en 2.56 y 2.55 que haga mínima 2.63 o 2.64. Como  $U_n \cap S_n \in \mathbb{R}^{n \times n}$  y además es compacto y convexo la matriz que buscamos existe y además es única [RM93] [Hig02].

La forma de encontrar  $\widehat{\mathbf{C}}$  tiene que ser geométrica ya que desde el punto de vista computacional es inabarcable [RM93]. Podemos asumir que los coeficientes de correlación  $\widehat{r}_{ij}$  tienen varianza 1 por lo tanto cada una de ellos se puede representar como el producto de dos vectores unitarios de  $\mathbb{R}^n$ ,  $\widehat{r}_{ij} = U_i^t U_j$ . Extendiendo esta idea podemos construir la propia matriz  $\widehat{\mathbf{C}}$  como  $\widehat{\mathbf{C}} = \mathbf{U}^t \mathbf{U}$  estando  $\mathbf{U}$  formada por los diferentes vectores columna  $U_i$ .

Basándonos en el hecho de que  $\widehat{\mathbf{C}} \in S_n$ , se deduce del teorema de Choleski para la descomposición de matrices, que la matriz  $\mathbf{U}$  es una matriz triangular superior con elementos no negativos en la diagonal principal. De este modo, la columna  $U_i$  solo va a tener  $i - 1$  componentes libres y además  $\|U_i\|^2 = 1$ .

Una buena manera de representar los elementos de  $\mathbf{U}$  es mediante funciones goniométricas y haciendo que los  $u_{ij}$  sean ángulos, es decir,  $U_i = (\theta_{1i}, \theta_{2i}, \dots, \theta_{(i-1)i})^t, i = 1, \dots, n$ . Una vez construida la matriz, podemos recuperar  $\mathbf{U}$  mediante:

$$u_{ji} = \begin{cases} \sin(\theta_{i1}) \sin(\theta_{i2}) \dots \sin(\theta_{i,i-j}) \cos(\theta_{i,i-j+1}) & \text{si } j \leq i \\ 0 & \text{si } j > i \end{cases}$$

Una vez planteado el problema de esta manera, se dan las condiciones necesarias para que se puedan aplicar algoritmos numéricos que se encarguen de encontrar los  $\theta_{ij}$  adecuados para minimizar cualquiera de las expresiones definidas en 2.63 y 2.64.

Los autores de [RM93], finalizan diciendo que los dos últimos métodos son superiores a los métodos de contracción. La razón es porque actúan sobre toda la matriz de forma conjunta, no como los mencionados métodos de contracción que lo hacen sobre cada elemento de la matriz individualmente, por lo que los  $\widehat{c}_{ij}$  no decrecen tanto. Por otra parte son más fáciles de aplicar y demandan menos capacidad de computación.

### 3. Riccardo Rebonato & Peter Jäckel (1999):

El trabajo publicado en [RJ99] está enfocado en la rama de las finanzas, pero los algoritmos que presenta pueden ser perfectamente aplicables en nuestro contexto.

El primero de ellos recibe el nombre de **descomposición espectral** y se sustenta en el mismo teorema que el recogido en [ID82]. Parte de la expresión  $\mathbf{CS} = \mathbf{DS}$  donde  $\mathbf{D}$  es una matriz diagonal compuesta por los valores propios de  $\mathbf{C}$  y la matriz  $\mathbf{S}$  es una matriz ortogonal cuyas columnas son los vectores propios asociados a cada uno de los  $\lambda_i$ .

Las diferencias entre éste algoritmo y el anterior están en la manera de manipular la matriz  $\mathbf{D}$  y en la manera de ajustar la matriz resultante para que sea de correlación. Los pasos a dar si se sigue este algoritmo son los siguientes:

**Paso 1:** Calcular las matrices  $\mathbf{D}$  y  $\mathbf{S}$  tales que se cumpla:

$$\mathbf{CS} = \mathbf{DS}$$

**Paso 2:** Definir a partir de los  $\lambda_i$  de  $\mathbf{D}$ , los elementos de  $\mathbf{D}'$  según la siguiente norma:

$$\lambda'_i = \begin{cases} \lambda_i & \text{si } \lambda_i \geq 0 \\ 0 & \text{si } \lambda_i < 0 \end{cases}$$

**Paso 3:** Se construyen las matrices  $\mathbf{T}, \mathbf{B}$  y  $\mathbf{B}'$  para realizar los ajustes necesarios y que la matriz resultante sea de correlación de la siguiente manera:

$$\mathbf{T} : t_i = \left[ \sum_m s_{im}^2 \lambda'_m \right]^{-1}$$

$$\begin{aligned}\mathbf{B}' &= \mathbf{S}\sqrt{\mathbf{D}'} \\ \mathbf{B} &= \sqrt{\mathbf{T}}\mathbf{B}' = \sqrt{\mathbf{T}}\mathbf{S}\sqrt{\mathbf{D}'}\end{aligned}$$

**Paso 4:** Se calcula la matriz  $\widehat{\mathbf{C}}$  mediante la expresión:

$$\widehat{\mathbf{C}} = \mathbf{B}\mathbf{B}^t \quad (2.65)$$

Como la matriz definida en 2.65 es semidefinida positiva y tiene la diagonal principal compuesta por 1, es la matriz de correlación buscada.

El segundo de los algoritmos se apoya en que dada una matriz simétrica, en nuestro caso  $\mathbf{C}$ , existe una matriz  $\mathbf{B}$  que es semidefinida positiva [PB96] y además tiene una base geométrica ya que utiliza el sistema de coordenadas angulares sobre  $\mathbb{S}^n$  para construir la matriz  $\mathbf{B}$  [PB96][RJ99]. El algoritmo consta de los siguientes pasos:

**Paso 1:** Obtener las coordenadas de los elementos  $b_{ij}$  de la matriz  $\mathbf{B}$  a partir de  $n \times (n - 1)$  coordenadas angulares  $\theta_{ij}$  de acuerdo a:

$$\begin{aligned}b_{ij} &= \cos(\theta_{ij}) \cdot \prod_{k=1}^{j-1} \sin(\theta_{ik}), j = 1, \dots, n - 1 \\ b_{ij} &= \prod_{k=1}^{j-1} \sin(\theta_{ik}), j = n\end{aligned}$$

Dado un conjunto arbitrario de ángulos  $\theta_{ij}$ .

**Paso 2:** Se construye la matriz  $\widehat{\mathbf{C}}$  mediante:

$$\widehat{\mathbf{C}} = \mathbf{B}\mathbf{B}^t \quad (2.66)$$

La matriz definida en 2.66 cumple con los requisitos para ser matriz de correlación, pero como el conjunto de ángulos se selecciona arbitrariamente, se tiene que controlar la semejanza de los elementos de  $\widehat{\mathbf{C}}$  a los de  $\mathbf{C}$ . Por tanto se debe definir una medida de error estable  $\epsilon = \|\mathbf{C} - \widehat{\mathbf{C}}\|$  como por ejemplo:

- La suma de los cuadrados de las diferencias de los elementos de ambas matrices:  $\sum_{ij}(c_{ij} - \widehat{c}_{ij})^2$ .
- La suma de los cuadrados de las diferencias de los valores propios de ambas matrices:  $\sum_i(\lambda_i - \widehat{\lambda}_i)^2$

Una vez se fije un  $\epsilon$  lo suficientemente pequeño, nos quedaría abordar el tercer y último paso del algoritmo:

**Paso 3:** Calcular el valor de  $\|\mathbf{C} - \widehat{\mathbf{C}}\|$ . Si es menor que  $\epsilon$  se termina el algoritmo, en caso contrario se repiten los dos primeros pasos hasta que se cumpla que la diferencia entre ambas matrices sea menor que  $\epsilon$ .

**4. Nicholas J. Higham (2001):**

En su publicación [Hig02], el autor utiliza los conjuntos definidos previamente en 2.56 y 2.55, así como contempla dos normas derivadas de la norma de Fróbenius que definimos en 2.57, la primera de ellas se define:

$$\|\mathbf{A}\|_W = \|\mathbf{W}^{\frac{1}{2}} \mathbf{A} \mathbf{W}^{\frac{1}{2}}\|_F \quad (2.67)$$

siendo  $\mathbf{W}$  una matriz simétrica y positiva definida. La segunda de las normas se define de la siguiente manera:

$$\|\mathbf{A}\|_H = \|\mathbf{H} \circ \mathbf{A}\|_F \quad (2.68)$$

donde  $\mathbf{H}$  es una matriz simétrica positiva de pesos y  $\circ$  denota el producto de Hadamard,  $\mathbf{A} \circ \mathbf{B} = (a_{ij}b_{ij})$ .

El motivo utilizar la ponderación con la matriz  $\mathbf{H}$  es que si se tiene confianza en diferentes elementos de la matriz  $\mathbf{A}$  asignando el coeficiente  $h_{ij}$  un valor alto, se puede conseguir que el elemento de la matriz  $X$   $x_{ij}$  sea muy próximo a  $a_{ij}$ . En cambio, si lo que ocurre es todo lo contrario, basta con asignar al elemento  $h_{ij}$  un valor pequeño.

Por otro lado, la norma 2.67 no permite la ponderación individual de los elementos de  $\mathbf{A}$ , pero a cambio facilita mucho los cálculos ya que es una congruencia y por lo tanto conserva la inercia, mientras que la norma 2.68 sólo mantiene la simetría.

Con lo cual encontrar la matriz de correlación más próxima a una dada  $\mathbf{A}$  se reduce a 2.58. Además los conjuntos  $S_n$  y  $U_n$  son cerrados y convexos  $U_n \cap S_n \neq \emptyset$  y existe una única matriz que verifica 2.58 [Lue97]. Así que para cada matriz  $\mathbf{C}$  de pseudo-correlación asociada a las variables de resultado de nuestros estudios, existe una única matriz  $\widehat{\mathbf{C}}$  que es de correlación y que cumple con 2.58.

El método desarrollado en [Hig02] utiliza la proyección de la matriz de pseudo-correlación  $\mathbf{C}$  tanto sobre  $S_n$  como sobre  $U_n$  respecto a la norma de Fróbenius. Ambas proyecciones se definen de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} P_S : \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}) &\longrightarrow S_n \\ \mathbf{A} &\mapsto P_S(\mathbf{A}) = \mathbf{W}^{\frac{1}{2}} ((\mathbf{W}^{\frac{1}{2}} \mathbf{A} \mathbf{W}^{\frac{1}{2}})_+) \mathbf{W}^{\frac{1}{2}} \end{aligned} \quad (2.69)$$

Cumpléndose  $\mathbf{diag}(P_S(\mathbf{A})) \geq \mathbf{diag}(\mathbf{A})$  y donde  $\mathbf{A}_+ = \mathbf{Q} \mathbf{diag}(\max(\lambda_i, 0)) \mathbf{Q}^t$  con  $\mathbf{A} = \mathbf{Q} \mathbf{D} \mathbf{Q}^t$ ,  $\mathbf{D}$  diagonal y  $\mathbf{Q}$  ortogonal.

$$\begin{aligned} P_U : \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R}) &\longrightarrow U_n \\ \mathbf{A} &\mapsto P_U(\mathbf{A}) = \mathbf{A} - \mathbf{W}^{-1} \mathbf{diag}(\theta_i) \mathbf{W}^{-1} \end{aligned} \quad (2.70)$$

donde  $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_n)^t$  es la solución del sistema lineal  $(\mathbf{W}^1 \circ \mathbf{W}^{-1})\theta = \mathbf{diag}(\mathbf{A} - \mathbf{I})$ .

Tras definir las proyecciones sobre los conjuntos  $S_n$  y  $U_n$ , vamos a ver en qué consiste el método de las proyecciones alternadas que es en el que se basa el método presentado en [Hig02]. Esta idea ya fue analizada por Hilbert y fue von Neumann quien probó su convergencia a un elemento de la intersección. En cambio, cuando se trabaja con subconjuntos cerrados y convexos (nuestro caso), es posible que el punto de la intersección al que se llegue sólo sea óptimo [Han88]. Por lo tanto es necesario incluir una modificación en el proceso iterativo diseñada por Dykstra [Dyk83]. La clave de este algoritmo es realizar sucesivamente proyecciones sucesivas de la matriz que tengamos en cada paso, explicada de manera gráfica en la figura 2.4 2.71:

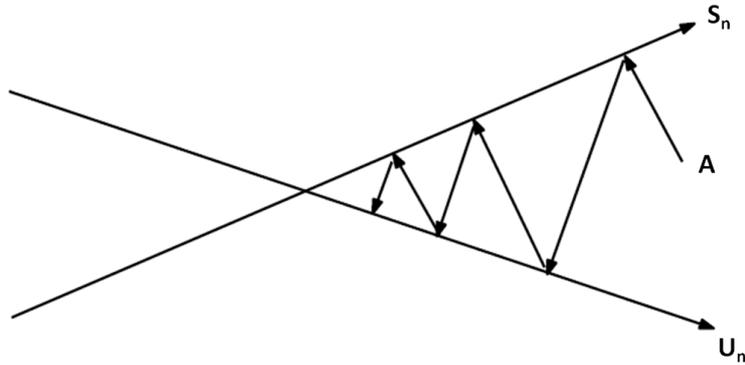


Figura 2.4: Representación gráfica del método de proyecciones sucesivas.

Aplicando las proyecciones ya mencionadas de la siguiente manera:

$$\mathbf{A} \leftarrow P_U(P_S(\mathbf{A})) \quad (2.71)$$

Los pasos que componen este algoritmo son los siguientes:

**Paso 0:** Definimos los elementos  $\Delta \mathbf{S}_0$  y  $Y_0 = \mathbf{C}$  siendo  $\mathbf{C}$  una matriz de pseudo-correlación.

**Paso 1:**  $\mathbf{R}_k = \mathbf{Y}_{k-1} - \Delta \mathbf{S}_{k-1}$ . Siendo  $\Delta \mathbf{S}_{k-1}$  la corrección de Dykstra.

**Paso 2:**  $\mathbf{X}_k = P_S(\mathbf{R}_k)$ .

**Paso 3:**  $\Delta \mathbf{S}_k = \mathbf{X}_k - \mathbf{R}_k$ .

**Paso 4:**  $\mathbf{Y}_k = P_U(\mathbf{X}_k)$

Que converge a la matriz de correlación deseada cuando  $k \rightarrow \infty$  de manera lineal. Pero para poder asegurar esta convergencia es necesario establecer un criterio de parada a través de un coeficiente de tolerancia. En este

caso la definiremos de la siguiente manera:

$$\max\left\{\frac{\|\mathbf{X}_k - \mathbf{X}_{k-1}\|_\infty}{\|\mathbf{X}_k\|_\infty}, \frac{\|\mathbf{Y}_k - \mathbf{Y}_{k-1}\|_\infty}{\|\mathbf{Y}_k\|_\infty}, \frac{\|\mathbf{Y}_k - \mathbf{X}_{k-1}\|_\infty}{\|\mathbf{Y}_k\|_\infty}\right\}$$

aplicado después de realizar el paso 4 en cada iteración.

### **5. Pasha Zusmanovich (2013):**

Este método de transformación de matrices publicado en [Zus13]. Está basado en la teoría de Arnold de deformación de matrices [Arn71], pero a causa de las propiedades de las matrices que tratamos, el algoritmo se reduce al publicado en [ID82] con el método de normalización C y también muy similar al publicado en [RM93]. Por lo que no vamos a entrar más en detalle.

## **2.2.7. Metodología del trabajo de tesis doctoral.**

El objetivo de este trabajo de tesis doctoral es desarrollar un método de metanálisis multivariado que trate de estimar la correlación existente entre las variables de resultado de la mejor manera posible, porque como ya se ha justificado anteriormente, desempeña un papel muy importante a la hora de obtener los estimadores del efecto conjunto a través del fenómeno conocido como “borrowing of strength”.

Con este fin hemos introducido la imputación múltiple. Esta técnica permite trabajar con valores perdidos de una manera fácil e intuitiva y como en nuestro caso estas correlaciones no suelen ser reportadas y el modelo las asume conocidas, podemos verlas como valores perdidos. Para poder aplicar la imputación múltiple, era necesario probar que los valores perdidos cumplieran unas determinadas condiciones. En este caso se puede ver como siguen un mecanismo ignorable (MCAR o MAR) ya que los valores perdidos en la correlación intra-estudios no están relacionados con sus propios valores ni con los valores de las variables de resultado recogidas.

La correlación es una magnitud encargada de cuantificar la relación existente entre dos variables y recorre un espacio de posibles valores acotado, es decir,  $\rho \in [-1, 1]$  y se calcula a partir de cada pareja de variables seleccionada.

**Datos agrupados.** En esta situación los datos que tenemos son las mediciones de las diferentes variables de resultado por cada grupo de tratamiento y por cada estudio. Como el coeficiente de correlación se calcula a partir de datos individuales, tenemos que idear otra forma de poder obtenerlos. La idea que vamos a seguir, ver figura 2.5 2.5 es la de las imputaciones múltiples, por lo que tendremos que estimar una serie de valores para cada uno de los

coeficientes de correlación. La manera de poder conseguirlos va a ser a partir de una distribución de probabilidad, para lo cual nos apoyaremos en la idea bayesiana de no sólo utilizar la información de los estudios.

Una vez recogida toda la información posible acerca de la relación entre cada pareja de variables de resultado, tanto la proveniente de los diferentes estudios como aquella ajena a los mismos, vamos a seleccionar de todas las distribuciones de probabilidad aquella que mejor se ajusten y serán éstas las que utilizemos para generar mediante el teorema de Bayes 2.34 la distribución predictiva, siempre que sea posible.

De esta manera podemos utilizar cualquier distribución de probabilidad: normal truncada, distribución beta, distribución uniforme, etc. Obviamente el intervalo donde se definan estará íntimamente ligado a la información disponible ya que si es lo suficientemente válida, podremos utilizar intervalos  $[a, b] \in [-1, 1]$ . En cambio si dicha información es insuficiente, tendremos que contemplar la posibilidad de que el coeficiente correlación pueda ser cualquiera, es decir, tendremos que definir la distribución de probabilidad en  $[-1, 1]$ .

Tras determinar la distribución para cada coeficiente de correlación, deberemos determinar el número de imputaciones  $m$ . Para ello extraeremos una muestra de  $m$  valores independientes utilizando cada distribución predictiva para  $\rho$ , construyendo  $m$  matrices de correlación para cada estudio. Posteriormente, utilizaremos cada una de las matrices de correlación del paso anterior para realizar un metanálisis multivariado. Llegados a este punto, tendremos  $m$  metanálisis diferentes, teniendo  $m$  estimadores del tamaño del efecto conjunto para cada variable de resultado, así como de  $m$  errores estándar asociados. Mediante las reglas de Rubin 2.43 y 2.46, combinaremos los valores de estos  $m$  estimadores del tamaño del efecto y sus errores estándar, para obtener un único estimador conjunto y un único error estándar donde esté también incluida la variabilidad asociada al proceso de imputación.

Obviamente para que las propuestas anteriores sean de utilidad, al menos no tienen que ser peores que las técnicas que ya existen y que están recogidas en las secciones anteriores. Por lo tanto vamos a tener que comparar los resultados obtenidos mediante la imputación múltiple con las técnicas empleando de estimación de parámetros: MLE 2.23 o RMLE 2.28 y método de los momentos [JWT10].

Para poder hacerlo vamos a emplear dos conjuntos de datos, unos estarán obtenidos mediante simulación para ver como es el comportamiento de las diferentes técnicas en distintos escenarios. Luego lo repetiremos utilizando un conjunto de datos reales formado por estudios publicados en los que se estudia la eficacia del donepezilo, potenciador cognitivo, en enfermos de esquizofrenia

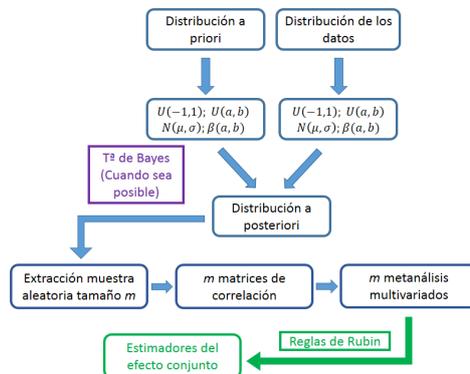


Figura 2.5: Esquema del análisis con datos agrupados.

para el que estimaremos mediante imputación múltiple los tamaños del efecto conjunto utilizando diferentes matrices de correlación.

Para construir el conjunto de datos simulado, vamos a utilizar por una parte la información obtenida en la búsqueda bibliográfica y un conjunto de datos externo. Este conjunto de datos externo, será el nos permita construir una matriz de correlaciones externa. En otras palabras, los datos simulados serán los formados por los estimadores del tamaño del efecto junto con sus desviaciones estándar obtenidos de la literatura y la matriz de correlaciones externa.

Por tanto, al ser el conjunto de datos disponible que más se acerca a la situación real, será el que se utilice para valorar cuál será, en nuestro caso, la mejor aproximación al problema que nos ocupa. Este problema es valorar mediante un metanálisis multivarido, para un conjunto de variables de resultado cognitivas, la eficacia del empleo de potenciadores cognitivos en pacientes de esquizofrenia como tratamiento coadyuvante.

La implementación de los diferentes algoritmos para transformar en semi-definidas positivas, aquellas matrices formadas por los coeficientes de correlación, obtenidos de las diferentes distribuciones de probabilidad mencionadas antes que no lo eran, se llevó a cabo a partir de funciones programadas en **R** [RC15] a tal efecto y que se muestran en el anexo 1 8.

Tras el proceso de imputación múltiple a partir de las diferentes matrices de correlación construidas, la combinación de los estimadores conjuntos del tamaño del efecto asociados a las variables de resultado para cada estudio, junto con sus errores estándar y el cálculo de la variabilidad de dicho proceso, se llevaron a cabo gracias a la programación ex profeso de funciones en **R**

[RC15].

Para seleccionar la técnica que ofrece los mejores resultados, lo que se va a hacer es comparar los resultados obtenidos con todas la técnicas mencionadas con los que se tienen al utilizar la matriz de correlaciones externa.

La comparación de los estimadores del tamaño del efecto de las diferentes variables de resultado, se van a calcular los valores absolutos de sus diferencias con respecto a los estimadores obtenidos con la matriz de correlaciones externa y también se calculará la distancia euclídea existente entre los vectores de estimadores de obtenidos con cada técnica y los obtenidos con la matriz de correlaciones externa.

Una vez hechas todas estas comparaciones, se seleccionará como mejor técnica aquella que presente la menor distancia euclídea para los estimadores del tamaño del efecto de las variables de resultado.

La totalidad de análisis estadísticos se realizarán con **R** [RC15]. Los metanálisis univariados se realizarán con el paquete **meta** [Sch15]. El metanálisis multivariado se realizará utilizando el paquete **mvmeta** [GAK12]. La construcción de las distribuciones de probabilidad que se emplearán para generar las imputaciones de los coeficientes de correlación de las variables de resultado se hará con el paquete **LearnBayes** [Alb14]. Las distribuciones normales a partir de las que obtendremos las imputaciones de los diferentes coeficientes de correlación, se truncarán en el intervalo  $[0, 1]$  con el paquete **truncnorm** [TSMB14].

Todos los programas mencionados, se adjuntan en el anexo 1 8, para que se pueda leer el código desarrollado en las mismas.

# Capítulo 3

## Resultados

En este capítulo vamos a presentar, en primer lugar, los resultados tanto de la revisión sistemática realizada con los datos reales como los obtenidos tras imputar la matriz de correlaciones siguiendo las ideas desarrollada en la figura 2.5 2.5. Una vez presentados estos resultados, vamos a realizar las comparaciones oportunas para saber cuál de las dos perspectivas ofrece unos resultados más próximos a los obtenidos al utilizar la información externa.

La manera en la que vamos a comparar las dos perspectivas es la siguiente: comprobar que la magnitud del estimador conjunto de cada variable de resultado es similar al estimador del tamaño del efecto.

### 3.1. Resultados de la revisión bibliográfica.

Tras realizar una exhaustiva búsqueda en las diferentes bases de datos indicadas en el capítulo 2 y de acuerdo a los criterios de búsqueda establecidos, vamos a considerar los siguientes cuatro estudios. El realizado por Akhondzadeh en 2008 [AGN<sup>+</sup>08], el que desarrolló Freudenreich en 2005 [FHD<sup>+</sup>05], el que llevó a cabo Friedman en 2002 [FAH<sup>+</sup>02] y el que desarrolló Lee en 2006 [LLK07]. En el anexo 3 10 se describe el riesgo de sesgos presente en cada uno de los estudios, información necesaria para poder conocer la calidad de los mismos. Los algoritmos empleados en la búsqueda bibliográfica aparecen recogidos en el anexo 2 9.

### 3.2. Selección de las variables de resultado.

De acuerdo a la iniciativa MATRICS, que como ya se ha visto en el capítulo 1, trata de englobar por dominios cognitivos las diferentes pruebas clínicas

que existen para la evaluación de los déficits cognitivos, seleccionamos únicamente las escalas recogidas en tres de ellos. El motivo fue que estos tres dominios: atención, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo, recogían una mayor cantidad de información que el resto. Como los estudios no empleaban la misma batería a la hora de medir cada uno de ellos, el estimador del efecto que hemos seleccionado para el metanálisis ha sido la **Diferencia de Medias Estandarizada (SMD)**, que estandariza las diferencias entre las medias de cada tratamiento despojándolas así de la escala y pudiendo por tanto combinar las diferencias entre las puntuaciones de cada una de las diferentes pruebas utilizadas. La fórmula para calcular la **SMD** para una determinada variable de resultado es:

$$SMD = \frac{\overline{X}_{trat} - \overline{X}_{ctrl}}{s^*} \quad (3.1)$$

$$s^* = \sqrt{\frac{(n_{trat} - 1)s_{trat}^2 + (n_{ctrl} - 1)s_{ctrl}^2}{n_{trat} + n_{ctrl} - 2}} \quad (3.2)$$

donde  $s^*$  es la desviación conjunta del grupo tratamiento y grupo control,  $\overline{X}$  y  $s^2$  la media y varianza de la variable de resultado de cada grupo.

### 3.3. Características de los estudios incluidos en el metanálisis.

En esta sección se van a resumir los diferentes aspectos de interés de los estudios incluidos en el metanálisis. Estos aspectos son los siguientes:

#### 3.3.1. Aspectos metodológicos.

En el cuadro 3.1 vamos a recoger el numero de pacientes incluidos en ambas ramas de tratamiento (antipsicótico + donepezil vs. antipsicótico + placebo) y los dominios cognitivos para los que se ha recogido información. La descripción de las pruebas seleccionadas por los estudios para evaluar los diferentes dominios cognitivos se encuentra en el anexo 3 10

#### 3.3.2. Datos crudos recogidos en los estudios.

A continuación vamos a ver los datos recogidos por cada estudio en cada una de las dos ramas para cada dominio cognitivo en el cuadro 3.2 3.3.2.

Estudio	Grupo tratamiento	Grupo control	Dominio cognitivo
Akhondzadeh 2008	15	15	Atención, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo
Freudenreich 2005	19	17	Atención, funcionamiento ejecutivo
Friedman 2002	8	18	Atención
Lee 2006	12	12	Atención y memoria de trabajo

Cuadro 3.1: Características de los estudios incluidos en el metanálisis.

Estudio	Atención	Memoria de trabajo	Funcionamiento ejecutivo
Akhondzadeh 2008	6,43 ± 1,41 (tto)	5,86 ± 0,99 (tto)	2,18 ± 0,67 (tto)
	6,33 ± 1,04 (ctrl)	5,7 ± 0,88 (ctrl)	2,28 ± 0,65 (ctrl)
Freudenreich 2005	8,42 ± 1,69 (tto)		131,40 ± 71,12 (tto)
	9,31 ± 1,32 (ctrl)		186,50 ± 109,69 (ctrl)
Friedman 2002	0,42 ± 0,57 (tto)		
	0,03 ± 0,46 (ctrl)		
Lee 2006	5,00 ± 0,82 (tto)	4,00 ± 0,75 (tto)	
	5,00 ± 1,00 (ctrl)	3,0 ± 1,44 (ctrl)	

Cuadro 3.2:  $\bar{X} \pm SD$  para cada dominio cognitivo por estudio.

### 3.3.3. Estimadores del efecto.

Como ya se ha mencionado previamente, debido al carácter continuo de las mediciones realizadas en los estudios y a que en no todos ellos la herramienta para recoger la información relacionada con los dominios cognitivos de los pacientes fueron las mismas, se ha elegido la **SMD** como magnitud para cuantificar el efecto del tratamiento en cada uno de los dominios.

En cuadro 3.3 3.3.3, se muestran los tamaños del efecto para cada dominio cognitivo. Si el estimador es mayor que cero quiere decir que el tratamiento es efectivo, mientras que si es menor o igual que cero no.

Estudio	Atención	Memoria de trabajo	Funcionamiento ejecutivo
Akhondzadeh 2008	0,08 ± 0,36	0,17 ± 0,36	-0,15 ± 0,36
Freudenreich 2005	-0,57 ± 0,33		-0,59 ± 0,33
Friedman 2002	0,76 ± 0,42		
Lee 2006	0,00 ± 0,4	0,84 ± 0,41	

Cuadro 3.3:  $\widehat{SMD} \pm SD$  para cada dominio cognitivo por estudio.

### 3.4. Metanálisis univariado.

La primera aproximación que realizamos y que nos va a permitir comenzar con la comparación de los diferentes métodos propuestos es la tradicional. Aquí vamos a mostrar los resultados de los metanálisis univariados, uno por cada variable de resultado.

#### 3.4.1. Metanálisis para la variable de resultado atención.

El gráfico generado, ver figura 3.1 3.1, nos ofrece el estimador del efecto y el intervalo de confianza asociado a cada uno de los estudios que recogen información relacionada con atención.

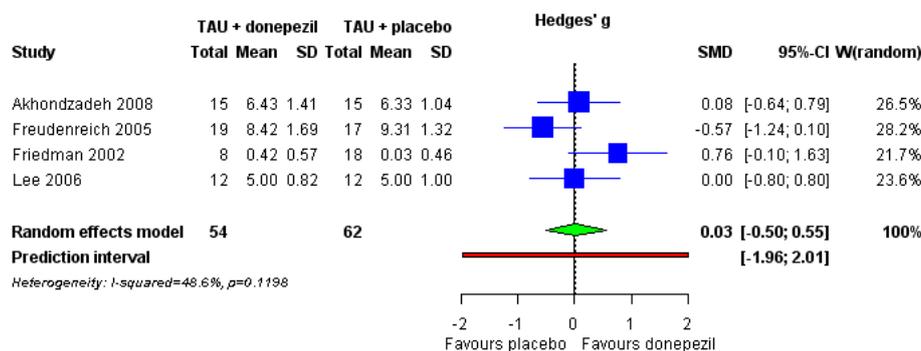


Figura 3.1: Forest plot del metanálisis univariado para la variable atención.

Se puede apreciar que el estimador conjunto es prácticamente nulo, además de no ser significativo ya que su intervalo de confianza contiene al valor de la hipótesis nula 0, concretamente el p-valor asociado es 0,924. Por otro lado la heterogeneidad presente en el metanálisis tampoco es significativa, su magnitud es de  $I^2 = 48\%$  y el p-valor asociado es 0,1198.

### 3.4.2. Metanálisis para la variable de resultado memoria de trabajo.

En este caso, ver figura 3.2 3.2, podemos observar como la magnitud del estimador conjunto indica que el tratamiento es mejor que el placebo, pero nuevamente el valor de la hipótesis nula se encuentra en el intervalo de confianza, lo que hace que no sea estadísticamente significativo. La heterogeneidad es menor que en el caso del metanálisis anterior ya que es del  $I^2 = 30,1\%$  con un p-valor asociado de 0,2316.

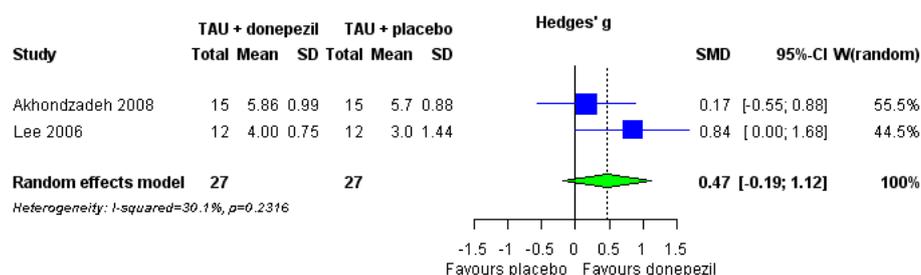


Figura 3.2: Forest plot del metanálisis univariado para la variable memoria de trabajo.

### 3.4.3. Metanálisis univariado para la variable de resultado funcionamiento ejecutivo.

Por último nos queda realizar el metanálisis asociado al funcionamiento ejecutivo. Al igual que en los dos casos anteriores, al observar la figura 3.3 3.3 se puede ver que es del mismo estilo:

En este caso podemos apreciar que el estimador conjunto del efecto favorece al placebo sobre el tratamiento, pero nuevamente no podemos decir que sea estadísticamente significativo ya que el valor de la hipótesis nula también

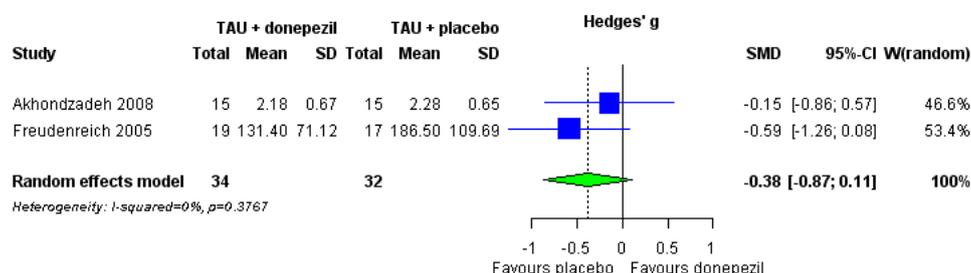


Figura 3.3: Forest plot del metanálisis univariado para la variable funcionamiento ejecutivo.

se encuentra en el intervalo de confianza. Esta falta de significación está corroborada por el p-valor asociado al estimador ya que es 0,1246. Para este dominio cognitivo no existe heterogeneidad,  $I^2 = 0$ .

### 3.5. Metanálisis multivariado utilizando información externa para el cálculo de las correlaciones.

Como se ha mencionado anteriormente, para saber hasta qué punto alguna de las dos técnicas que se han propuesto proporcionan resultados fiables, vamos a realizar un metanálisis con datos externos. Estos datos externos forman una base de datos individuales con las mediciones realizadas a un conjunto de pacientes en una situación similar a la de los componentes de los estudios incluidos en nuestro metanálisis.

Debido a que son mediciones individuales, se pudo construir una matriz de correlaciones para los dominios que estamos contemplando. La matriz obtenida a partir de estos datos externos se recoge en el cuadro 3.4 3.5:

	Atención	Memoria trabajo	Func. ejecutivo
Atención	1	0.6665	0.3696
Memoria trabajo	0.6665	1	0.4353
Func. ejecutivo	0.3696	0.4353	1

Cuadro 3.4: Correlación entre las variables de resultado a partir de los datos externos.

Una vez calculada la matriz y junto con los datos recogidos en el cuadro 3.3 3.3.3, se realizó el metanálisis multivariado empleando el paquete **mvmeta** utilizando los métodos de **método de los momentos**, **máxima verosimilitud** y **máxima verosimilitud restringida**. Los resultados obtenidos fueron recogidos en los cuadros 3.5 3.5, 3.6 3.5 y 3.7 3.5 respectivamente:

V. Resultado	Estimador conjunto	Error estándar	IC 95 %
Atención	0.0207	0.2800	(-0.5280,0.5695)
Memoria trabajo	0.4342	0.2532	(-0.0621,0.9305)
Func. Ejecutivo	-0.2511	0.2443	(-0.7298,0.2277)

Cuadro 3.5: Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante el método de los momentos.

V. Resultado	Estimador conjunto	Error estándar	IC 95 %
Atención	0.0101	0.2396	(-0.4595,0.4798)
Memoria trabajo	0.4571	0.2700	(-0.0720,0.9862)
Func. Ejecutivo	-0.2368	0.2587	(-0.7439,0.2703)

Cuadro 3.6: Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante máxima verosimilitud.

V. Resultado	Estimador conjunto	Error estándar	IC 95 %
Atención	0.0220	0.2749	(-0.5168,0.5609)
Memoria trabajo	0.4805	0.3557	(-0.2166,1.1775)
Func. Ejecutivo	-0.2310	0.2770	(-0.7740,0.3120)

Cuadro 3.7: Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante máxima verosimilitud restringida.

De estos tres métodos el que ofrece en general la mejor aproximación a los estimadores multivariados es el que utiliza la **técnica de los momentos**, ya que la distancia euclídea entre los vectores obtenidos de estimadores obtenidos con esta técnica y los obtenidos con los univariados es de 0.139 por 0.142 con máxima verosimilitud y 0.151 con máxima verosimilitud restringida.

### 3.6. Metanálisis multivariados utilizando la técnica de la imputación múltiple.

En esta sección vamos a poner en práctica la perspectiva de imputación de valores perdidos a partir de la imputación múltiple de los coeficientes de correlación, mostrada en la figura 2.5 2.5, utilizando tanto la distribución normal como la distribución beta. Para justificar la aplicación de la imputación múltiple debemos cerciorarnos de que los datos faltantes son MCAR. Esto es obvio ya que en ningún momento tanto las correlaciones como las observaciones individuales fueron ocultadas deliberadamente, sino que no fueron publicadas porque los autores no lo vieron relevante.

Como se verá más adelante, ha sido necesario programar funciones para poder realizar tanto la imputación múltiple, como determinados pasos previos a poder obtener los resultados finales del metanálisis multivariado. Para poder conocer el código de dichas funciones es necesario ir al anexo 1 8

#### 3.6.1. Descripción del modelo de imputación múltiple.

Una vez dicho esto, se diseñó el modelo de imputación siguiendo los cada uno de los cinco pasos planteados en 2.2.5:

**Paso 1:** Los estimandos seleccionados de acuerdo a la figura 2.5 2.5 fueron los **estimadores conjuntos del tamaño del efecto para cada variable de resultado**.

**Paso 2:** En la figura 2.5 2.5, se tomaron dos distribuciones de probabilidad a partir de las cuales se extrajeron los  $m$  posibles valores para los distintos coeficientes de correlación. Debido a la naturaleza de los datos, no pudimos seguir una línea estrictamente bayesiana, ya que no podíamos establecer una distribución de verosimilitud debido a que los estudios no recogen dichos coeficientes. Por lo tanto, solo se tenía información para establecer la distribución a priori. Por lo tanto, utilizando la información procedente de la base de datos externa y la hipótesis de que los dominios cognitivos están correlacionados de manera positiva, construimos una distribución para la cual el 80% de sus posibles valores estuvieran entre  $\rho_{min} = 0,3$  y  $\rho_{max} = 0,7$  y otra distribución para la cual tuviera el 50% de sus valores también entre  $\rho_{min} = 0,3$  y  $\rho_{max} = 0,7$ , contemplando de este modo un escenario diferente.

Las distribuciones seleccionadas fueron:

- i) **Distribución normal**, para asumir un escenario en el cual los coeficientes de correlación se distribuyan de forma simétrica respecto de la

media de la distribución. Lógicamente se truncó en el intervalo  $[0, 1]$  por la definición del coeficiente de correlación y para mantener la coherencia con nuestra hipótesis de partida.

- ii) **Distribución beta**, para asumir un escenario en el cual no existiera esa simetría contemplada en el escenario anterior. Como esta distribución está definida en el intervalo  $[0, 1]$  y gracias a su gran versatilidad, su elección era casi obligatoria.

**Paso 3:** Para estimar el número óptimo de imputaciones  $m$ , lo primero que se hizo fue calcular el número de coeficientes de correlación faltantes. El número de outcomes considerados en el metanálisis es 3, lo que suponía 6 coeficientes de correlación por estudio. De estos 6 coeficientes, tres son conocidos (el coeficiente de correlación de una variable consigo misma es 1), por lo que de los 24 coeficientes de correlación únicamente desconocemos la mitad.

Se seleccionaron tres valores de  $m$  siguiendo las ideas explicadas en el capítulo de metodología 2. Siguiendo la idea de [Sch97], como para todos los valores de  $\gamma$  contemplados (superiores al nuestro), para valores de  $m > 10$  no se gana tanto en eficiencia, tomamos  $m = 10$  como un posible número de imputaciones a utilizar.

$m$	$\gamma = 0,1$	$\gamma = 0,3$	$\gamma = 0,5$	$\gamma = 0,7$	$\gamma = 0,9$
3	97	91	86	81	77
5	98	94	91	88	85
10	99	97	95	93	92
20	100	99	97	97	96

Cuadro 3.8: Porcentaje de eficiencia alcanzada con diferente número de imputaciones y en función de la fracción de información faltante.

Para no dejar de tener el descubrimiento de [Roy04], en el que dice que los grados de libertad de la distribución t también influyen en la longitud del intervalo de confianza y aconseja que  $m \geq 20$ , también se pensó que sería útil hacer que el número de imputaciones a utilizar,  $m$ , fuese 30 y 60.

Por otra parte, tanto Bodner en [Bod08] como Royston en [Roy04], proponen como número mínimo de imputaciones para conseguir una estabilidad en el intervalo de confianza del estimando conjunto al menos valores de  $m \geq 20$ .

Finalmente, de acuerdo al cuadro 3.9 3.6.1 y a lo expuesto en párrafo anterior, el número de imputaciones que se seleccionaron fueron  **$m = 10, 30, 60$** .

Hemos considerado valores también superiores a 10, porque aunque la ganancia en eficiencia no compensaba con el aumento del valor de  $m$ , si que se iba a ganar en la precisión los intervalos de confianza.

**Paso 4:** De este modo pasamos a tener 10, 30 y 60 bases de datos completas y diferentes entre si, las cuales analizamos como si fueran las originales.

**Paso 5:** Una vez sustituidos los valores perdidos por cada uno de los  $m$  valores obtenidos del modelo de imputación, es necesario obtener el único valor que se va a utilizar como “valor real” de cada estimador conjunto del tamaño del efecto para cada variable de resultado. Para ello utilizaremos la fórmula 2.43 y también utilizaremos las fórmulas 2.44, 2.45 junto con 2.46 para controlar la variabilidad provocada por la estimación. Una vez conocidos los valores de estos parámetros, construiremos los intervalos de confianza asociados con 2.48 y 2.47.

### 3.7. Resultados de los metanálisis multivariado con imputación múltiple.

En este apartado se van a presentar los resultados obtenidos siguiendo la perspectiva mencionada en la figura 2.5 2.5 utilizando el modelo de imputación múltiple desarrollado anteriormente, tanto con la distribución normal como con la distribución beta.

De acuerdo a la definición de matriz de correlación, es necesario que el determinante de la misma sea mayor o igual que cero, por lo que se reportaron diferentes métodos para solucionar este problema. En el caso de que los diferentes valores de los coeficientes de correlación obtenidos en el proceso, formaran matrices que no fuesen semidefinidas positivas, se realizó un metanálisis con el resultado ofrecido por cada una de estas técnicas. De este modo, se aseguró que las matrices de varianzas-covarianzas utilizadas fueran reales, haciendo que la distribución multivariante que asume el método existiese.

Las matrices de correlación que se van a utilizar para construir las matrices de varianzas-covarianzas serán aquellas para las que vez que efectivamente hayamos asegurado que su determinante es mayor o igual que cero. Estas matrices y las construidas en pasos intermedios serán incluidas en el anexo 4 12.

### 3.7.1. Imputación de los coeficientes de correlación a partir de una distribución normal.

#### Datos utilizados en el metanálisis multivariado.

En el cuadro 3.3 3.3.3, se recogen los tamaños del efecto y las desviaciones estándar de los dominios cognitivos recogidos en los cuatro estudios. Los dominios cognitivos que no están recogidos se sustituyeron por los siguientes valores: el estimador del tamaño del efecto se fijó a 0 (no efecto) y la desviación estándar se sustituyó por NA (missing). Esto supuso un pequeño problema a la hora de construir las matrices de varianzas-covarianzas, pero eso se explicará más adelante.

#### Construcción de la distribución de probabilidad.

Utilizando el paquete **LearnBayes** de R se determinaron los parámetros de la distribución normal para que como se mencionó anteriormente, el 80 % de los posibles valores se encontraran en el intervalo  $[0,3,0,7]$ . Por lo tanto la distribución seleccionada fue:

$$\rho_{ij} = \mathbf{N}(0,5, 0,1560608)$$

La representación gráfica de esta distribución se puede ver en la figura 3.4 3.4.

Aunque se puede apreciar en el gráfico que obtener valores que no pertenezcan al intervalo  $[0, 1]$  es muy difícil, para ser estrictos a la hora de extraer los  $m = 10, 30, 60$  valores que utilizaremos para imputar los coeficientes de correlación, se truncó la distribución en dicho intervalo. Para ello utilizamos la librería **truncnorm** [TSMB14].

#### Construcción de la matriz de correlación.

Para asegurar la reproducibilidad de estos resultados se fijaron tres semillas (123456, 789012 y 345678) para obtener los 10, 30 y 60 posibles valores para cada coeficiente de correlación. Una vez obtenidos, con la función **corr.matrix.gen.3vars** programada expresamente, construimos las "10, 30 y 60 posibles matrices de correlación". El hecho de que esté entre comillas se debe a que falta comprobar el valor del determinante de estas 10, 20 y 60 matrices.

Cuando calculamos los determinantes vimos que todos se encontraban en el intervalo  $[0,06956443, 0,533244]$  para  $m = 10$ ,  $[0,06956443, 0,6712514]$  para  $m = 30$  y  $[0,06956443, 0,7051607]$  para  $m = 60$ . Por lo tanto, el último punto

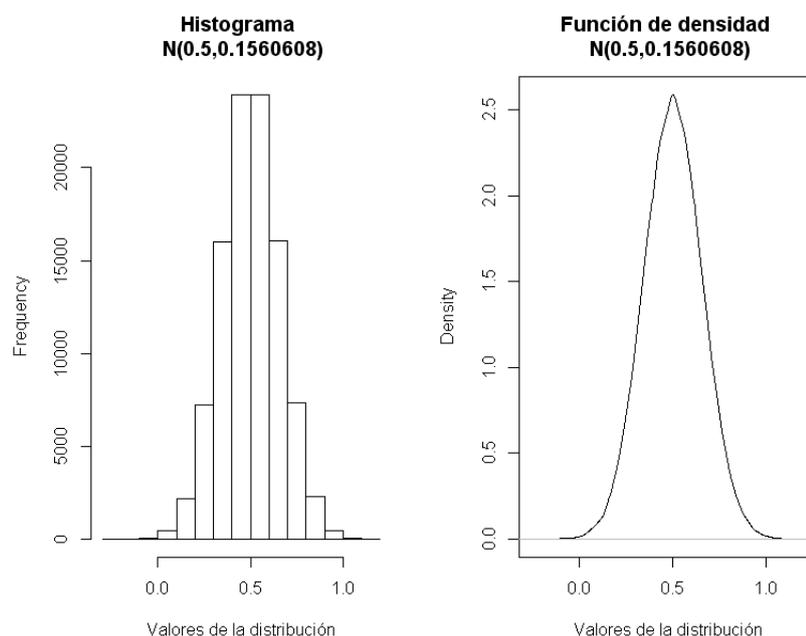


Figura 3.4: Distribución normal seleccionada para imputar los coeficientes de correlación.

de la definición de la matriz de correlación se cumplía para los tres modelos de imputación múltiple. Esto facilitaba mucho las cosas ya que no era necesario tratar de transformar estas matrices para que fuesen semidefinidas positivas, ya que ya lo eran.

### Creación de la matriz de varianzas-covarianzas para cada estudio.

Para calcular las 10, 30 ó 60 matrices de varianzas-covarianzas asociadas a cada uno de los estudios, utilizamos la definición 2.52, se utilizó la función **matrices.varcovar** diseñada para tal fin. Es aquí donde surgió un problema.

Como se sabe a partir del cuadro 3.3 3.3.3, no todos los estudios (salvo el primero) recogen información sobre todos los dominios cognitivos. Esto se traduce en que tenemos desviaciones estándar que no existen, por lo que en la matriz de varianzas-covarianzas tampoco. Como el metanálisis multivariado no puede funcionar con estos valores desconocidos, era necesario asignarles un valor que no influyera en el resultado final. Para ello utilizamos la función **inputna** del paquete **mvmeta** [GAK12]. Esta función asigna a estos valores la mayor varianza observada multiplicada por  $10^4$ , de modo que la influencia fuese mínima. Además, a los elementos de las matrices de

varianzas-covarianzas asociadas a parejas en las que no estén ambas recogidas, se les asignará el valor 0.

### Resultados del metanálisis.

Llegados a este punto ya disponemos de todos los elementos necesarios para realizar el metanálisis multivariado: vector con los estimadores del tamaño del efecto para cada estudio y las diferentes matrices de varianzas-covarianzas correspondiente a cada estudio (según el número de imputaciones que estemos utilizando). Por lo tanto al utilizar la función **mvmeta** con los métodos de estimación de: **máxima verosimilitud**, **método de los momentos** y **máxima verosimilitud restringida** se obtuvieron los siguientes resultados.

Para **m = 10, 30, 60** imputaciones, los resultados obtenidos se recogieron en los cuadros 3.9 3.7.1 por máxima verosimilitud, 3.10 3.7.1 por la técnica de los momentos y 3.11 3.7.1 por máxima verosimilitud restringida.

m=10 imputaciones			
Outcome	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01011	0.05685	(-0.45723,0.4774)
Memoria trabajo	0.4486	0.07012	(-0.07039,0.9676)
Func. Ejecutivo	-0.2075	0.06498	(-0.7072,0.2921)
m=30 imputaciones			
Atención	0.01105	0.05685	(-0.4563,0.4783)
Memoria trabajo	0.4493	0.07059	(-0.07140,0.9701)
Func. Ejecutivo	-0.2097	0.06499	(-0.7094,0.2900)
m=60 imputaciones			
Atención	0.01217	0.05694	(-0.4555,0.4798)
Memoria trabajo	0.4435	0.07046	(-0.07679,0.9638)
Func. Ejecutivo	-0.1957	0.06560	(-0.6977,0.3064)

Cuadro 3.9: Estimadores conjuntos de las variables de resultado mediante máxima verosimilitud.

m=10 imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02040	0.07693	(-0.5232,0.5640)
Memoria trabajo	0.4278	0.06877	(-0.08618,0.9418)
Func. Ejecutivo	-0.2373	0.05833	(-0.7107,0.2361)
m=30 imputaciones			
Atención	0.02156	0.07731	(-0.5234,0.5665)
Memoria trabajo	0.4280	0.06692	(-0.07904,0.9350)
Func. Ejecutivo	-0.2396	0.05805	(-0.7118,0.2327)
m=60 imputaciones			
Atención	0.02255	0.07767	(-0.5237,0.5688)
Memoria trabajo	0.4191	0.06631	(-0.08561,0.9238)
Func. Ejecutivo	-0.2274	0.05802	(-0.6995,0.2447)

Cuadro 3.10: Estimadores conjuntos de las variables de resultado por el método de los momentos.

m=10 imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02183	0.07523	(-0.5157,0.5594)
Memoria trabajo	0.4774	0.1254	(-0.2166,1.1713)
Func. Ejecutivo	-0.2066	0.07342	(-0.7377,0.3245)
m=30 imputaciones			
Atención	0.02070	0.07520	(-0.5168,0.5582)
Memoria trabajo	0.4777	0.1258	(-0.2174,1.1728)
Func. Ejecutivo	-0.2096	0.07406	(-0.7430,0.3238)
m=60 imputaciones			
Atención	0.02262	0.07536	(-0.5154,0.5607)
Memoria trabajo	0.4766	0.1275	(-0.2232,1.1764)
Func. Ejecutivo	-0.2024	0.07515	(-0.7397,0.3349)

Cuadro 3.11: Estimadores conjuntos de las variables de resultado por máxima verosimilitud restringida.

### 3.7.2. Imputación de los coeficientes de correlación a partir de una distribución beta.

Utilizando los mismos datos que en la sección anterior, es decir los de 3.3.3. Al igual que en el análisis asumiendo una distribución normal para los coeficientes de correlación, para aquellos dominios cognitivos que no fueron recogidos en los distintos estudios, sustituimos el estimador del efecto por 0 y la desviación estándar por NA. Esto nos ocasionó los mismos problemas a la hora de construir las matrices de varianzas-covarianzas pero éstos, fueron resueltos de la misma manera.

#### Construcción de la matriz de correlación.

Fijamos tres semillas, una para cada coeficiente de correlación para poder asegurar la reproducibilidad del análisis. Las semillas fueron las mismas que en el caso anterior: 123456, 789012 y 345678.

Nuevamente para poder construir las “10 , 30 y 60 posibles matrices de correlación”, utilizamos la función **corr.matrix.gen.3vars**.

La construcción de la distribución beta se realizó de la misma manera que con la distribución normal, es decir se ajustaron los parámetros de esta distribución para conseguir que el 50 % de los posibles valores del coeficiente de correlación estuvieran entre los valores 0,3 y 0,7. La distribución que se

obtuvo fue:

$$\rho_{ij} = \beta(2,38, 1,49)$$

La representación gráfica de esta distribución, se puede apreciar en la figura 3.5 3.5.

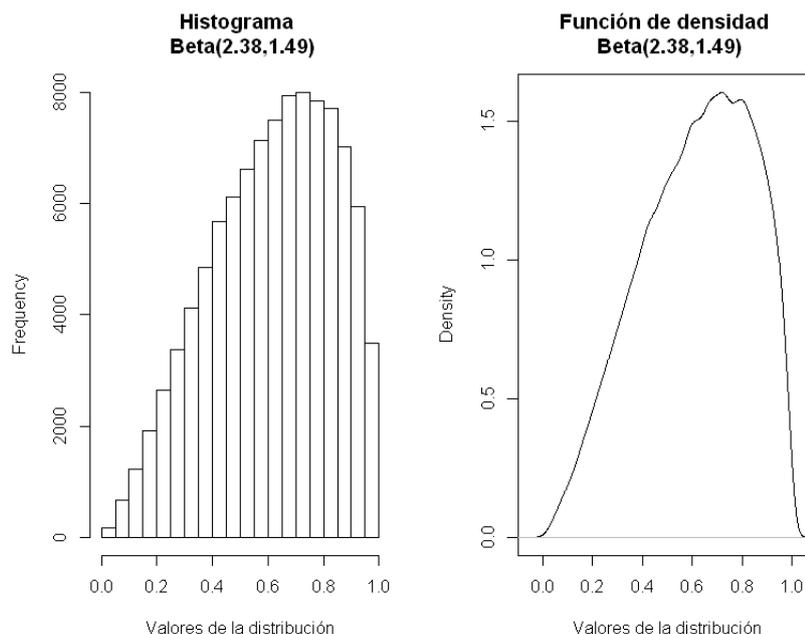


Figura 3.5: Distribución beta seleccionada para imputar los coeficientes de correlación.

Una vez generadas las matrices, se comprobó si se cumplía con el tercer requisito de la definición de la matriz de correlación y calculamos los determinantes de las 10, 30 y 60 matrices.

En el caso de  $m = 10$  se detectaron dos matrices no definidas positivas, por lo que los determinantes se encontraban en el rango  $[-0,3063463, 0,3672838]$ . Concretamente, las matrices con determinante negativo fueron la 5ª y la 9ª cuyos correspondientes determinantes fueron  $-0,3063463$  y  $-0,02413395$ .

Con  $m = 30$ , el número de matrices que no tenían determinante positivo fue 4, los determinantes se encontraban en el intervalo  $[-0,3063463, 0,684169]$ . Concretamente las matrices con determinante negativo fueron la 5ª, la 9ª, la 14ª y la 30ª.

Haciendo  $m = 60$  imputaciones, se encontraron 7 matrices que tenían determinante negativo. Los determinantes de estas 60 matrices se encontraban en el intervalo  $[-0,3063463, 0,6867273]$ . En concreto, las matrices que no

cumplían con la propiedad del signo del determinante fueron la la 5<sup>a</sup>, la 9<sup>a</sup>, la 14<sup>a</sup>, la 30<sup>a</sup>, la 46<sup>a</sup>, la 51<sup>a</sup> y la 57<sup>a</sup>.

Para resolver este problema, empleamos las funciones que implementan los diferentes algoritmos de transformación de matrices no definidas positivas a las matrices más próximas a ellas con determinante positivo.

En los siguientes apartados se van a mostrar los resultados de los metanálisis multivariados aplicando los tres métodos de estimación (tras la aplicación de las reglas de Rubin) y los distintos algoritmos de transformación de matrices, recogidos en el anexo 1 8.

### Creación de la matriz de varianzas-covarianzas para cada estudio.

Al igual que cuando se asumió la distribución normal, como no todos los estudios recogieron información acerca de los tres dominios cognitivos, nos vimos en la obligación de asumir que las desviaciones estándar de los estimadores del efecto de las variables de resultado no evaluados fuese NA. Esto se tradujo en que en las matrices de varianzas-covarianzas correspondientes, tuviéramos valores perdidos.

La imputación de estos valores perdidos también se realizó con la función **inputna** del paquete **mvmeta** [GAK12], para asignar a estas desviaciones estándar un valor lo suficientemente grande para que no influyan en el metanálisis. También se les asignó el valor 0 a los elementos asociados las parejas de variables en las que no estuvieran ambas recogidas.

### Resultados del metanálisis.

En este apartado vamos a presentar los resultados del metanálisis multivariado al emplear los resultados de los metanálisis multivariados obtenidos en cada uno de los modelos de imputación múltiple.

Nuevamente vamos a utilizar los métodos de **máxima verosimilitud**, **método de los momentos** y **máxima verosimilitud restringida** para calcular tanto los estimadores del efecto conjunto para cada dominio cognitivo, como para estimar la matriz de correlaciones de estos estimadores conjuntos.

Los estimadores del efecto conjunto junto con su matriz de correlaciones para cada uno de los métodos de transformación de matrices se recogen en las siguientes tablas ordenadas por el método de transformación de matrices:

#### **1. Ronald L. Iman & James.M. Davenport (1982):**

Para  $m = 10$  los resultados de los metanálisis empleando los diferentes algoritmos de transformación se recogieron en los cuadros 3.12 3.7.2 con

máxima verosimilitud, 3.13 3.7.2 con la técnica de los momentos y 3.14 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01561	0.05758	( -0.4547,0.4859)
Memoria trabajo	0.4140	0.07280	(-0.1148,0.9428)
Func. Ejecutivo	-0.1057	0.08568	(-0.6824,0.47090)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01561	0.05758	( -0.4547,0.4859)
Memoria trabajo	0.4140	0.07280	(-0.1148,0.9425)
Func. Ejecutivo	-0.1057	0.08568	(-0.6824,0.47090)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01561	0.05758	(-0.4547,0.4859)
Memoria trabajo	0.4142	0.07285	(-0.1148,0.9432)
Func. Ejecutivo	-0.1061	0.08566	(-0.6827,0.4704)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01561	0.05758	(-0.4547,0.4859)
Memoria trabajo	0.4142	0.07285	(-0.1148,0.9432)
Func. Ejecutivo	-0.1061	0.08566	(-0.6827,0.4704)

Cuadro 3.12: Resultados con los diferentes métodos de Iman y Davenport, empleando máxima verosimilitud y 10 imputaciones.

Para  $m = 30$  iteraciones los resultados se recogieron en los cuadros 3.15 3.7.2 con máxima verosimilitud, 3.16 3.7.2 con la técnica de los momentos y 3.17 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

Para  $m = 60$  iteraciones, los resultados se recogieron en los cuadros: 3.18 3.7.2 con máxima verosimilitud, 3.19 3.7.2 con la técnica de los momentos y 3.20 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

El método E de Iman y Davenport no arrojó resultados satisfactorios ya que no todas las matrices transformadas, cumplieron con la condición de tener un determinante positivo. En consecuencia no se pudieron realizar los diferentes metanálisis multivariados.

### **2. Peter J. Rousseeuw Geert Molenberghs (1993):**

Para  $m = 10$  iteraciones, los resultados se recogieron en los cuadros: 3.21 3.7.2 con máxima verosimilitud, 3.22 3.7.2 con la técnica de los momentos y

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02261	0.07800	(-0.5248,0.5700)
Memoria trabajo	0.3890	0.07175	(-0.1360,0.9140)
Func. Ejecutivo	-0.1745	0.06240	(-0.6640,0.3151)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02261	0.07800	(-0.5248,0.5700)
Memoria trabajo	0.3890	0.07175	(-0.1360,0.9140)
Func. Ejecutivo	-0.1745	0.06240	(-0.6640,0.3151)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02264	0.07800	(-0.5248,0.5701)
Memoria trabajo	0.3893	0.07145	(-0.1346,0.9132)
Func. Ejecutivo	-0.1747	0.06230	(-0.6640,0.31451)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02264	0.07800	(-0.5248,0.5701)
Memoria trabajo	0.3893	0.07145	(-0.1346,0.9132)
Func. Ejecutivo	-0.1747	0.06230	(-0.6640,0.31451)

Cuadro 3.13: Resultados con los métodos de Iman y Davenport, empleando la técnica de los momentos y 10 imputaciones.

3.23 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

Con  $m = 30$  iteraciones, los resultados obtenidos se recogieron en los cuadros: 3.24 3.7.2 con máxima verosimilitud, 3.25 3.7.2 con la técnica de los momentos y 3.26 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

Haciendo  $m = 60$  iteraciones, los resultados obtenidos se recogieron en los cuadros: 3.27 3.7.2 con máxima verosimilitud, 3.28 3.7.2 con la técnica de los momentos y 3.29 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

### 3. Riccardo Rebonato Peter Jäckel (1999):

Al aplicar este método a las “matrices de correlación” que no cumplieran la condición de tener determinante positivo, resultó que aunque efectivamente pasaban a ser semidefinidas positivas, por redondeo, R las seguía considerando con determinante no positivo. En consecuencia, no se pudieron hacer los metanálisis correspondientes.

### 4. Nicholas J. Higham (2001):

Cuando se aplicó este método con la función `nearPD` de la librería `lwf`

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02228	0.07548	( -0.5162,0.5608)
Memoria trabajo	0.46939	0.1244	(-0.2220,1.1608)
Func. Ejecutivo	-0.1736	0.07420	(-0.7075,0.3603)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02228	0.07548	( -0.5162,0.5608)
Memoria trabajo	0.46939	0.1244	(-0.2220,1.1608)
Func. Ejecutivo	-0.1736	0.07420	(-0.7075,0.3603)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02229	0.07548	(-0.5162,0.5608)
Memoria trabajo	0.4695	0.1247	(-0.2226,1.1615)
Func. Ejecutivo	-0.1738	0.07422	(-0.7078,0.3602)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02229	0.07548	(-0.5162,0.5608)
Memoria trabajo	0.4695	0.1247	(-0.2226,1.1615)
Func. Ejecutivo	-0.1738	0.07422	(-0.7078,0.3602)

Cuadro 3.14: Resultados con los métodos de Iman y Davenport, empleando máxima verosimilitud restringida y 10 imputaciones.

[Kva13], nos encontramos con el mismo problema que al aplicar la técnica anterior.

### 5. Método del valor propio (1993):

Las transformaciones de las “posibles matrices de correlación”, con  $m = 10, 30, 60$  imputaciones que implementa el método del valor propio descrito en [RM93]. Los resultados obtenidos se recogieron en los cuadros: 3.30 3.7.2 con máxima verosimilitud, 3.31 3.7.2 con la técnica de los momentos y 3.32 3.7.2 con máxima verosimilitud restringida.

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01476	0.05726	(-0.4543,0.4838)
Memoria trabajo	0.42500	0.07270	(-0.1035,0.9535)
Func. Ejecutivo	-0.1100	0.07689	(-0.6534,0.4335)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01476	0.05726	(-0.4543,0.4838)
Memoria trabajo	0.42500	0.07270	(-0.1035,0.9535)
Func. Ejecutivo	-0.1010	0.07689	(-0.6534,0.4335)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01475	0.05726	(-0.4543,0.4837)
Memoria trabajo	0.4250	0.07268	(-0.1034,0.9534)
Func. Ejecutivo	-0.1105	0.07674	(-0.6535,0.4325)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01475	0.05726	(-0.4543,0.4837)
Memoria trabajo	0.4250	0.07268	(-0.1034,0.9534)
Func. Ejecutivo	-0.1105	0.07674	(-0.6535,0.4325)

Cuadro 3.15: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Iman y Davenport, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 30 imputaciones.

Los resultados de los metanálisis realizados con las diferentes técnicas desarrolladas arrojan diferentes estimadores del tamaño del efecto para las tres variables de resultado.

Como resultado de utilizar la técnica univariante, el estimador del efecto para la variable de resultado atención fue 0.03 con un intervalo de confianza al 95 % de (-0.50,0.55), para la variable de resultado memoria de trabajo, el estimador del tamaño del efecto fue 0.47, con un intervalo de confianza al 95 % de (-0,10, 1,12) y finalmente el estimador del tamaño del efecto para la variable de resultado funcionamiento ejecutivo fue -0.38 con un intervalo e confianza de (-0.87,0.11). Como se dijo en el apartado correspondiente, ninguno de estos estimadores fue estadísticamente significativo.

Cuando se realizó el metanálisis multivariado empleando la matriz de correlación externa, los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes. Con máxima verosimilitud el estimador de tamaño del efecto asociado a

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02009	0.07750	(-0.5255,0.5657)
Memoria trabajo	0.3905	0.06820	(-0.1214,0.9023)
Func. Ejecutivo	-0.1715	0.06136	(-0.6571,0.3140)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02009	0.07750	(-0.5255,0.5657)
Memoria trabajo	0.39047	0.06820	(-0.1214,0.9023)
Func. Ejecutivo	-0.1715	0.06136	(-0.6571,0.3140)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02008	0.07750	( -0.5256,0.5657)
Memoria trabajo	0.3904	0.06798	(-0.1207,0.9014)
Func. Ejecutivo	-0.1715	0.06132	(-0.6568,0.3139)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02008	0.07750	( -0.5256,0.5657)
Memoria trabajo	0.3904	0.06798	(-0.1207,0.9014)
Func. Ejecutivo	-0.1715	0.06132	(-0.6568,0.3139)

Cuadro 3.16: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los método de Iman y Davenport, mediante la técnica de los momentos y 30 imputaciones.

la variable atención fue 0.0101 y un intervalo de confianza al 95 % de (-0.4595,0.4798), para la variable de resultado memoria de trabajo el estimador del tamaño del efecto fue 0.4571 con un intervalo asociado de (-0.0720,0.9862) y para la variable de resultado funcionamiento ejecutivo el estimador y el intervalo correspondientes fueron -0.2368 y (-0.7439,0.2703).

Empleando la técnica de los momentos, para la variable atención el estimador del efecto y su intervalo fueron 0.0207 y (-0.5280,0.5695), 0.4342 y (-0.0621,0.9305) para memoria de trabajo y -0.2511 y (-0.7298,0.2277) para funcionamiento ejecutivo.

Finalmente, con máxima verosimilitud restringida se obtuvieron los siguiente estimadores del tamaño del efecto e intervalos de confianza asociados: 0.0220 y (-0.5168,0.5609), 0.4805 y (-0.2166,1.1775) y -0.2310 con (-0.7740,0.3120) para atención, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo respectivamente.

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02214	0.07554	(-0.5165,0.5608)
Memoria trabajo	0.4751	0.1210	(-0.2068,1.1570)
Func. Ejecutivo	-0.1693	0.07205	(-0.6954,0.3568)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02214	0.07554	(-0.5165,0.5608)
Memoria trabajo	0.4751	0.1210	(-0.2068,1.1570)
Func. Ejecutivo	-0.16928	0.07205	(-0.6954,0.3568)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02215	0.07553	(-0.5165,0.56081)
Memoria trabajo	0.4751	0.1212	(-0.2072,1.1573)
Func. Ejecutivo	-0.1694	0.07207	(-0.6956,0.3568)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02215	0.07553	(-0.5165,0.56081)
Memoria trabajo	0.4751	0.1212	(-0.2072,1.1573)
Func. Ejecutivo	-0.1694	0.07207	(-0.6956,0.3568)

Cuadro 3.17: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Iman y Davenport, mediante máxima verosimilitud restringida y 30 imputaciones.

Los resultados obtenidos mediante el metanálisis multivariante y utilizando la distribución normal para poder estimar las matrices de correlación variaron según la técnica de estimación de los parámetros utilizada. En cuanto al número de imputaciones, decir que como el incremento relativo de la varianza debido al desconocimiento de coeficientes de correlación fue muy baja, al calcular los grados de libertad de la distribución  $t$  que se emplea para calcular los intervalos de confianza según 2.48, los resultados fueron tan elevados, que el comportamiento de dichas distribuciones se aproximó para los tres modelos de imputación a una distribución normal. En consecuencia la amplitud de dichos intervalos para las tres imputaciones fueron similares y en consecuencia, con  $m = 10$  imputaciones fue suficiente.

Con máxima verosimilitud el estimador del efecto para la variable de resultado atención fue de 0.01011 con un intervalo de confianza al 95 % de (-0.45723,0.4774), para la memoria de trabajo se obtuvo un estimador de

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01401	0.05731	(-0.4552,0.4832)
Memoria trabajo	0.4353	0.07594	( -0.1048,0.9754)
Func. Ejecutivo	-0.1257	0.08215	( -0.6874,0.4361)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01401	0.05731	(-0.4552,0.4832)
Memoria trabajo	0.4353	0.07594	( -0.1048,0.9754)
Func. Ejecutivo	-0.1257	0.08215	( -0.6874,0.4361)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01363	0.05728	( -0.4555,0.4827)
Memoria trabajo	0.4360	0.07488	( -0.1003,0.9724)
Func. Ejecutivo	-0.1250	0.07916	(-0.6764,0.4264)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01363	0.05728	( -0.4555,0.4827)
Memoria trabajo	0.4360	0.07488	( -0.1003,0.9724)
Func. Ejecutivo	-0.1250	0.07916	(-0.6764,0.4264)

Cuadro 3.18: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Iman y Davenport, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 60 imputaciones.

0.4486 y un intervalo de (-0.07039,0.9676) y para el funcionamiento ejecutivo el estimador del tamaño del efecto fue -0.2075 con un intervalo asociado de (-0.7072,0.2921).

En el caso de la técnica de los momentos, para 10 imputaciones los estimadores del tamaño del efecto fueron de: 0.02040, 0.4278 y -0.2373 para las variables de resultado de atención, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo respectivamente. Asimismo, los intervalos de confianza al 95 % asociados fueron: ( -0.5232,0.5640), (-0.08618,0.9418) y (-0.7107,0.2361) respectivamente.

Finalmente empleando máxima verosimilitud restringida los resultados fueron los siguientes. Aunque, la variabilidad asociada al estimador del efecto conjunto asociado a la memoria de trabajo fue más alto que para las otras dos técnicas. Los estimadores del tamaño del efecto conjunto obtenidos fueron: 0.02183, 0.4774 y -0.2066 para atención, memoria de trabajo y funcionamien-

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01952	0.07696	(-0.5242,0.5632)
Memoria trabajo	0.4055	0.07062	(-0.1153,0.9264)
Func. Ejecutivo	-0.1893	0.05936	(-0.6669,0.2882)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01952	0.07696	(-0.5242,0.5632)
Memoria trabajo	0.4055	0.07062	(-0.1153,0.9264)
Func. Ejecutivo	-0.1893	0.05936	(-0.6669,0.2882)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01950	0.07695	( -0.5242,0.5632)
Memoria trabajo	0.4053	0.07032	( -0.1144,0.9251)
Func. Ejecutivo	-0.1894	0.05925	( -0.6665,0.2876)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01950	0.07695	( -0.5242,0.5632)
Memoria trabajo	0.4053	0.07032	( -0.1144,0.9251)
Func. Ejecutivo	-0.1894	0.05925	( -0.6665,0.2876)

Cuadro 3.19: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Iman y Davenport, mediante la técnica de los momentos y 60 imputaciones.

to ejecutivo. Los intervalos de confianza asociados fueron: (-0.5157,0.5594), (-0.2166,1.1713) y (-0.7377,0.3245).

En la situación en la que se empleó la distribución beta para imputar la matriz de correlaciones, los estimadores del efecto variaron según la técnica de transformación de matrices utilizada.

Como ya se ha mencionado, el método E de Iman y Davenport, el de Rebonato & Jäckel y el de Hihgman no pudieron ser aplicados, por lo que hablaremos de los resultados obtenidos con los demás. Nuevamente se dió que con  $\mathbf{m} = \mathbf{10}$  los intervalos de confianza fueron similares a los obtenidos con 30 y 60 imputaciones y que bajo la máxima verosimilitud restringida, la variabilidad asociada al estimador del tamaño del efecto conjunto correspondiente a la memoria de trabajo fue sensiblemente mayor que el obtenido con las otras dos técnicas de estimación de los parámetros.

Los resultados recogidos tras utilizar los métodos de transformación de

Método A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02203	0.07552	(-0.5166,0.5606)
Memoria trabajo	0.4772	0.1226	(-0.2090,1.1635)
Func. Ejecutivo	-0.1741	0.07054	(-0.6947,0.3464)
Método B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02203	0.07552	(-0.5166,0.5606)
Memoria trabajo	0.4772	0.1226	(-0.2090,1.1635)
Func. Ejecutivo	-0.1741	0.07054	(-0.6947,0.3464)
Método C			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02203	0.07551	( -0.5166,0.5606)
Memoria trabajo	0.4772	0.1226	(-0.2092,1.1636)
Func. Ejecutivo	-0.1742	0.07056	(-0.6949,0.3464)
Método D			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02203	0.07551	( -0.5166,0.5606)
Memoria trabajo	0.4772	0.1226	(-0.2092,1.1636)
Func. Ejecutivo	-0.1742	0.07056	(-0.6949,0.3464)

Cuadro 3.20: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Iman y Davenport, mediante máxima verosimilitud restringida y 60 imputaciones.

Iman y Davenport A y B, con 10 imputaciones, fueron los siguientes: para atención el estimador fue 0.01561 con un intervalo asociado de (-0.4547,0.4859), para memoria de trabajo 0.4140 y (-0.1148,0.9425) y para funcionamiento ejecutivo -0.1057 y (-0.6824,0.47090) empleando máxima verosimilitud. Con la técnica de los momentos se obtuvieron: 0.02261 y (-0.5248,0.5700) para atención, 0.3890 y (-0.1360,0.9140) para memoria de trabajo y -0.1745 y (-0.6640,0.3151). Finalmente los resultados obtenidos con máxima verosimilitud restringida fueron: 0.02228 y (-0.5162,0.5608) para atención, 0.4694 y (-0.2220,1.1608) para memoria de trabajo y -0.1736 con (-0.7075,0.3603) para funcionamiento ejecutivo.

Los resultados que se alcanzaron con los métodos C y D fueron los siguientes. Con máxima verosimilitud: 0.01561 y (-0.4547,0.4859) para atención, 0.4140 y (-0.1148,0.9432) para memoria de trabajo y -0.1057 con (-0.6827,0.4704) para funcionamiento ejecutivo. Con la técnica de los momen-

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01601	0.05736	(-0.4534,0.4854)
Memoria trabajo	0.4160	0.07310	(-0.1139,0.9459)
Func. Ejecutivo	-0.1086	0.08727	(-0.6906,0.4733)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01568	0.05761	(-0.4548,0.4861)
Memoria trabajo	0.4137	0.07281	(-0.1152,0.9426)
Func. Ejecutivo	-0.1068	0.08577	(-0.6828,0.4711)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01571	0.05760	(-0.4547,0.4861)
Memoria trabajo	0.4136	0.07268	(-0.1148,0.9420)
Func. Ejecutivo	-0.1062	0.08592	(-0.6837,0.4712)

Cuadro 3.21: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 10 imputaciones.

tos se consiguieron: 0.02264 y (-0.5248,0.5701) para atención, 0.3893 y (-0.1346,0.9132) para memoria de trabajo y -0.1747 con (-0.6640,0.31451) para funcionamiento ejecutivo. Por último, con máxima verosimilitud restringida fueron: 0.02229 y (-0.5162,0.5608) para atención, 0.4695 y (-0.2226,1.1615) para memoria de trabajo y -0.1738 con (-0.7078,0.3602) para memoria de trabajo.

Con los métodos de Rouseeeewu & Molenberghs para 10 imputaciones, también se tuvo que la variabilidad asociada al estimador del efecto de la memoria de trabajo fueron mayores con máxima verosimilitud restringida que los obtenidos con las otras dos técnicas. Para el método de shrink lineal con máxima verosimilitud, los resultados fueron: 0.01601 y (-0.4534,0.4854) para atención, 0.4160 y (-0.1139,0.9459) para memoria de trabajo y -0.1086 con (-0.6906,0.4733) para funcionamiento ejecutivo. En el caso de la técnica de los momentos: 0.02320 y (-0.5252,0.5716) para atención, 0.3876 y (-0.1249,0.9000) para memoria de trabajo y -0.1745 con (-0.6651,0.3161) para funcionamiento ejecutivo. Por último con máxima verosimilitud restringida: 0.02245 y (-0.5158,0.5607) para atención, 0.4700 y (-0.2223,1.1623) para memoria de trabajo y -0.17745 con (-0.7163,0.3614) para funcionamiento ejecutivo.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02320	0.07830	(-0.5252,0.5716)
Memoria trabajo	0.3876	0.06837	(-0.1249,0.9000)
Func. Ejecutivo	-0.1745	0.06265	(-0.6651,0.3161)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02288	0.07804	(-0.5247,0.5704)
Memoria trabajo	0.39015	0.07169	(-0.1346,0.9150)
Func. Ejecutivo	-0.1755	0.06242	(-0.6652,0.3142)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02283	0.07804	(-0.5247,0.5704)
Memoria trabajo	0.3891	0.07115	(-0.1337,0.9119)
Func. Ejecutivo	-0.1746	0.06242	(-0.6643,0.3151)

Cuadro 3.22: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de los momentos y 10 imputaciones.

El método de shrink no lineal A arrojó unos resultados con máxima verosimilitud de: 0.01568 y (-0.4548,0.4861) para atención, 0.4137 y (-0.1152,0.9426) para memoria de trabajo y -0.10678 con (-0.6828,0.4711) para funcionamiento ejecutivo. Con la técnica de los momentos se obtuvieron: 0.02288 y (-0.5247,0.5704) para atención, 0.3902 y (-0.1346,0.9150) para memoria de trabajo y -0.1755 con (-0.6652,0.3142) para funcionamiento ejecutivo. Por último con máxima verosimilitud restringida: 0.02233 y (-0.5162,0.56087) para atención, 0.4695 y (-0.2248,1.1637) para memoria de trabajo y -0.1745 con (-0.7087,0.3598) para funcionamiento ejecutivo.

Finalmente con el método de shrink no lineal B lo que se obtuvo para máxima verosimilitud fue: 0.01571 y (-0.4547,0.4861) para atención, 0.4136 y (-0.1148,0.9420) para memoria de trabajo y -0.1062 con (-0.6837,0.4712) para funcionamiento ejecutivo. Empleando la técnica de los momentos: 0.02283 y (-0.5247,0.5704) para atención, 0.3891 y (-0.1337,0.9119) para memoria de trabajo y -0.1746 con (-0.6643,0.3151) para funcionamiento ejecutivo. Por último los resultados que se alcanzaron con máxima verosimilitud restringida fueron: 0.02232 y (-0.5162,0.5608) para atención, 0.4694 y (-0.2243,1.1630) para memoria de trabajo y -0.1742 con (-0.7087,0.3603) para funcionamiento ejecutivo.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02245	0.07540	(-0.5158,0.5607)
Memoria trabajo	0.4700	0.1248	(-0.2223,1.1623)
Func. Ejecutivo	-0.17745	0.07560	(-0.7163,0.3614)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02233	0.07550	(-0.5162,0.5609)
Memoria trabajo	0.4695	0.1255	(-0.2248,1.1637)
Func. Ejecutivo	-0.1745	0.07430	(-0.7087,0.3598)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02232	0.07549	(-0.5162,0.5608)
Memoria trabajo	0.4694	0.1252	(-0.2243,1.1630)
Func. Ejecutivo	-0.1742	0.07436	(-0.7087,0.3603)

Cuadro 3.23: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante máxima verosimilitud restringida y 10 imputaciones.

Para finalizar, con el método del método del valor propio, también de Rouseeeewu & Molenbergs empleando  $m = 10$  imputaciones, usando máxima verosimilitud, los resultados fueron: 0.01562 y (-0.4548,0.4860) para atención, 0.4137 y (-0.1148,0.9423) para memoria de trabajo y -0.1059 con (-0.6826,0.4708) para funcionamiento ejecutivo. Con la técnica de los momentos: 0.02269 y (-0.5247,0.5701) para atención, 0.3892 y (-0.1369,0.9154) para memoria de trabajo y -0.1747 con (-0.6647,0.3152) para funcionamiento ejecutivo. Por último los resultados obtenidos con máxima verosimilitud restringida fueron: 0.02229 y (-0.5162,0.5608) para atención, 0.4693 y (-0.2225,1.1611) para memoria de trabajo y -0.1736 con (-0.7075,0.3603) para funcionamiento ejecutivo. También con máxima verosimilitud se obtuvo que para la memoria de trabajo, el error estándar fue mayor que el obtenido con las otras técnicas.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01509	0.05722	(-0.4538,0.4839)
Memoria trabajo	0.4272	0.07313	(-0.1029,0.9572)
Func. Ejecutivo	-0.1204	0.07835	(-0.6690,0.4282)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01479	0.05727	(-0.4543,0.4839)
Memoria trabajo	0.4247	0.07263	(-0.1035,0.9529)
Func. Ejecutivo	-0.1106	0.07687	(-0.6541,0.4328)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01478	0.05727	(-0.4542,0.4838)
Memoria trabajo	0.4247	0.07256	(-0.1033,0.9526)
Func. Ejecutivo	-0.1108	0.07679	(-0.6540,0.4323)

Cuadro 3.24: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 30 imputaciones.

### 3.8. Selección de la mejor distribución de probabilidad para simular los coeficientes de correlación.

En este apartado vamos a determinar cuál es la mejor de las dos distribuciones de probabilidad. Para ello compararemos los resultados de los metanálisis multivariados realizados con dichas distribuciones, con los resultados del metanálisis multivariado donde utilizábamos la matriz de correlación obtenida a partir de datos externos.

La comparación consistirá en calcular la diferencia en valor absoluto entre los estimadores conjuntos del efecto del metanálisis con los datos externos y los de los diferentes metanálisis. Además se determinará la distancia euclídea entre dichos vectores de estimadores conjuntos del efecto.

#### 3.8.1. Distribución normal.

Vamos a centrarnos en un primer momento en conocer cuál es la calidad de la primera aproximación; la imputación de los coeficientes de correlación mediante las distribuciones normal.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02117	0.07782	(-0.5256,0.5680)
Memoria trabajo	0.3927	0.06674	(-0.1136,0.8991)
Func. Ejecutivo	-0.1772	0.06237	(-0.6667,0.3123)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02015	0.07752	(-0.5256,0.5659)
Memoria trabajo	0.3901	0.06815	(-0.1216,0.9018)
Func. Ejecutivo	-0.1716	0.06146	(-0.6575,0.3143)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02014	0.07752	( -0.5256,0.5659)
Memoria trabajo	0.3898	0.06782	(-0.1206,0.9003)
Func. Ejecutivo	-0.1713	0.06141	(-0.6570,0.3144)

Cuadro 3.25: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de los momentos y 30 imputaciones.

En el cuadro 3.33 3.8.1, podremos ver las comparaciones de los estimadores conjuntos del efecto.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.0224	0.07551	(-0.5162,0.5610)
Memoria trabajo	0.47527	0.1226	(-0.2109,1.1614)
Func. Ejecutivo	-0.1762	0.07371	(-0.7083,0.3559)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02216	0.07553	(-0.5165,0.5608)
Memoria trabajo	0.4750	0.1214	(-0.2080,1.1580)
Func. Ejecutivo	-0.1697	0.07211	(-0.6960,0.3567)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02216	0.07553	(-0.5165,0.5608)
Memoria trabajo	0.4749	0.1214	(-0.2080,1.1579)
Func. Ejecutivo	-0.1697	0.07214	(-0.6961,0.3568)

Cuadro 3.26: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante máxima verosimilitud restringida y 30 imputaciones.

### 3.8.2. Distribución beta.

En los cuadros: 3.34 3.8.2, 3.35 3.8.2 y 3.36 3.8.2 se recogen las comparaciones entre los estimadores conjuntos del tamaño del efecto para cada variable de resultado con 60 imputaciones según máxima verosimilitud, técnica de los momentos y máxima verosimilitud restringida respectivamente. En este caso como se obtuvieron posibles matrices de correlación que no eran definidas positivas, utilizamos diferentes métodos de transformación para solventar el problema, por lo tanto, las comparaciones también se harán para cada uno de estos métodos.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01352	0.05715	(-0.4550,0.4821)
Memoria trabajo	0.4385	0.07383	(-0.09407,0.9710)
Func. Ejecutivo	-0.1408	0.07361	(-0.6726,0.3909)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01403	0.05732	(-0.4552,0.4833)
Memoria trabajo	0.4350	0.07584	(-0.1048,0.9748)
Func. Ejecutivo	-0.1269	0.08101	(-0.6848,0.4310)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01366	0.05729	(-0.4555,0.4828)
Memoria trabajo	0.4356	0.07484	(-0.1006,0.9718)
Func. Ejecutivo	-0.1265	0.07749	(-0.6721,0.4191)

Cuadro 3.27: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de máxima verosimilitud y 60 imputaciones.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02010	0.07712	(-0.5242,0.5644)
Memoria trabajo	0.4056	0.06815	(-0.1061,0.9172)
Func. Ejecutivo	-0.1937	0.05939	(-0.6714,0.2839)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01956	0.07697	(-0.5242,0.5633)
Memoria trabajo	0.4053	0.07059	(-0.1154,0.9261)
Func. Ejecutivo	-0.1895	0.05940	(-0.6672,0.2882)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01953	0.07696	(-0.5242,0.5633)
Memoria trabajo	0.4050	0.07014	(-0.1141,0.9241)
Func. Ejecutivo	-0.1895	0.05926	(-0.6667,0.2876)

Cuadro 3.28: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante la técnica de los momentos y 60 imputaciones.

Shrink lineal			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02220	0.07546	(-0.5162,0.5606)
Memoria trabajo	0.4775	0.1232	(-0.2104,1.1654)
Func. Ejecutivo	-0.1790	0.07179	(-0.7042,0.3461)
Shrink no lineal A			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02204	0.07552	(-0.5163,0.5607)
Memoria trabajo	0.4772	0.1228	(-0.2096,1.164)
Func. Ejecutivo	-0.1745	0.07060	(-0.6952,0.3463)
Shrink no lineal B			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02204	0.07551	(-0.5166,0.5606)
Memoria trabajo	0.47712	0.1228	(-0.2096,1.1638)
Func. Ejecutivo	-0.1745	0.07063	(-0.695,0.3464)

Cuadro 3.29: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según los métodos de Rousseeuw y Molenberghs, mediante máxima verosimilitud restringida y 60 imputaciones.

<b>m = 10</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01562	0.05760	(-0.4548,0.4860)
Memoria trabajo	0.4137	0.07272	(-0.1148,0.9423)
Func. Ejecutivo	-0.1059	0.08570	(-0.6826,0.4708)
<b>m = 30</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01478	0.05727	(-0.4543,0.4838)
Memoria trabajo	0.4249	0.07267	(-0.1035,0.9532)
Func. Ejecutivo	-0.1098	0.07701	(-0.6537,0.4341)
<b>m = 60</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01441	0.05733	(-0.4549,0.4837)
Memoria trabajo	0.4349	0.07688	(-0.1086,0.9783)
Func. Ejecutivo	-0.1298	0.08376	(-0.6970,0.4374)

Cuadro 3.30: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según el método del valor propio por máxima verosimilitud.

<b>m = 10</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02269	0.07800	(-0.5247,0.5701)
Memoria trabajo	0.3892	0.07206	(-0.1369,0.9154)
Func. Ejecutivo	-0.1747	0.06249	(-0.6647,0.3152)
<b>m = 30</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02011	0.07750	(-0.5255,0.5657)
Memoria trabajo	0.3903	0.06835	(-0.1221,0.9028)
Func. Ejecutivo	-0.1716	0.06143	(-0.6574 0.3142)
<b>m = 60</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.01954	0.07696	(-0.5242,0.5633)
Memoria trabajo	0.4055	0.07080	(-0.1160,0.9270)
Func. Ejecutivo	-0.1894	0.05941	(-0.6672,0.2883)

Cuadro 3.31: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según el método del valor propio con la técnica de los momentos.

<b>m = 10</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02229	0.07549	(-0.5162,0.5608)
Memoria trabajo	0.4693	0.1246	(-0.2225,1.1611)
Func. Ejecutivo	-0.1736	0.07421	(-0.7075,0.3603)
<b>m = 30</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02215	0.07554	(-0.5165,0.5608)
Memoria trabajo	0.4750	0.1210	(-0.2069,1.1570)
Func. Ejecutivo	-0.1693	0.07206	(-0.6954,0.3569)
<b>m = 60</b> imputaciones			
V. Resultado	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02203	0.07552	(-0.5166,0.5607)
Memoria trabajo	0.4772	0.1226	(-0.2091,1.1635)
Func. Ejecutivo	-0.1742	0.07055	(-0.6947,0.3464)

Cuadro 3.32: Estimadores conjuntos de las variables de resultado según el método del valor propio con máxima verosimilitud restringida.

Máxima verosimilitud				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. normal	0.01011	0.4486	-0.2075	-
<i> Diferencia </i>	$1.02416 \times 10^{-5}$	$8.4854 \times 10^{-3}$	$2.9288 \times 10^{-2}$	$3.049 \times 10^{-2}$
Técnica de los momentos				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. normal	0.02040	0.4278	-0.2373	-
<i> Diferencia </i>	$3.1239 \times 10^{-4}$	$6.4326 \times 10^{-3}$	$1.5163 \times 10^{-2}$	$3.7770 \times 10^{-2}$
Máxima verosimilitud restringida				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. normal	0.02183	0.4774	-0.2066	-
<i> Diferencia </i>	$2.1185 \times 10^{-4}$	$3.1023 \times 10^{-3}$	$2.4436 \times 10^{-2}$	$2.4633 \times 10^{-2}$

Cuadro 3.33: Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución normal utilizando 10 imputaciones.

Máxima verosimilitud				
Iman & Davenport A y B				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. beta	0.01561	0.4140	-0.1057	-
Diferencia	$5.49 \times 10^{-3}$	$4.3086 \times 10^{-2}$	$1.3109 \times 10^{-1}$	$1.3810 \times 10^{-1}$
Iman & Davenport C y D				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. beta	0.0156	0.4142	-0.1061	-
Diferencia	$5.4945 \times 10^{-3}$	$4.2929 \times 10^{-2}$	$1.3068 \times 10^{-1}$	$1.3766 \times 10^{-1}$
Shrink lineal				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. beta	0.01601	0.4160	-0.1086	-
Diferencia	$5.8963 \times 10^{-3}$	$4.1080 \times 10^{-2}$	$1.281 \times 10^{-1}$	$1.3474 \times 10^{-1}$
Shrink no lineal A				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. beta	0.01568	0.4137	-0.10678	-
Diferencia	$5.5660 \times 10^{-3}$	$4.3391 \times 10^{-2}$	$1.3005 \times 10^{-1}$	$1.3721 \times 10^{-1}$
Shrink no lineal B				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. beta	0.01571	0.4136	-0.1062	-
Diferencia	$5.58766 \times 10^{-3}$	$4.3510 \times 10^{-2}$	$1.3061 \times 10^1$	$1.3778 \times 10^{-1}$
Método del valor propio				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0101	0.4571	-0.2368	-
Dist. beta	0.01562	0.4137	-0.1059	-
Diferencia	$5.5046 \times 10^{-3}$	$4.335 \times 10^{-2}$	$1.3095 \times 10^{-1}$	$1.3805 \times 10^{-1}$

Cuadro 3.34: Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución beta y 10 imputaciones.

Técnica de los momentos				
Iman & Davenport A y B				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. beta	0.02261	0.3890	-0.1745	-
Diferencia	$1.8908 \times 10^{-3}$	$4.5242 \times 10^{-2}$	$7.6596 \times 10^{-2}$	$8.8980 \times 10^{-2}$
Iman & Davenport C y D				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. beta	0.02264	0.3893	-0.1747	-
Diferencia	$1.9246 \times 10^{-3}$	$4.4895 \times 10^{-2}$	$7.6332 \times 10^{-2}$	$8.8576 \times 10^{-2}$
Shrink lineal				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. beta	0.02320	0.3876	-0.1745	-
Diferencia	$2.4800 \times 10^{-3}$	$4.6684 \times 10^{-2}$	$7.6517 \times 10^{-2}$	$8.9668 \times 10^{-2}$
Shrink no lineal A				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. beta	0.02288	0.3902	-0.1755	-
Diferencia	$2.1626 \times 10^{-3}$	$4.4089 \times 10^{-2}$	$7.5543 \times 10^{-2}$	$8.7494 \times 10^{-2}$
Shrink no lineal B				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. beta	0.02283	0.3891	-0.1746	-
Diferencia	$1.8908 \times 10^{-3}$	$4.5242 \times 10^{-2}$	$7.6596 \times 10^{-2}$	$8.8796 \times 10^{-2}$
Método del valor propio				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0207	0.4342	-0.2511	-
Dist. beta	0.02269	0.3892	-0.1747	-
Diferencia	$1.9722 \times 10^{-3}$	$4.5008 \times 10^{-2}$	$7.6313 \times 10^{-2}$	$8.8618 \times 10^{-2}$

Cuadro 3.35: Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución beta y 10 imputaciones.

Máxima verosimilitud restringida				
Iman & Davenport A y B				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. beta	0.02228	0.46939	-0.1736	-
Diferencia	$2.3949 \times 10^{-4}$	$1.1069 \times 10^{-2}$	$5.7495 \times 10^{-2}$	$5.8552 \times 10^{-2}$
Iman & Davenport C y D				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. beta	0.02229	0.4695	-0.1738	-
Diferencia	$2.4810 \times 10^{-4}$	$1.0999 \times 10^{-2}$	$5.7219 \times 10^{-2}$	$5.8267 \times 10^{-2}$
Shrink lineal				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. beta	0.02245	0.4700	-0.17745	-
Diferencia	$1.382 \times 10^{-4}$	$1.0445 \times 10^{-2}$	$5.3595 \times 10^{-2}$	$5.4605 \times 10^{-2}$
Shrink no lineal A				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. beta	0.02233	0.4695	-0.1745	-
Diferencia	$2.8566 \times 10^{-4}$	$1.0978 \times 10^{-2}$	$5.6589 \times 10^{-2}$	$5.7645 \times 10^{-2}$
Shrink no lineal B				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. beta	0.02232	0.4694	-0.1742	-
Diferencia	$2.8142 \times 10^{-4}$	$1.1093 \times 10^{-2}$	$5.6839 \times 10^{-2}$	$5.7911 \times 10^{-2}$
Método del valor propio				
Modelo	Atención	Mem. trabajo	Func. ejecutivo	Dist. euclídea
Info. externa	0.0220	0.4805	-0.2310	-
Dist. beta	0.02229	0.4693	-0.1736	-
Diferencia	$2.5042 \times 10^{-4}$	$1.1123 \times 10^{-2}$	$5.74563 \times 10^{-2}$	$5.8524 \times 10^{-2}$

Cuadro 3.36: Comparación de los estimadores conjuntos originales frente a los de la distribución beta y 10 imputaciones.

# Capítulo 4

## Discusión

Este capítulo se va a dividir en dos secciones. La primera de ellas, se centrará en seleccionar la mejor aproximación metodológica a la imputación de los coeficientes de correlación. Dichos coeficientes, como ya se ha descrito anteriormente, son parámetros que el modelo asume como conocidos pero que raramente son reportados en la literatura. En cambio, la segunda se centrará en la interpretación de los resultados obtenidos de la revisión sistemática y metanálisis de la eficacia de los potenciadores cognitivos en la esquizofrenia.

### 4.1. Aproximación metodológica.

Como se menciona en el capítulo 2 de metodología 2, para poder realizar un metanálisis multivariado es necesario conocer las correlaciones entre las variables de resultado. Pero por desgracia, al trabajar con datos agrupados, sólo podemos conocer estos coeficientes de dos maneras. Una de ellas es que aparezcan en las publicaciones y la otra es que se tenga acceso a los datos individuales y calcularlos directamente. Siendo estas dos situaciones nada frecuentes.

Por otro lado, el metanálisis multivariado los asume conocidos ya que trabaja con las matrices de varianzas-covarianzas de los estudios. Esto hace que tengamos que tratar de imputar dichos coeficientes de alguna manera.

La idea que se ha desarrollado en este trabajo, 2.5 (figura 2.5), consistía en encontrar una distribución de probabilidad a partir de la cual poder extraer un número determinado de posibles valores para los coeficientes de correlación de cada pareja de variables de resultado.

De este modo tendríamos un determinado número de posibles matrices de correlación y por lo tanto un número determinado de matrices de varianzas-covarianzas con las que hacer un número determinado de metanálisis multi-

variados.

Una vez realizados todos los metanálisis, tendríamos varios estimadores conjuntos del tamaño del efecto asociados a cada variable de resultado. Es aquí donde aplicamos las reglas de Rubin para combinar estos diferentes estimadores 2.43, y sus errores estándar correspondientes 2.46. Obteniendo de esta manera un único valor para cada estimador conjunto del efecto, un único error estándar y en consecuencia un único intervalo de confianza.

Como se ha visto en el capítulo de resultados 3, para poder asumir que todas las matrices construidas con los posibles coeficientes de correlación, fueran efectivamente matrices de correlación, debían de cumplir con los tres requisitos de la definición. Recordando la definición, estos requisitos son:

- i) La matriz debe ser simétrica.
- ii) Los elementos de la diagonal principal de la matriz deben ser 1 y los demás pertenecer al intervalo  $[-1, 1]$ .
- iii) La matriz debe ser semidefinida positiva, es decir, su determinante debe ser  $\geq 0$ .

Al asumir una distribución normal, encontramos que las 10, 30 y 60 posibles matrices de correlación fueron definidas positivas, por lo que no se tuvo mayor problema en aplicar las reglas de Rubin. En cambio, cuando se asumió una distribución beta la situación no fue tan favorable. Cuando se utilizaron 10 matrices se encontraron dos que tenían un determinante negativo por lo que nos vimos obligados a implementar funciones en R que permitieran transformar esas matrices en matrices que cumplieren el famoso tercer requisito. Lo mismo ocurrió cuando se emplearon 30 y 60 imputaciones, que se encontraron 4 y 7 matrices que no cumplían con la tercera propiedad respectivamente.

Estas funciones se crearon específicamente para este trabajo de investigación y consistían en la aplicación de diversos métodos de transformación. Las funciones que se implementaron fueron: `transformar.matrices.iman2.A`, `transformar.matrices.iman2.B`, `transformar.matrices.iman2.C`, `transformar.matrices.iman2.D` y `transformar.matrices.iman2.E`, basadas en [ID82], `shrink.lineal`, `shrink.no.lineal.A` y `shrink.no.lineal.B`, basadas en [RM93] y por último `rebonato.jackel.espectral`, basada en [RJ99] y `transformar.matrices.3vars` que implementa el método del valor propio de [RM93].

Por otra parte antes de realizar los diferentes metanálisis se tuvo que hacer frente a un último problema. Este problema consistía en estimar aquellos elementos de las matrices de varianzas-covarianzas asociadas a los estudios, que hacían referencia a variables de resultado que no recogidas por los mismos. Para poder solucionarlo, se estimaron valores muy grandes para sus

varianzas, de modo que no afectasen a los resultados y se asumió que el estimador del efecto asociadas a esas variables no recogidas, fuera 0. La no influencia de las estimaciones de los coeficientes se debe a que el metanálisis utiliza el inverso de las varianzas de los estimadores del efecto.

A la hora de seleccionar la mejor distribución de probabilidad se tuvo en cuenta la proximidad de los estimadores del efecto obtenidos mediante la imputación múltiple, a los obtenidos con la matriz de correlación externa.

Obviamente, en la próxima sección únicamente se mostrarán los resultados de la mejor aproximación, pero en el anexo 4 12, se pueden ver los resultados obtenidos con todas las técnicas de transformación de matrices y las diferentes distribuciones de probabilidad asumidas.

#### 4.1.1. Mejor Distribución.

En base a los dos criterios de comparación expuestos anteriormente, la mejor aproximación al metanálisis multivariado con información externa se alcanzó utilizando **m = 10 imputaciones** asumiendo que los **coeficientes de correlación seguían una distribución normal**. Además el método de estimación que proporcionó las estimaciones más ajustadas fue **la técnica de los momentos**, al igual que el metanálisis multivariado que empleaba la matriz de correlaciones externas, que como se mencionó en el capítulo de metodología 2, estaba indicado para situaciones en las que el número de estudios a metanalizar era reducido.

La técnica desarrollada en este trabajo de investigación aporta la posibilidad de utilizar las técnicas de imputación múltiple para poder imputar de una manera más certera los coeficientes de correlación. Como ya sabemos, estos coeficientes únicamente se pueden conocer si aparecen explícitamente en los artículos científicos, o bien si se puede tener de alguna manera el acceso a los datos individuales de los pacientes que participan en dichos estudios.

En este trabajo, al no ser posible conocer de manera exacta los coeficientes de correlación, tratamos de atacar el problema desde dos puntos de vista. El primero de ellos fue acceder a un conjunto de datos individuales de pacientes muy similares a los que formaban parte de los cuatro estudios incluidos en el metanálisis y la segundo de estos frentes fue el de utilizar la imputación múltiple de estos coeficientes estableciendo dos distribuciones de probabilidad a partir de las cuales se podían obtener posibles valores para los mismos.

Con los datos individuales pudimos calcular fácilmente una matriz de correlaciones que empleamos para poder llevar a cabo el metanálisis multivariado. Los resultados obtenidos que se pueden ver en el cuadro 4.1 4.2, arrojan unos resultados satisfactorios ya que los estimadores puntuales de los tamaños del efecto son similares a los obtenidos con técnicas univariadas.

Pero es en los intervalos de confianza donde se pueden ver las ventajas del metanálisis multivariado ya que como se puede ver en el cuadro 4.2 4.2 para la variable de resultado atención la longitud es muy similar, pero como se podrá leer en el siguiente apartado, para las otras dos variables de resultado, los intervalos que obtenemos son más estrechos, que es precisamente una de las mayores ventajas de esta técnica.

Cuando analizamos los datos desde el otro punto de vista, a la hora de poder determinar una distribución de probabilidad que nos permitiera poder obtener posibles valores para los coeficientes de correlación que además fueran coherentes, nos basamos en que los dominios cognitivos están positivamente correlacionados. De este modo determinamos una ventana en los valores de los coeficientes de  $[0,3,0,7]$  ya que así abarcábamos un abanico que tuviese en cuenta una cierta variabilidad.

Posteriormente decidimos utilizar una distribución normal y una distribución beta que agrupasen en este intervalo a la mayor parte de sus valores y utilizarlas para extraer los diferentes posibles valores de las correlaciones. El número de imputaciones óptimo y la distribución que mejor funcionamiento presentó fueron 10 y la distribución normal, como se menciona al comienzo de esta sección.

Finalmente, tras realizar los diferentes metanálisis con las distintas matrices de correlación obtenidas y tras combinar los diferentes estimadores de los tamaños del efecto y sus varianzas, obtuvimos unos resultados que se pueden ver en el cuadro 4.1 4.2 muy similares a los alcanzados con el análisis que empleaba la matriz de correlación externa. En cuanto a los estimadores puntuales las diferencias fueron muy pequeñas y en cuanto a las longitudes de los intervalos de confianza tampoco se encontraron unas diferencias muy grandes. Es posible que para la variable de resultado memoria de trabajo se haya podido cometer un ligero sobreajuste por los valores de correlación utilizados, pero en las otras dos variables de resultado no parece que haya ocurrido esto.

Todo esto nos hace pensar que la utilización de la imputación múltiple de los coeficientes de correlación puede ser una buena manera de realizar metanálisis multivariados cuando no podemos ni siquiera acceder a datos individuales ya no de los propios pacientes de los estudios, sino de datos individuales de pacientes de características similares a ellos. Obviamente en un futuro se deberán realizar simulaciones para ver si los resultados que se obtengan en otras situaciones también reflejen lo que nosotros hemos obtenido con estos datos.

Por último, sólo queda decir que a la vista está la importancia que tienen los coeficientes de correlación a la hora de poder realizar un metanálisis multivariado. Es por esto que a corto plazo sería estupendo conseguir que los

responsables de los estudios que evalúen más de una variable de resultado de manera simultánea, indiquen en sus publicaciones cuáles son los coeficientes de correlación entre dichas variables de resultado.

Sólo de este modo podremos aprovechar de una manera eficaz las ventajas que nos ofrece el metanálisis multivariado, ya que utilizando, ya sea la imputación múltiple o cualquier otra técnica, perdemos esa precisión en los intervalos de confianza al tener que asumir más variabilidad que la estrictamente relacionada con el propio metanálisis multivariado.

Actualmente en la literatura se ha utilizado la imputación múltiple para estimar mediciones perdidas de pacientes a la hora de llevar a cabo metanálisis de datos individuales univariante [BWRRW13][RRWB<sup>+</sup>13][KvdHGR08]. De este modo estamos ampliando el campo de aplicación de esta técnica en relación al metaanálisis multivariante cuando no se tiene acceso a los verdaderos coeficientes de correlación. Esto supone un avance en la aplicación del metanálisis multivariado ya que permite estimar estos parámetros utilizando una base científica y permitiendo al investigador aplicar sus creencias, no realizando un análisis de sensibilidad o asumiendo unos coeficientes de correlación de manera arbitraria.

## 4.2. Interpretación de los resultados.

En este apartado vamos a interpretar los resultados obtenidos con el metanálisis multivariado seleccionado en la sección anterior. La hipótesis que subyace en la utilización de los potenciadores cognitivos como tratamiento coadyuvante a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, es que éstos mejoran las capacidades cognitivas afectadas por la enfermedad.

Esta revisión sistemática y metanálisis se ha centrado en el estudio del donepezilo ya que tras realizar una búsqueda más amplia tomando los diferentes potenciadores cognitivos, era el tratamiento que presentaba una mayor evidencia. Pero es necesario apuntar que tampoco es una gran evidencia puesto que el número de pacientes sumando los participantes de los cuatro estudios seleccionados no supera los 120.

El número reducido de participantes, como veremos luego, se traduce en una incertidumbre mayor a la hora de interpretar los resultados, ya que los intervalos de confianza de los estimadores son muy amplios y de longitud muy similar a los obtenidos con los metanálisis univariados 3.1 (figura 3.1), 3.2 (figura 3.2) y 3.3 (figura 3.3).

Dicho esto, vamos a presentar nuevamente la tabla con los estimadores conjunto del efecto sus errores estándar y sus intervalos de confianza al 95 %, de la técnica que mejores resultado ha mostrado, junto a los resultados obte-

nidos con la matriz de correlaciones externa, que no es otra que la que utiliza **la distribución normal** para **imputar** los **coeficientes de correlación** de las variables de resultado y emplea **la técnica de los momentos** a la hora de estimar los parámetros del modelo:

Metanálisis multivariado con información externa			
Outcome	Estimador conjunto	Error estándar	IC 95 %
Atención	0.0207	0.2800	(-0.5280,0.5695)
Memoria trabajo	0.4342	0.2532	(-0.0621,0.9305)
Func. Ejecutivo	-0.2511	0.2443	(-0.7298,0.2277)
Mejor aproximación			
Outcome	Estimador conjunto	Variabilidad (MI)	IC 95 %
Atención	0.02040	0.07693	(-0.5232,0.5640)
Memoria trabajo	0.4278	0.06877	(-0.08618,0.9418)
Func. Ejecutivo	-0.2373	0.05833	(-0.7107,0.2361)

Cuadro 4.1: Comparación de los resultados utilizando información externa frente a los obtenidos con la mejor aproximación.

En el cuadro 4.1 4.2, se puede ver que la variación en la magnitud de algunos estimadores del efecto no es importante, la incertidumbre de la que se hablaba antes, hace que no sean significativos. Se puede apreciar como los tres intervalos de confianza contienen el valor de la hipótesis nula (no efecto). Por lo que **no podemos establecer con estos datos que la utilización del donepezilo sea efectiva**, además todo esto se puede apreciar visualmente gracias a los elipsoides de confianza asociados a los dos metanálisis mostrados en el cuadro 4.1 4.2: 4.1 (figura 4.1) y 4.2 (figura 4.2). Sería positivo replicar estos análisis en un futuro para comprobar si con un número de estudios mayor y que incluyan también a un número mayor de pacientes, la tendencia mostrada por los resultados se mantiene o no.

Otra cosa importante a tener en cuenta es la diferencia de amplitud de los intervalos de confianza tanto para los metanálisis univariados, como para los multivariados. En el cuadro 4.2 4.2, vamos a ver la comparativa entre las longitudes de los tres metanálisis realizados:

Se puede ver que obviamente los intervalos obtenidos con la mejor aproximación son más largos porque tienen en cuenta la variabilidad propia del modelo de imputación. Pero en el caso de la comparación entre el multivariado con información externa y los univariados, se tiene que para memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo, son más estrechos en el multivariado y prácticamente iguales para la atención.

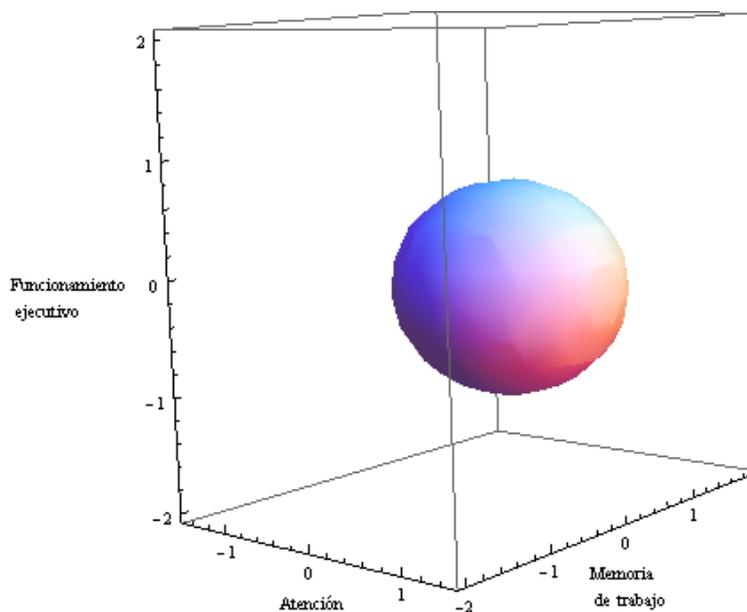


Figura 4.1: Elipsoide de confianza para los estimadores del efecto conjunto obtenidos con la matriz de correlación externa.

Resultado	Univariados	Info. externa	Aproximación
Atención	1.05	1.0975	1.0872
Memoria trabajo	1.31	0.9926	0.85562
Func. Ejecutivo	0.98	0.9575	0.9468

Cuadro 4.2: Comparación de las longitudes de los intervalos de confianza obtenidos con: metanálisis univariado, multivariado e información externa y aproximación multivariada.

El motivo de que haya ocurrido esto se debe muy probablemente al fenómeno del “borrow of strength”. Por una parte la falta de resultados para memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo hace que el intervalo de la atención sea ligeramente superior y por contra que los intervalos para estos dos resultados sean ligeramente más estrechos.

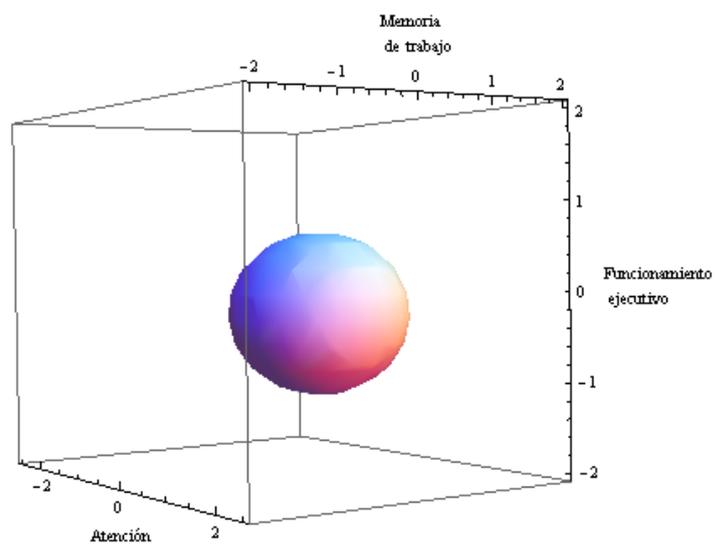


Figura 4.2: Elipsoide de confianza para los estimadores del efecto conjunto obtenidos con la mejor aproximación.

# Capítulo 5

## Conclusiones

### 5.1. Conclusión 1.

Utilizar la técnica de la imputación múltiple permite estimar de una manera adecuada y más flexible los estimadores del tamaño del efecto conjunto asociado a las variables de resultado evaluadas, utilizando diferentes “posibles matrices de correlación” asociadas a dichas variables, en el caso en el que se desconozcan.

La técnica desarrollada en este trabajo y las funciones programadas a tal efecto, permiten asumir cualquier distribución de probabilidad para estimar el coeficiente de correlación y cuando el contexto en el que nos encontremos lo permita, dicha distribución de probabilidad se puede determinar bajo una perspectiva completamente bayesiana.

### 5.2. Conclusión 2.

En este trabajo se han utilizado una distribución normal y una distribución beta para contemplar dos escenarios diferentes. El primero de ellos contempla la posibilidad de que los coeficientes de correlación sigan una distribución simétrica, mientras que el segundo cubre la posibilidad de que esto no fuera así.

La manera de estimar los coeficientes de correlación que mejor resultado ha dado ha sido la de imputarlos a partir de una distribución normal. Concretamente en este caso se ha asumido que una gran cantidad de valores se encontrasen en el rango  $[0,3, 0,7]$ . De este modo, aunque sospechábamos que la correlación existente entre las variables de resultado asociadas a los tres dominios cognitivos era positiva, se cubrían coeficientes de correlación que fueran desde los débiles hasta los moderados.

Esto no descarta que en cualquier otro escenario otra distribución de probabilidad ofrezca mejores resultados, perfectamente asumible con las funciones que han sido programadas.

### 5.3. Conclusión 3.

De entre todas las situaciones que hemos contemplado en este trabajo, en cuanto a **número de imputaciones**, los mejores intervalos de confianza se alcanzan con  $m = 10$ . La distribución de probabilidad que mejor resultado da a la hora de imputar el posible valor de los coeficientes de correlación ha sido la **distribución normal**. Por último de los tres métodos de estimación de los parámetros del metanálisis multivariado, con la **técnica de los momentos** hemos obtenido la aproximación más fiel al metanálisis multivariado que empleaba la matriz de correlaciones externa.

### 5.4. Conclusión 4.

Como bien se sabe, las posibilidades de tener las correlaciones entre las variables de resultado reales son mínimas. Además el metanálisis multivariado asume como conocidos los valores de estos coeficientes, lo que dificulta sobremanera la aplicación de este método.

Con la técnicas desarrolladas en este trabajo, podemos generar matrices de correlación a partir de aquellas distribuciones que en nuestra opinión, mejor se ajusten. Por otro lado, cualquiera de las matrices que obtengamos de este modo no tienen porqué ser semidefinidas positivas. Para solventar este problema de la manera más adecuada, se han desarrollado funciones en R que permiten, caso de que no se cumpla esta condición, obtener las matrices semidefinidas positivas más próximas a ellas que nos permitan realizar los diferentes metanálisis. Finalmente, combinando mediante las reglas de Rubin, los diferentes estimadores del efecto conjunto, obtener un único estimador asociado a cada variable de resultado.

### 5.5. Conclusión 5.

El metanálisis multivariado permite estimar tamaños del efecto conjuntos para variables de resultado que se miden de manera simultánea en diferentes estudios.

Si únicamente se emplean las técnicas univariantes, lo que se hace es asumir erróneamente que dichas variables de resultado son independientes

entre si. En consecuencia, estaríamos desechando información relacionada con las variables de resultado, la correlación entre ellas. Esto se traduce en obtener unos intervalos de confianza que en general serán más amplios que los que se obtendrían con la técnica multivariada.

En un caso extremo, podría darse el caso de que si sólo empleásemos metanálisis univariado, concluyéramos que nuestros resultados no fueran significativos únicamente porque el intervalo de confianza, que al ser más ancho, contendría el valor de la hipótesis nula. En cambio con el metanálisis multivariante, al tener en cuenta la correlación entre las variables de resultado, los intervalos de confianza no albergarían el valor de la hipótesis nula, cambiando las conclusiones.

## **5.6. Conclusión 6.**

Desde un punto de vista clínico, la evidencia encontrada en la literatura hasta el día de hoy, no permite considerar como efectivo el uso del donepezilo como terapia coadyuvante a los antipsicóticos en enfermos de esquizofrenia para poder mejorar el rendimiento cognitivo.

# Capítulo 6

## Trabajo futuro

Este trabajo de tesis doctoral puede ser un magnífico punto de partida para extender la idea de la aplicación de la imputación múltiple al metanálisis multivariado cuando se desconozcan los coeficientes de correlación entre las variables de resultado.

Por ello basándonos en lo expuesto aquí, se podrían realizar trabajos que nos permitieran generalizar la aplicabilidad de este método, realizar los análisis de manera automática, contemplar qué otras distribuciones de probabilidad podrían ser utilizadas para estimar los diferentes coeficientes de correlación o incluso la integración del análisis bayesiano.

### 6.1. Generalización.

El escenario en el que hemos trabajado ha sido muy particular ya que se manejaba muy poca información. El número de estudios encontrados en la literatura, cuatro, es muy pequeño pero bien es cierto que en el tema en el que hemos trabajado era toda la información disponible.

El número de variables de resultado contempladas únicamente fue tres. La razón principal por la que no contemplamos utilizar variables de resultado relacionados con el resto de dominios cognitivos fue la falta de información. De hecho, de los tres dominios recogido sólo para la atención se tenían mediciones en los cuatro estudios seleccionados. Para el resto a lo sumo teníamos dos estudios que las contemplaban, e incluso uno de los estudios seleccionados sólo medía un dominio cognitivo.

Por lo tanto para poder asegurar la aplicabilidad de esta técnica en cualquier otro contexto, es necesario llevar a cabo una simulación en la que se tengan en cuenta diferentes parámetros, como por ejemplo:

- i) **Número de estudios:** Habría que contemplar varios escenarios en

función del número de estudios encontrados (pocos, moderados, muchos).

- ii) **Tamaño de la muestra:** Contemplar diferentes tamaños de muestra en cada estudio.
- iii) **Magnitud de los tamaños del efecto:** Contemplar la posibilidad de que haya diferentes tamaños del efecto para las variables de resultado recogidas.
- iv) **Diferentes tipos de estimadores del efecto:** En este caso hemos trabajado con estimadores asociados a variables de resultado continuas, pero la naturaleza de las variables de resultado varía en función del fenómeno que se quiera medir.
- v) **Relación entre las variables de resultado:** Asumir diferentes grados de correlaciones entre las variables de resultado, para ver a partir de cuál es realmente ventajosa esta técnica.
- vi) **Número de imputaciones:** Aunque se han contemplado 10, 30 y 60, puede que sea óptimo en función de las características de la información encontrada, un número diferente de imputaciones. Esto ayudaría a reducir el tiempo computacional asociado a la replicación de tantos metanálisis como imputaciones se hagan.

## 6.2. Ampliar el número de distribuciones de probabilidad para estimar la correlación.

Aquí únicamente se han contemplado las distribuciones normal truncada en  $[0, 1]$  y la distribución beta, porque asumíamos la hipótesis de que los dominios cognitivos estaban correlacionados de manera directa.

Pero es perfectamente posible encontrar campos en los que la correlación entre las diferentes variables de resultado sea diferente. Por ejemplo que sea para algunas positiva y para otras negativa, o que todas las variables de resultado estén inversamente correlacionadas o que únicamente puedan darse coeficientes de correlación dentro de un intervalo concreto que no sea el que hemos estudiado aquí.

Para ello sería muy bueno revisar todas las distribuciones de probabilidad que se ajusten a los contextos mencionados e implementarlas en el proceso de imputación. La ventaja que se tiene, es que las funciones que se han programado no dependen de la distribución que se quiera utilizar, por lo que

valdrían igualmente con cualquiera que describa la situación en la que nos encontremos.

### **6.3. Técnicas bayesianas.**

En el caso en el que tengamos información externa al análisis. Por ejemplo, estudios que aunque están relacionados con el tema que se esté estudiando, no cumplan con todos los criterios de inclusión establecidos.

En esta situación, podríamos modificar los parámetros de las distribuciones seleccionadas para la imputación de los coeficientes de correlación, asumiendo que están controlados por otras distribuciones de probabilidad (prior o hiperprior). Esto se asemejaría a los modelos jerárquicos desarrollados por la estadística bayesiana.

### **6.4. Automatización del método.**

El poder aplicar la imputación múltiple al metanálisis y hacerlo de una manera sencilla e intuitiva supondría un avance muy importante en la difusión de esta técnica.

Para ello sería muy positivo disponer de un conjunto de funciones que nos permitieran hacer de manera rápida todo lo que en este trabajo ha requerido de programación.

Esta idea asociada a que R como software estadístico ha ganado una importancia muy relevante en el análisis de datos, podría llevar a desarrollar una librería propia de metanálisis multivariado e imputación múltiple,

# Capítulo 7

## Bibliografía.

# Bibliografía

- [A<sup>+</sup>94] American Psychiatric Association et al. *Diagnostic criteria from DSM-IV*. American Psychiatric Association Washington, DC, 1994.
- [AGN<sup>+</sup>08] Shahin Akhondzadeh, Maryam Gerami, Maryam Noroozian, Narges Karamghadiri, Aboufazel Ghoreishi, Seyed-Hesameddin Abbasi, and Sams-Ali Rezazadeh. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8):1810–1815, 2008.
- [AKB00] Celso Arango, Brian Kirkpatrick, and Robert W. Buchanan. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(4):560–565, 2000. PMID: 10739414.
- [Alb14] Jim Albert. *LearnBayes: Functions for Learning Bayesian Inference*, 2014. R package version 2.15.
- [ALK<sup>+</sup>92] E.M. Antman, J. Lau, B. Kupelnick, F. Mosteller, and T.C. Chalmers. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: Treatments for myocardial infarction. *JAMA*, 268(2):240–248, 1992.
- [Arn71] V I Arnold. On matrices depending on parameters. *Russian Mathematical Surveys*, 26(2):29–43, 1971.
- [ARRea91] Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, and et al. Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48(7):618–624, 1991.

- [Ass13] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing. Arlington, VA, 2013.
- [AVS03] Lidia R. Arends, Zoltan Voko, and Theo Stijnen. Combining multiple outcome measures in a meta-analysis: an application. *Statistics in Medicine*, 22(8):1335–1353, 2003.
- [Bad03] Alan Baddeley. Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews neuroscience*, 4(10):829–839, 2003.
- [BAH96] CS Berkey, JJ Anderson, and DC Hoaglin. Multiple-outcome meta-analysis of clinical trials. *Statistics in medicine*, 15(5):537–557, 1996.
- [BAHLS07] Martin Brune, Mona Abdel-Hamid, Caroline Lehmkamper, and Claudia Sonntag. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia research*, 92(1):151–159, 2007.
- [BBC10] M. Bernardo, M. Bioque, and Leal C. *Tratado de psiquiatria, 2 Edicion*, pages 1063–1073. Ed. Ars Medica, Barcelona, 2010.
- [BBS<sup>+</sup>05] Patrizia Baldwin, David Browne, Paul J. Scully, John F. Quinn, Maria G. Morgan, Anthony Kinsella, John M. Owens, Vincent Russell, Eadbhard O’Callaghan, and John L. Waddington. Epidemiology of first-episode psychosis: Illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the cavan-monaghan study at 8 years. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3):624–638, 2005.
- [Bec07] Betsy Jane Becker. Multivariate meta-analysis: contributions of ingram olkin. *Statistical Science*, pages 401–406, 2007.
- [BFB<sup>+</sup>98] Stephen C. Bowden, Kylie S. Fowler, Richard C. Bell, Gregory Whelan, Christine C. Clifford, Alison J. Ritter, and Caroline M. Long. The reliability and internal validity of the wisconsin card sorting test. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8(3):243–254, 1998.

- [BG00] C. Blyler and J. Gold. *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance, and Treatment Strategies*, chapter Chapter 13: Cognitive effects of conventional antipsychotics: another look. Oxford medical publications. Oxford University Press, 2000.
- [BGIQ08] Javier Ballesteros, Itziar Guemes, Nora Ibarra, and Jose I. Quemada. The effectiveness of donepezil for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury: a systematic review. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 23(3):171–180, May-June 2008.
- [BGKB97] Morris D. Bell, Tamazine Conway Greig, Edward Kaplan, and Gary Bryson. Wisconsin card sorting test dimensions in schizophrenia: Factorial, predictive, and divergent validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(6):933–941, 1997. PMID: 9524888.
- [BHAB+98] C. S. Berkey, D. C. Hoaglin, A. Antczak-Bouckoms, F. Mosteller, and G. A. Colditz. Meta-analysis of multiple outcomes by regression with random effects. *Statistics in Medicine*, 17(22):2537–2550, 1998.
- [BKLG05] John Brekke, Diane D. Kay, Kimmy S. Lee, and Michael F. Green. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 80(2):213–225, 2005.
- [BKU+10] Robert W. Buchanan, Richard S.E. Keefe, Daniel Umbricht, Michael F. Green, Thomas Laughren, and Stephen R. Marder. The fda-nimh-matrices guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? *Schizophrenia bulletin*, 37(6):1209–1217, 2010.
- [BMCA+09] Vicent Balanza-Martinez, Manuel J. Cuesta, Celso Arango, Benedicto Crespo-Facorro, and Rafael Tabares-Seisdedos. Longitudinal course of cognition in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 195(1):84–84, 2009.
- [BMM00] John Barnard, Robert McCulloch, and Xiao-Li Meng. Modeling covariance matrices in terms of standard deviations and correlations, with application to shrinkage. *Statistica Sinica*, 10(4):1281–1312, 2000.

- [Bod08] Todd E. Bodner. What improves with increased missing data imputations? *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 15(4):651–675, 2008.
- [Bro90] L. Brothers. The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1:27–51, 1990.
- [Bru11] Olga Bruna. *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica*. Elsevier Espa011.
- [BTS<sup>+</sup>13] Sylwia Bujkiewicz, John R. Thompson, Alex J. Sutton, Nicola J. Cooper, Mark J. Harrison, Deborah P.M. Symmons, and Keith R. Abrams. Multivariate meta-analysis of mixed outcomes: a bayesian approach. *Statistics in Medicine*, 32(22):3926–3943, 2013.
- [BWRRW13] Stephen Burgess, Ian R White, Matthieu Resche-Rigon, and Angela M Wood. Combining multiple imputation and meta-analysis with individual participant data. *Statistics in medicine*, 32(26):4499–4514, 2013.
- [BYP09a] Emre Bora, Murat Yucel, and Christos Pantelis. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry*, 195(6):475–482, 2009.
- [BYP09b] Emre Bora, Murat Yucel, and Christos Pantelis. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for dsm-v criteria and beyond. *Schizophrenia bulletin*, 36(1):36–42, 2009.
- [CCM<sup>+</sup>02] Mary Cannon, Avshalom Caspi, Terrie E. Moffitt, HonaLee Harrington, Alan Taylor, Robin M. Murray, and Richie Poulton. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: Results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59(5):449–456, 2002.
- [Cen14] The Nordic Cochrane Centre. *Review Manager (RevMan) Version 5.3*. The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark, 2014.

- [COR<sup>+</sup>99] Barbara Cornblatt, Michael Obuchowski, Simone Roberts, Simcha Pollack, and L Erlenmeyer-Kimling. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, null:487–508, 9 1999.
- [Cox05] C. Cox. *Delta Method*. John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
- [CRF<sup>+</sup>88] Barbara A Cornblatt, Neil J Risch, Gerald Faris, David Friedman, and L Erlenmeyer-Kimling. The continuous performance test, identical pairs version (cpt-ip): I. new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry research*, 26(2):223–238, 1988.
- [CRW<sup>+</sup>03] Asaf Caspi, Abraham Reichenberg, Mark Weiser, Jonathan Rabinowitz, Ze'ev Kaplan, Haim Knobler, Noa Davidson-Sagi, and Michael Davidson. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research*, 65(2-3):87–94, 2003.
- [CSS07] Sylvie Chouinard, Amir Ali Sepehry, and Emmanuel Stip. Oral cholinesterase inhibitor add-on therapy for cognitive enhancement in schizophrenia: a quantitative systematic review, part i. *Clinical neuropharmacology*, 30(3):169–182, May-June 2007.
- [DEKA01] Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, and Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 58(2):148–157, 2001.
- [dGDVS<sup>+</sup>09] Maria de Gracia Dominguez, Wolfgang Viechtbauer, Claudia J.P. Simons, Jim van Os, and Lydia Krabbendam. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? a systematic review of their associations. *Psychological bulletin*, 135(1):157, 2009.
- [DGW<sup>+</sup>09] Michael Davidson, Silvana Galderisi, Mark Weiser, Nomi Werbeloff, Wolfgang W. Fleischhacker, Richard S. Keefe, Han Boter, Ireneus P.M. Keet, Dan Prelipceanu, Jan Rybakowski, Janusz K. and Libiger, Martina Hummer, Sonia Dollfus, Juan J. Lopez-Ibor, Luchezar G. Hranov, Wolfgang Gaebel, Joseph Peuskens, Nils Lindefors, Anita Riecher-Rossler,

- and Rene S. Kahn. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: A randomized, open-label clinical trial ( eufest). *American Journal of Psychiatry*, 166(6):675–682, 2009. PMID: 19369319.
- [Dic08] Dwight Dickinson. Digit symbol coding and general cognitive ability in schizophrenia: worth another look? *The British Journal of Psychiatry*, 193(5):354–356, 2008.
- [DL86] Rebecca DerSimonian and Nan Laird. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3):177–188, 1986.
- [DMAT+06] Claire Daban, Anabel Martinez-Aran, Carla Torrent, Rafael Tabares-Seisdedos, Vicent Balanzartinez, Jose Salazar-Fraile, Gabriel Selva-Vera, and Eduard Vieta. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. *Psychotherapy and psychosomatics*, 75(2):72–84, 2006.
- [DMB+97] Anthony S. David, A. Malmberg, L. Brandt, P. Allebeck, and G. Lewis. Iq and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychological medicine*, 27(6):1311–1323, 1997.
- [dSdMPK+14] Juliano dos Santos, Cibele Andrucioli de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Patricia Emilia Braga, and Per Sjøgren. Validation of the trail making test b for the cognitive assessment of patients with cancer in palliative care. *Open Journal of Statistics*, 4(6), 2014.
- [Dyk83] Richard L Dykstra. An algorithm for restricted least squares regression. *Journal of the American Statistical Association*, 78(384):837–842, 1983.
- [EKRR+00] L. Erlenmeyer-Kimling, Donald Rock, Simone A. Roberts, Malvin Janal, Clarice Kestenbaum, Barbara Cornblatt, Ulla H. Hilldoff, Ad amo, and Irving I. Gottesman. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The new york high-risk project. *American Journal of Psychiatry*, 157(9):1416–1422, 2000.
- [Eys94] H.J. Eysenck. Systematic reviews: Meta-analysis and its problems. *BMJ*, 309(6957):789–792, 1994.

- [FAH<sup>+</sup>02] Joseph I Friedman, David N Adler, Evelyn Howanitz, Philip D Harvey, Grant Brenner, Humberto Temporini, Leonard White, and Michael Parrella. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 51(5):349–357, 2002.
- [FHD<sup>+</sup>05] Oliver Freudenreich, Lawrence Herz, Thilo Deckersbach, A. Eden Evins, David C. Henderson, Corinne Cather, and Donald C. Goff. Added donepezil for stable schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 181(2):358–363, 2005.
- [Fra06] Sophia Frangou. *The early course of schizophrenia*, pages 59–69. Oxford University Press, Oxford (UK), 2006.
- [FSK<sup>+</sup>00] Robert Fucetola, Larry J. Seidman, William S. Kremen, Stephen V. Faraone, Jill M. Goldstein, and Ming T. Tsuang. Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 48(2):137–146, 2000.
- [GAK12] A Gasparrini, B Armstrong, and MG Kenward. Multivariate meta-analysis for non-linear and other multi-parameter associations. *Statistics in Medicine*, 31(29):3821–3839, 2012.
- [GGB<sup>+</sup>07] Terry E. Goldberg, Robert S. Goldman, Katherine E. Burdick, Anil K. Malhotra, Todd Lencz, Raman C. Patel, Margaret G. Woerner, Nina R. Schooler, John M. Kane, and Delbert G. Robinson. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: Is it a practice effect? *Archives of General Psychiatry*, 64(10):1115–1122, 2007.
- [GGS95] Elizabeth A. Gaudino, Mark W. Geisler, and Nancy K. Squires. Construct validity in the trail making test: What makes part b harder? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(4):529–535, 1995.
- [GKH04] Michael F. Green, Robert S. Kern, and Robert K. Heaton. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for {MATRICS}. *Schizophrenia Research*, 72(1):41–51, 2004.

- [Gla76] G.V. Glass. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5(10):3–8, 1976.
- [GM04] Todd D. Gould and Husseini K. Manji. The molecular medicine revolution and psychiatry: bridging the gap between basic neuroscience research and clinical psychiatry. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(5):598–604, 2004.
- [GOG07] John W. Graham, Allison E. Olchowski, and Tamika D. Gilreath. How many imputations are really needed? some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prevention Science*, 8(3):206–213, 2007.
- [Gre96] M.F. Green. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3):321–330, 1996.
- [Gre02] Michael F. Green. Recent studies on the neurocognitive effects of second-generation antipsychotic medications. *Current Opinion in Psychiatry*, 15(1):25–29, 2002.
- [Gre06] Michael F Green. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(10):e12–e12, 2006.
- [GSL<sup>+</sup>05] Kevin W. Greve, Timothy R. Stickle, Jeffrey. M. Love, Kevin J. Bianchini, and Matthew S. Stanford. Latent structure of the wisconsin card sorting test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(3):355–364, 2005.
- [Han88] S.P. Han. A successive projection method. *Mathematical Programming*, 40(1-3):1–14, 1988.
- [HAW<sup>+</sup>03] Beng-Choon Ho, Daniel Alicata, Julianna Ward, David J Moser, Daniel S OLeary, Stephan Arndt, and Nancy C Andreasen. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2003.
- [HB12] Philip D. Harvey and Christopher R. Bowie. Cognitive enhancement in schizophrenia: Pharmacological and cognitive remediation approaches. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(3):683–698, 2012. Schizophrenia.

- [HBPS10] S. Kristian Hill, Jeffrey R. Bishop, Donna Palumbo, and John A. Sweeney. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(1):43–57, 2010.
- [HCT+93] R.K. Heaton, G.J. Chelune, J.L. Talley, G.G. Kay, and G. Curtiss. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Psychological Assessment Resources Inc, Odessa, FL, 1993.
- [HG+08] Julian PT Higgins, Sally Green, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons, Ltd, 2008.
- [Hig02] Nicholas J. Higham. Computing the nearest correlation matrix problem from finance. *IMA journal of Numerical Analysis*, 22(3):329–343, 2002.
- [HK01] Philip D. Harvey and Richard S.E. Keefe. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, 158(2):176–184, 2001.
- [HKRB06] Philip D. Harvey, Danny Koren, Abraham Reichenberg, and Christopher R. Bowie. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia bulletin*, 32(2):250–258, 2006.
- [HSGS91] Jeffrey M. Halperin, Vanshdeep Sharma, Edward Greenblatt, and Susan T. Schwartz. Assessment of the continuous performance test: reliability and validity in a nonreferred sample. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3(4):603, 1991.
- [HSS+05] Anne L. Hoff, Christine Svetina, Gail Shields, John Stewart, and Lynn E. DeLisi. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78(1):27–34, 2005.
- [Hur12] Werner Hurlimann. Positive semi-definite correlation matrices: recursive algorithmic generation and volume measure. *Pure Math Sci*, 1(3):137–149, 2012.

- [HW96] Julian P. T. Higgins and Anne Whitehead. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 15(24):2733–2749, 1996.
- [HZ98] R Walter Heinrichs and Konstantine K Zakzanis. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3):426, 1998.
- [ID82] Ronald L Iman and James M Davenport. An iterative algorithm to produce a positive definite correlation matrix from an approximate correlation matrix (with a program user’s guide). Technical report, Sandia National Labs., Albuquerque, NM (USA), 1982.
- [IJD<sup>+</sup>09] Sanchez-Cubillo I., Peria.A., Adrover-Roig D., Rodriguez-Sanchez J.M., Rios-Lago M., Tirapu J., and Barcelo F. Construct validity of the trail making test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15:438–450, May 2009.
- [Ins10] Thomas R Insel. Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321):187–193, 2010.
- [IPJH08] K. Jack Ishak, Robert W. Platt, Lawrence Joseph, and James A. Hanley. Impact of approximating or ignoring within-study covariances in multivariate meta-analyses. *Statistics in Medicine*, 27(5):670–686, 2008.
- [Joe06] Harry Joe. Generating random correlation matrices based on partial correlations. *Journal of Multivariate Analysis*, 97(10):2177–2189, 2006.
- [JRW11] Dan Jackson, Richard Riley, and Ian R. White. Multivariate meta-analysis: Potential and promise. *Statistics in Medicine*, 30(20):2481–2498, 2011.
- [JWT10] Dan Jackson, Ian R. White, and Simon G. Thompson. Extending dersimonian and laird’s methodology to perform multivariate random effects meta-analyses. *Statistics in Medicine*, 29(12):1282–1297, 2010.
- [KBM<sup>+</sup>07] Richard S.E. Keefe, Robert M. Bilder, Davis Sonia M., Philip D. Harvey, Barton W. Palmer, James M. Gold, Herbert

- Y . Meltzer, Michael F. Green, George Capuano, Stroup T. Scott, Joseph P. McEvoy, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Diana O. Perkins, Clarence E. Davis, John K. Hsiao, Lieberman Jeffrey A., CATIE Investigators, and the Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the catie trial. *Archives of General Psychiatry*, 64(6):633–647, 2007.
- [KEC<sup>+</sup>12] James B. Kirkbride, Antonia Errazuriz, Tim J. Croudace, Craig Morgan, Daniel Jackson, Jane Boydell, Robin M. Murray, and Peter B. Jones. Incidence of schizophrenia and other psychoses in england, 1950–2009: A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*, 7(3):e31660, 03 2012.
- [KEP05] Richard S.E. Keefe, Charles E. Easley, and Margaret P. Poe. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 57(6):688–691, 2005.
- [KH12] Richard S.E. Keefe and Philip D. Harvey. Cognitive impairment in schizophrenia. In *Novel antischizophrenia treatments*, pages 11–37. Springer, 2012.
- [KSF<sup>+</sup>00] William S Kremen, Larry J Seidman, Stephen V Faraone, Rosemary Toomey, and Ming T Tsuang. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 109(4):743–752, 2000.
- [KSPL99] Richard S.E. Keefe, Susan G. Silva, Diana O. Perkins, and Jeffrey A. Lieberman. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2):201–222, 1999.
- [Kur05] Matthew M. Kurtz. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, 74(1):15–26, 2005.
- [Kva13] Thomas Kvalnes. *lme4: Functions for estimation and inference of selection in age-structured populations*, 2013. R package version 1.2.
- [KvdHGR08] Laura Koopman, Geert J. M. G. van der Heijden, Diederick E. Grobbee, and Maroeska M. Rovers. Comparison of

- methods of handling missing data in individual patient data meta-analyses: An empirical example on antibiotics in children with acute otitis media. *American Journal of Epidemiology*, 167(5):540–545, 2008.
- [Lan04] Thomas A Lang. The value of systematic reviews as research activities in medical education. *Academic Medicine*, 79(11):1067–1072, 2004.
- [LLK07] Bong-Ju Lee, Jung-Goo Lee, and Young-Hoon Kim. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil as an adjunct to haloperidol for treating cognitive impairments in patients with chronic schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 21(4):421–427, 2007.
- [Lon06] Nicholas T Longford. *Missing data and small-area estimation: Modern analytical equipment for the survey statistician*. Springer Science & Business Media, 2006.
- [LR14] Roderick JA Little and Donald B Rubin. *Statistical analysis with missing data*. John Wiley & Sons, 2014.
- [LSB<sup>+</sup>05] Paul C. Lambert, Alex J. Sutton, Paul R. Burton, Keith R. Abrams, and David R. Jones. How vague is vague? a simulation study of the impact of the use of vague prior distributions in mcmc using winbugs. *Statistics in Medicine*, 24(15):2401–2428, 2005.
- [Lue97] David G Luenberger. *Optimization by vector space methods*. John Wiley & Sons, 1997.
- [Lun02] N. Lund. *Attention and Pattern Recognition*. Routledge Modular Psychology. Taylor & Francis, 2002.
- [MG04] Aaron L. Mishara and Terry E. Goldberg. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biological Psychiatry*, 55(10):1013–1022, 2004.
- [MGGG<sup>+</sup>09] Raquelle I. Mesholam-Gately, Anthony J. Giuliano, Kirsten P. Goff, Stephen V. Faraone, and Larry J. Seidman. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3):315–336, 2009.

- [MHAA05] Peter Milev, Beng-Choon Ho, Stephan Arndt, and Nancy C. Andreasen. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162(3):495–506, 2005. PMID: 15741466.
- [MKR<sup>+</sup>99] A. L. Madsen, A. Karle, P. Rubin, M. Cortsen, H. S. Andersen, and R. Hemmingsen. Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(5):367–374, 1999.
- [ML10] Andreas Meyer-Lindenberg. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 468(7321):194–202, 2010.
- [MR12] V. Molina Rodriguez. *La psicosis: Ideas sobre la locura*. Psicología Universidad. Biblioteca Nueva, 2012.
- [MS13] Dimitris Mavridis and Georgia Salanti. A practical introduction to multivariate meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 22(2):133–158, 2013.
- [NBG<sup>+</sup>04] Keith H. Nuechterlein, Deanna M. Barch, James M. Gold, Terry E. Goldberg, Michael F. Green, and Robert K. Heaton. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1):29–39, 2004.
- [NGK<sup>+</sup>08] Keith H. Nuechterlein, Michael F. Green, Robert S. Kern, Lyle E. Baade, Deanna M. Barch, Jonathan D. Cohen, Susan Essock, Wayne S. Fenton, Frederick J. Frese, James M. Gold, Terry Goldberg, Robert K. Heaton, Richard S.E. Keefe, Helena Kraemer, Raquelle Mesholam-Gately, Larry J. Seidman, Ellen Stover, Daniel R. Weinberger, Alexander S. Young, Steven Zalcman, and Stephen R. Marder. The matrices consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2):203–213, 2008.
- [NMG03] In-Sun Nam, Kerrie Mengersen, and Paul Garthwaite. Multivariate meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 22(14):2309–2333, 2003.

- [OG93] Andrew D. Oxman and Gordon H. Guyatt. The science of reviewing research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703(1):125–134, 1993.
- [OMLBOG<sup>+</sup>06] Juan Oliva-Moreno, Julio Lopez-Bastida, Rubén Osuna-Guerrero, AngelLuis Montejo-Gonzalez, and Beatriz Duque-Gonzalez. The costs of schizophrenia in Spain. *The European Journal of Health Economics*, 7(3):179–184, 2006.
- [PB96] Jose C. Pinheiro and Douglas M. Bates. Unconstrained parameterizations for variance-covariance matrices. *Statistics and Computing*, 6:289–296, 1996.
- [PC09] V Peralta and M. Cuesta. *Manual de psiquiatria*, pages 267–283. Grupo ENE, Madrid, 2009.
- [PSS<sup>+</sup>07] Jonna Per, Jaana Suvisaari, Samuli I Saarni, Kimmo Kuopasalmi, Erkki Isometsami Pirkola, Timo Partonen, Annamari Tuulio-Henriksson, Jukka Hintikka, Tuula Kieseppä et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*, 64(1):19–28, 2007.
- [RAL<sup>+</sup>07] R. D. Riley, K. R. Abrams, P. C. Lambert, A. J. Sutton, and J. R. Thompson. An evaluation of bivariate random-effects meta-analysis for the joint synthesis of two correlated outcomes. *Statistics in Medicine*, 26(1):78–97, 2007.
- [RAS<sup>+</sup>07] Richard D. Riley, Keith R. Abrams, Alexander J. Sutton, Paul C. Lambert, and John R. Thompson. Bivariate random-effects meta-analysis and the estimation of between-study correlation. *BMC Medical Research Methodology*, 7(1), 2007.
- [RBA<sup>+</sup>10] Salma R.I. Ribeiz, Debora P. Bassitt, Jony A. Arrais, Renata Avila, David C. Steffens, and Cassio M.C. Bottino. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs*, 24(4):303–317, 2010.
- [RC15] Team R Core. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015.

- [RCH<sup>+</sup>10] Abraham Reichenberg, Avshalom Caspi, HonaLee Harrington, Renate Houts, Richard S.E. Keefe, Robin M. Murray, Richie Poulton, and Terrie E. Moffitt. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167(2):160–169, 2010. PMID: 20048021.
- [RDS08] John Ritz, Eugene Demidenko, and Donna Spiegelman. Multivariate meta-analysis for data consortia, individual patient meta-analysis, and pooling projects. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138(7):1919–1933, 2008.
- [Ril09] R.D. Riley. Multivariate meta-analysis: the effect of ignoring within-study correlation. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 172(4):789–811, 2009.
- [RJ99] Riccardo Rebonato and Peter Jel. The most general methodology to create a valid correlation matrix for risk management and option pricing purposes. *Journal of Risk*, 2(2):17–28, 1999.
- [RJBGN<sup>+</sup>12] R. Rodriguez-Jiminez, A. Bagney, C. Garcia-Navarro, A.I. Aparicio, R. Lopez-Anton, M. Moreno-Ortega, M.A. Jimenez-Arriero, J.L. Santos, A. Lobo, R.S. Kern, M.F. Green, K.H. Nuechterlein, and T. Palomo. The matrices consensus cognitive battery (mccb): Co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, 134(2-3):279–284, 2012.
- [RM93] Peter J Rousseeuw and Geert Molenberghs. Transformation of non positive semidefinite correlation matrices. *Communications in Statistics—Theory and Methods*, 22(4):965–984, 1993.
- [RM94] Peter J. Rousseeuw and Geert Molenberghs. The shape of correlation matrices. *The American Statistician*, 48(4):276–279, 1994.
- [RM08] Tarek K. Rajji and Benoit H. Mulsant. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 102(1-3):122–140, 2008.
- [Roy04] Patrick Royston. Multiple imputation of missing values. *Stata Journal*, 4(3):227–41, 2004.

- [RRWB<sup>+</sup>13] Matthieu Resche-Rigon, Ian R. White, Jonathan W. Bartlett, Sanne A.E. Peters, Simon G. Thompson, and on behalf of the PROG-IMT Study Group. Multiple imputation for handling systematically missing confounders in meta-analysis of individual participant data. *Statistics in Medicine*, 32(28):4890–4905, 2013.
- [RSCFGB<sup>+</sup>07] Jose Manuel Rodriguez-Sanchez, Benedicto Crespo-Facorro, Cesar Gonzalez-Blanch, Rocio Perez-Iglesias, Jose Luis Vazquez-Barquero, et al. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *The British Journal of Psychiatry*, 191(51):s107–s110, 2007.
- [RTA08] Richard D. Riley, John R. Thompson, and Keith R. Abrams. An alternative model for bivariate random-effects meta-analysis when the within-study correlations are unknown. *Biostatistics*, 9(1):172–186, 2008.
- [Rub76] Donald B. Rubin. Inference and missing data. *Biometrika*, 63(3):581–592, 1976.
- [Rub78a] Donald B. Rubin. Bayesian inference for causal effects: The role of randomization. *The Annals of Statistics*, 6(1):34–58, Jan 1978.
- [Rub78b] Donald B. Rubin. Multiple imputations in sample surveys—a phenomenological bayesian approach to nonresponse. In *Proceedings of the survey research methods section of the American Statistical Association*, volume 1, pages 20–34. American Statistical Association, 1978.
- [Rub78c] Donald B. Rubin. The phenomenological bayesian perspective in sample surveys from finite populations: foundations. In *Spring Meetings of the Institute for Mathematical Statistics, Rutgers University, May*, volume 31, page 1978. American Statistical Association, 1978.
- [Rub96] Donald B. Rubin. Multiple imputation after 18+ years. *Journal of the American Statistical Association*, 91(434):473–489, Jun 1996.
- [Rub08] Donald B. Rubin. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons, Inc., 2008.

- [Run98] Bjorn Rishovd Rund. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3):425–435, 1998.
- [SBGT06] Larry J. Seidman, Stephen L. Buka, Jill M. Goldstein, and Ming T. Tsuang. Intellectual decline in schizophrenia: Evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(2):225–242, 2006. PMID: 16484095.
- [SCE+05] Benno G. Schimmelmann, Philippe Conus, Jane Edwards, Patrick D. McGorry, and Martin Lambert. Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(10):1239–1246, 2005.
- [Sch97] Joseph L Schafer. *Analysis of incomplete multivariate data*. CRC press, 1997.
- [Sch15] Guido Schwarzer. *meta: General Package for Meta-Analysis*, 2015. R package version 4.3-0.
- [SEDC14] R. Segarra Echebarria and L. Delarze Carrillo. *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de las Psicosis. Una vision critica.*, chapter Formas de presentacion clinica en los PEP, pages 49–82. Editorial Medica Panamericana (Madrid)., 2014.
- [SH94] William R. Shadish and C. Keith (Editors) Haddock. *Combining estimates of effect size*. Russell Sage Foundation, New York, NY, US, 1994.
- [SKJ12] Jasvinder Singh, Kamalpreet Kour, and Mahesh B. Jayaram. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), 2012.
- [SO98] Joseph L. Schafer and Maren K. Olsen. Multiple imputation for multivariate missing-data problems: A data analyst’s perspective. *Multivariate Behavioral Research*, 33(4):545–571, 1998.
- [SS89] Herbert E. Spohn and Milton E. Strauss. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 98(4):367, 1989.

- [SSC07] Emmanuel Stip, Amir Ali Sepehry, and Sylvie Chouinard. Add-on therapy with acetylcholinesterase inhibitors for memory dysfunction in schizophrenia: a systematic quantitative review, part 2. *Clinical neuropharmacology*, 30(4):218–229, July-August 2007.
- [SSS06] Esther Strauss, Elisabeth MS Sherman, and Otfried Spreen. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford University Press, USA, 2006.
- [STD+08] Anderi Szoke, Anca Trandafir, Marie-Estelle Dupont, Alexandre Meary, Franck Schurhoff, and Leboyer Marion. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 192(4):248–257, Mar 2008.
- [Sty06] Elizabeth Styles. *The psychology of attention, 2 ed.* Hove, Psychology press, 2006.
- [Tom04] Tom N Tombaugh. Trail making test a and b: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2):203–214, 2004.
- [TSBMSM+08] Rafael Tabares-Seisdedos, Vicente Balanza-Martinez, Jose Sanchez-Moreno, Anabel Martinez-Aran, Jose Salazar-Fraile, Gabriel Selva-Vera, Cristina Rubio, Ignacio Mata, Manuel Gomez-Beneyto, and Eduard Vieta. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar i disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3):286–299, 2008.
- [TSMB14] Heike Trautmann, Detlef Steuer, Olaf Mersmann, and Bjorn Bornkamp. *truncnorm: Truncated normal distribution*, 2014. R package version 1.0-7.
- [VB12] Stef Van Buuren. *Flexible imputation of missing data*. CRC press, 2012.
- [VBTM+00] Dawn I. Velligan, C. Christine Bow-Thomas, Roderick K. Mahurin, Alexander L. Miller, and Linda C. Halgunseth. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *The Journal of nervous and mental disease*, 188(8):518–524, 2000.

- [VMD<sup>+</sup>97] Dawn I. Velligan, Roderick K. Mahurin, Pamela L. Diamond, Bonnie C. Hazleton, Stacey L. Eckert, and Alexander L. Miller. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25(1):21–31, 1997.
- [vO09] Jim van Os. A salience dysregulation syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 194(2):101–103, 2009.
- [WC97] L.E. Wolf and B.A. Cornblatt. *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective*, chapter Neuropsychological functioning in children at risk of schizophrenia, pages 161–182. John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
- [Wec97] David Wechsler. Wechsler adult intelligence scale – third edition (wais–iii). *San Antonio, TX: NCS Pearson*, page b31, 1997.
- [WGS08] Kristen A. Woodberry, Anthony J. Giuliano, and Larry J. Seidman. Premorbid iq in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, 165(5):579–587, 2008.
- [WH13a] Yinghui Wei and Julian P.T. Higgins. Bayesian multivariate meta-analysis with multiple outcomes. *Statistics in Medicine*, 32(17):2911–2934, 2013.
- [WH13b] Yinghui Wei and Julian PT Higgins. Estimating within-study covariances in multivariate meta-analysis with multiple outcomes. *Statistics in Medicine*, 32(7):1191–1205, 2013.
- [WPMZ05] Neil D. Woodward, Scot E. Purdon, Herbert Y. Meltzer, and David H. Zald. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(3):457–472, 2005.
- [YPR<sup>+</sup>09] Jared W. Young, Susan B. Powell, Victoria Risbrough, Hugh M. Marston, and Mark A. Geyer. Using the {MATRICS} to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics*, 122(2):150–202, 2009.

- [ZRA<sup>+</sup>10] A. Zabala, M. Rapado, C. Arango, O. Robles, E. de la Serna, C. Gonzalez, J.M. Rodriguez-Sanchez, P. Andres, M. Mayoral, and I. Bombin. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(3):225–233, 2010.
- [Zus13] Pasha Zusmanovich. On near and the nearest correlation matrix. *Journal of Nonlinear Mathematical Physics*, 20(3):431–439, 2013.

# Capítulo 8

## Anexo 1. Funciones programadas para la realización de los análisis.

A continuación se van a presentar los códigos en R necesarios para poder aplicar los diferentes métodos explicados en la sección 2,2,6

### 8.1. Funciones para la analizar los datos con imputación múltiple.

Creación de las posibles matrices de correlación.

```
Función cor.matrix.3vars.R
# CASO METAANALISIS MULTIVARIADO CON 3 VARIABLES DE RESULTADO

# ARGUMENTOS DE ENTRADA (INPUTS):
# i) Tamaño de la simulacion (N)
# ii) Distribucion de probabilidad asociada a cada coeficiente de
#     correlacion ((n)(n+1))/2

# ARGUMENTOS DE SALIDA (OUTPUT):
# i) Lista de matrices de correlacion.

# QÚE HACE LA FUNCION:
# Paso 1: Indicar el tamaño de la matriz de correlacion y determinar
#         la distribucion de probabilidad de cada elemento.
# Paso 2: Generar una muestra aleatoria de tamaño N con cada
```

```
#      distribucion de probabilidad.
# Paso 3: Construir N matrices simetricas con cada elemento de las
#      muestras generadas en el paso anterior.

# Libreria necesaria para poder construir matrices simetricas a partir
# de un vector con sus elementos.
library(miscTools)

corr.matrix.gen.3vars <- function(N,coefficients){
  # CRITERIOS DE CONTROL DE LOS PARMETROS DE LA FUNCION
  if(N <=0){
    stop("El tamaño de la muestra aleatoria de matrices de correlacion
         no es correcta")
  }
  if(length(coefficients) != N*3){
    stop("El numero de coeficientes de correlacion no es correcto")
  }
  # CREACION DE LA LISTA DE MATRICES
  matrix.list <- vector("list",N)
  for (i in 1:N){
    matrix.list[[i]] <- symMatrix(c(1,coefficients[i],coefficients[i+N],1,
                                   coefficients[i+(2*N)],1),byrow = FALSE)
  }
  return(matrix.list)
}
```

### 8.1.1. Transformación de matrices no definidas positivas.

Archivo CorrMatrixGen.IMAN.1982.R

1) Función transformar.matrices.iman2.A

```
# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
```

```

#           transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# METODO DE CORRECCION A (IGUALAR A 1 LA DIAGONAL DE LAS MATRICES)

trasformar.matrices.iman2.A <- function(lista.matrices,epsilon){
  output <- lista.matrices
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    a <- lista.matrices[[i]]
    while(det(a)<=0){
      descomposicion <- eigen(a)
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < epsilon){
          descomposicion$values[j] <- epsilon
        }
        m.aux <- descomposicion$vectors%*%diag(descomposicion$values)%*%
          t(descomposicion$vectors)
        diag(m.aux) <- rep(1,dim(m.aux)[1])
      }
      a <- m.aux
    }
    output[[i]] <- a
  }
  return(output)
}

```

## 2) Función transformar.matrices.iman2.B

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#           transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# METODO DE CORRECCION B (IGUALAR A 1 LA DIAGONAL DE LAS MATRICES
# Y EL RESTO DE COMPONENTES A +/- 0.9999)

```

```

trasformar.matrices.iman2.B <- function(lista.matrices,epsilon){
  output <- lista.matrices
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    a <- lista.matrices[[i]]
    while(det(a)<=0){
      descomposicion <- eigen(a)
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < epsilon){
          descomposicion$values[j] <- epsilon
        }
      }
      m.aux <- descomposicion$vectors%*%diag(descomposicion$values)%*%
        t(descomposicion$vectors)
      for(k in 1:dim(m.aux)[1]){
        for(l in 1:dim(m.aux)[2]){
          if(m.aux[k,l] <= -1){
            m.aux[k,l] <- -0.999
          }
          if(m.aux[k,l] >= 1){
            m.aux[k,l] <- 0.999
          }
        }
      }
      diag(m.aux) <- rep(1,dim(m.aux)[1])
    }
    a <- m.aux
  }
  output[[i]] <- a
}
return(output)
}

```

## 3) Función transformar.matrices.iman2.C

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# METODO DE CORRECCION C (a'[i,j]=a[i,j]/(sqrt(r[i,i]*r[j,j])))

trasformar.matrices.iman2.C <- function(lista.matrices,epsilon){
  output <- lista.matrices
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    a <- lista.matrices[[i]]
    while(det(a)<=0){
      descomposicion <- eigen(a)
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < epsilon){
          descomposicion$values[j] <- epsilon
        }
      }
      m.aux <- descomposicion$vectors%*%diag(descomposicion$values)%*%
              t(descomposicion$vectors)
      m.aux2 <- m.aux
      for(k in 1:dim(m.aux)[1]){
        for(l in 1:dim(m.aux)[2]){
          m.aux[k,l] <- m.aux2[k,l]/(sqrt(m.aux2[k,k]*m.aux2[l,l]))
        }
      }
    }
    a <- m.aux
  }
  output[[i]] <- a
}
return(output)
}

```

## 4) Función transformar.matrices.iman2.D

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# METODO DE CORRECCION D (igual que C pero forzando la diagonal a 1)

transformar.matrices.iman2.D <- function(lista.matrices,epsilon){
  output <- lista.matrices
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    a <- lista.matrices[[i]]
    while(det(a)<=0){
      descomposicion <- eigen(a)
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < epsilon){
          descomposicion$values[j] <- epsilon
        }
      }
      m.aux <- descomposicion$vectors%*%diag(descomposicion$values)%*%
              t(descomposicion$vectors)
      m.aux2 <- m.aux
      for(k in 1:dim(m.aux)[1]){
        for(l in 1:dim(m.aux)[2]){
          m.aux[k,l] <- m.aux2[k,l]/(sqrt(m.aux2[k,k]*m.aux2[l,l]))
        }
      }
      a <- m.aux
    }
    diag(a) <- rep(1,dim(a)[1])
    output[[i]] <- a
  }
  return(output)
}

```

## 5) Función transformar.matrices.iman2.E

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# METODO DE CORRECCION E:
# (a'[i,j]=a[i,j]/(sqrt((r[i,i]-0.05)*(r[j,j]-0.05))))

transformar.matrices.iman2.E <- function(lista.matrices,epsilon){
  output <- lista.matrices
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    a <- lista.matrices[[i]]
    while(det(a)<=0){
      descomposicion <- eigen(a)
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < epsilon){
          descomposicion$values[j] <- epsilon
        }
      }
      m.aux <- descomposicion$vectors%*%diag(descomposicion$values)%*%
              t(descomposicion$vectors)
      m.aux2 <- m.aux
      for(k in 1:dim(m.aux)[1]){
        for(l in 1:dim(m.aux)[2]){
          m.aux[k,l] <- m.aux2[k,l]/(sqrt((diag(m.aux2)[k]-0.05))*
                                     sqrt((diag(m.aux2)[l]-0.05)))
        }
      }
    }
    a <- m.aux
  }
  # Cambiar diagonal a a 1.
  diag(a) <- rep(1,dim(a)[1])
  output[[i]] <- a
}

```

```
}  
  return(output)  
}
```

Archivo CorrMatrixGen.ROSSEEUW.1993(2).R

1) Función shrink.lineal

```
# INPUT:  
# Lista de matrices simetricas  
  
# OUTPUT  
# Lista de matrices de correlacion.  
  
# QUE HACE ESTA FUNCION  
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,  
#         transformarlas para que si lo sean.  
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.  
  
# MÉTODO DE SHRINK LINEAL  
  
shrink.lineal <- function(lista.matrices){  
  list.output <- lapply(lista.matrices,shrink.lineal.aux)  
  return(list.output) # NOTA: si aparece la matriz identidad es porque no  
                       # habia valores propios en [1,0].  
}  
  
# Funciones auxiliares:  
  
shrink.lineal.aux <- function(a){  
  while(det(a)<0){  
    # Descomposicion de la matriz en  $R = T*D*T^t$   
    valores.propios <- eigen(a)$values  
    max.val.propio <- aux(valores.propios)  
    a <- max.val.propio*a+(1-max.val.propio)*diag(dim(a)[1])  
  }  
  return(a)  
}  
  
aux <- function(v){  
  a <- which(v<=1)[1]  
  val <- v[a]
```

```

if(val>0){
  return(val)
}else{
  val <- 0
  return(val)
}
}

```

## 2) Función shrink.no.lineal.A

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# MÉTODO DE SHRINK NO LINEAL A

shrink.no.lineal.A <- function(lista.matrices,epsilon){
  output <- lista.matrices
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    a <- lista.matrices[[i]]
    while(det(a)<=0){
      for(j in 1:dim(a)[1]){
        for(k in 1:dim(a)[2]){
          if(a[j,k]< (-atanh(epsilon))){
            a[j,k] <- atanh(tanh(a[j,k])+epsilon)
          }
          if(abs(a[j,k])< atanh(epsilon)){
            a[j,k] <- 0
          }
          if(a[j,k] > atanh(epsilon)){
            a[j,k] <- atanh(tanh(a[j,k])-epsilon)
          }
        }
      }
    }
  }
}

```

```

    diag(a) <- rep(1,dim(a)[1])
  }
  output[[i]] <- a
}
return(output)
}

```

## 3) Función shrink.no.lineal.B

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# MÉTODO DE SHRINK NO LINEAL B

shrink.no.lineal.B <- function(lista.matrices,epsilon){
output <- lista.matrices
for(i in 1:length(lista.matrices)){
  a <- lista.matrices[[i]]
  while(det(a)<=0){
    for(j in 1:dim(a)[1]){
      for(k in 1:dim(a)[2]){
        if(a[j,k] < (-tan((pi/2)*epsilon))){
          a[j,k] <- tan((pi/2)*((2/pi)*atan(a[j,k])+epsilon))
        }
        if(abs(a[j,k]) <= tan((pi/2)*epsilon)){
          a[j,k] <- 0
        }
        if(a[j,k] > tan((pi/2)*epsilon)){
          a[j,k] <- tan((pi/2)*((2/pi)*atan(a[j,k])-epsilon))
        }
      }
    }
  }
  diag(a) <- rep(1,dim(a)[1])
}
}

```

```

    }
    output[[i]] <- a
  }
  return(output)
}

```

Archivo CorrMatrixGen.Rebonato.1999.R

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# MÉTODO DE REBONATO & JÄCKEL

rebonato.jackel.espectral <- function(lista.matrices){
  matrices.trasformadas <- vector("list",length(lista.matrices))
  matriz.t <- diag(0,dim(lista.matrices[[1]])[1])
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    determinante <- det(lista.matrices[[i]])
    if (determinante < 0){
      descomposicion <- eigen(lista.matrices[[i]])
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < 0){
          descomposicion$values[j] <- 0
        }
      }
      delta <- diag(descomposicion$values) #corregir
      sqrt.delta <- diag(sqrt(descomposicion$values))
      b.prima <- eigen(lista.matrices[[i]])$vectors%*%sqrt.delta
      for(k in 1:dim(delta)[1]) {
        matriz.t[k,k] <- 1/(sum(((descomposicion$vectors[k,])^2*diag(delta))))
      }
      sqrt.matriz.t <-diag(sqrt(diag(matriz.t)))
      b <- sqrt.matriz.t%*%b.prima
      m.aux <- b%*%t(b)
    }
    matrices.trasformadas[i] <- matriz.t
  }
}

```

```

    }
    matrices.trasformadas[[i]] <- m.aux
  }else{
    matrices.trasformadas[[i]] <- lista.matrices[[i]]
  }
}
matrices.trasformadas <- suppressWarnings(matrices.trasformadas)
return(matrices.trasformadas)
}

```

Archivo cor.matrix.3.vars.R

```

# INPUT:
# Lista de matrices simetricas

# OUTPUT
# Lista de matrices de correlacion.

# METODO DEL VALOR PROPIO DE ROUSSEEUW Y MOLENBERGHS

# QUE HACE ESTA FUNCION
# Paso 1: Comprobar que son semidefinidas positivas, si no lo son,
#         transformarlas para que si lo sean.
# Paso 2: Devolver una lista de tamaño N de matrices de correlacion.

# MÉTODO

transformar.matrices.3vars <- function(lista.matrices){
  lista.transformadas <- vector("list",length(lista.matrices))
  for(i in 1:length(lista.matrices)){
    determinante <- det(lista.matrices[[i]])
    if (determinante < 0){
      descomposicion <- eigen(lista.matrices[[i]])
      for (j in 1:length(descomposicion$values)){
        if(descomposicion$values[j] < 0){
          descomposicion$values[j] <- 0.00001
        }
      }
      m.aux <- descomposicion$vectors%*%diag(descomposicion$values)%*%
              %t(descomposicion$vectors)
      m.aux2 <- diag(c(1/sqrt(m.aux[1,1]),1/sqrt(m.aux[2,2]),
                      1/sqrt(m.aux[3,3])))%*%m.aux%*%
    }
  }
}

```

```
                                diag(c(1/sqrt(m.aux[1,1]),1/sqrt(m.aux[2,2]),
                                1/sqrt(m.aux[3,3])))
      }
      lista.transformadas[[i]] <- m.aux2
    }else{
      lista.transformadas[[i]] <- lista.matrices[[i]]
    }
  }
  return(lista.transformadas)
}
```

### 8.1.2. Construcción de la matriz de varianzas-covarianzas para cada estudio.

Archivo matriz.varianzas.covarianzas.R

```
# INPUTS:
# matriz.correlacion: matriz de correlacion obtenida mediante imputaciones
#                       multiples y la regla de Rubin.
# matrices.sd: matrices diagonales con las desviaciones estandar de los
#                       estimadores del efecto de cada estudio.

# OUTPUT:
# matrices.covarianzas: Lista con las pmatrices de covarianzas para cada
#                       uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

matrices.varcovar <- function(matriz.correlacion,matrices.sd){
  matrices.covarianzas <- vector("list",length(matrices.sd))
  for( i in 1:length(matrices.sd)){
    matrices.covarianzas[[i]] <- matrices.sd[[i]]**matriz.correlacion**
    matrices.sd[[i]]
  }
  return(matrices.covarianzas)
}
```

# Capítulo 9

## Anexo 2. Algoritmos de búsqueda

A continuación se recogen los algoritmos utilizados para la búsqueda de artículos en cada una de las bases de datos exploradas.

### 9.1. Cocharane (CENTRAL)

- # 1 donepez\* or eranz\* or aricept\* or memac\* or E 2020\* or E2020\*:ti,ab,kw
- # 2 Publication Date from 2007 to 2014

### 9.2. Medline

- # 1 (donepez\* or eranz\* or aricept\* or memac\* or E?2020\* or E2020\*).mp.
- # 2 exp Schizophrenia/
- # 3 schizophren\*.mp.
- # 4 2 or 3
- # 5 1 and 4
- # 6 limit 5 to yr="2007 -Current"

### 9.3. Embase

- # 1 (donepez\* or eranz\* or aricept\* or memac\* or E?2020\* or E2020\*).mp.

# 2 exp schizophrenia/

# 3 schizophren\*.mp.

# 4 2 or 3

# 5 random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.mp.

# 6 random:.tw. or clinical trial:.mp. or exp health care quality/

# 7 1 and 4

# 8 6 and 7

# 9 6 and 8

# 10 limit 9 to yr="2007 – current"

## **9.4. PsychINFO**

# 1 (donepez\* or eranz\* or aricept\* or memac\* or E?2020\* or E2020\*).mp.

# 2 exp schizophrenia/

# 3 schizophren\*.mp.

# 4 2 or 3

# 5 1 and 4

# 6 limit 5 to yr="2007 -Current"

# Capítulo 10

## Anexo 3. Aspectos adicionales de los estudios.

En este anexo se van a detallar por una parte, las pruebas empleadas por cada estudio para medir los diferentes dominios cognitivos y por otro lado, se van a presentar los riesgos de sesgo de cada uno de los estudios.

### 10.1. Herramientas para la evaluación de los dominios cognitivos.

#### 10.1.1. Akhondzadeh et al. (2008)

##### **Atención.**

Escala utilizada: Digit Span Forward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97].

##### **Memoria de trabajo.**

Escala utilizada: Digit Span Backward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97].

##### **Funcionamiento ejecutivo.**

Escala utilizada: WCST (categorías completadas), contenida en la prueba Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [HCT+93].

### **10.1.2. Freudenreich et al. (2005)**

#### **Atención.**

Escala utilizada: Digit Span Forward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97].

#### **Funcionamiento ejecutivo.**

Escala utilizada: Trail Making (parte B) contenida en la prueba Trail Making Test [SSS06].

### **10.1.3. Friedman et al. (2002)**

#### **Atención.**

Escala utilizada: CPT ( $d'$ ) contenida en la prueba Continuous Performance Tests (CPT) [CRF+88]

### **10.1.4. Lee et al. (2006)**

#### **Atención.**

Escala utilizada: Digit Span Forward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97].

#### **Memoria de trabajo.**

Escala utilizada: Digit Span Backward contenida en la prueba WAIS-III [Wec97].

## **10.2. Descripción de las herramientas de evaluación de los dominios cognitivos.**

### **10.2.1. Atención.**

#### **Digit Span Forward.**

La prueba WAIS-III es la tercera revisión, realizada en 1981, de la escala de inteligencia de Weschler, desarrollada en 1932 por David Weschler. La WAIS-III está compuesta por una serie de tests que miden diferentes aspectos:

- i) **Verbal IQ:** Es una puntuación derivada de la capacidad del individuo para analizar información y resolver problemas empleando razonamientos basados en el lenguaje.
- ii) **Performance IQ:** Es una puntuación que se obtiene a partir de las siguientes habilidades del individuo. Fluidez de razonamiento, procesamiento espacial, atención y de su capacidad de integración visuomotora.

Todo ello a partir de una serie de escalas diseñadas para cada objetivo. Estas escalas así como el esquema aparecen representadas en la figura 10.1 10.1.

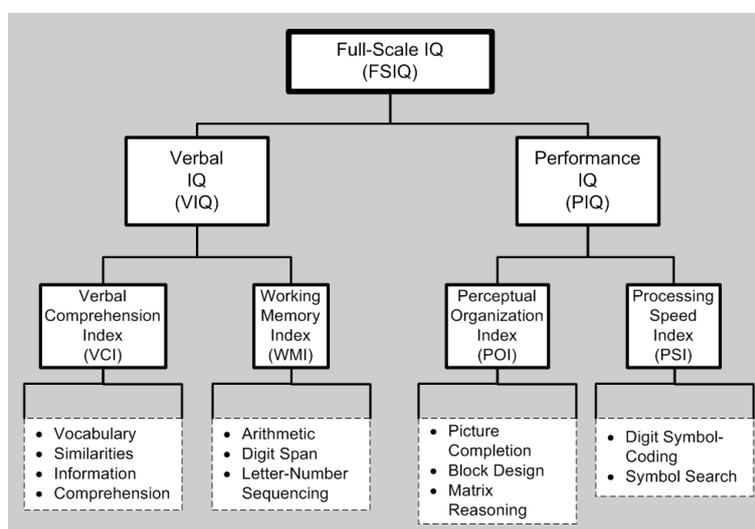


Figura 10.1: Desglose de la prueba WAIS-III.

La **validez y fiabilidad** de esta prueba viene resumida en el cuadro 10.1 10.2.1 en términos de la fiabilidad test-retest y del error estándar de la medición (SEM):

La **validez de contenido** fue evaluada por expertos que revisaron cada uno de los ítems. Para conocer la **validez de criterio** se calculó la correlación existente entre la WAIS-III y la WAIS-R obteniendo un coeficiente alto. Por último para conocer la **validez de constructo**, se realizó un análisis factorial con resultados igualmente satisfactorios.

En los estudios incluidos en nuestro metanálisis, para medir el dominio cognitivo de la atención se utilizó concretamente el Digit Span Forward. Esta escala consiste en que el individuo repita una secuencia de 3 a 9 cifras

IQ/Index	Fiabilidad Test-Retest	SEM
Escala total	0.96	2.3
Verbal IQ	0.96	2.5
Performance IQ	0.91	3.7
Comprensión verbal	0.95	3.0
Organización perceptual	0.88	4.0
Memoria de trabajo	0.89	3.8
Velocidad de procesamiento	0.89	5.1

Cuadro 10.1: Validez y fiabilidad de los diferentes aspectos del WAIS-III.

que le dice el examinador hacia adelante. Mientras, se mide el tiempo que el individuo emplea en dicha repetición. Una vez tomadas las mediciones correspondientes se efectúa una corrección y se obtiene la puntuación final del individuo.

### CPT ( $d'$ ).

La prueba fue desarrollada por una serie de psicólogos en 1956, para poder tener una herramienta capaz de medir tanto atención sostenida como atención selectiva. En otras palabras, poder determinar la capacidad mantener la concentración de una manera consistente en una actividad continua y también ser capaces de evaluar la capacidad reaccionar ante determinados estímulos y no a otros.

La **validez y fiabilidad** de esta prueba queda demostrada en [HSGS91] donde se puede constatar la gran calidad de la misma.

En la actualidad existen diversas maneras de administrar esta prueba, pero básicamente consiste en someter al paciente a diferentes estímulos durante el tiempo que tarda una prueba repetitiva. Durante esta prueba, cuando el paciente perciba el un estímulo determinado tendrá que reaccionar, mientras que no lo reciba o reciba otro tipo de estímulo, no tendrá que hacer nada.

Una vez terminada, lo que se hace es corregirla para obtener una puntuación de la misma. En esta corrección se tienen en cuenta diferentes aspectos:

- i) **Detección correcta:** Es el número de veces que el individuo reacciona correctamente ante el estímulo. Cuanto mayor sea este número, mayor es la capacidad atencional del sujeto.
- ii) **Tiempo de reacción:** Mide el tiempo que transcurre entre la emisión del estímulo y la reacción del paciente.

- iii) **Errores por omisión:** Es el número de veces que el sujeto no reacciona ante el estímulo. Un número alto de este tipo de errores se traduce en una mayor distracción del paciente.
- iv) **Errores por comisión:** Es el número de veces que el paciente ha reaccionado cuando no se ha enviado el estímulo. Un número alto de estos errores junto con un tiempo de reacción bajo es indicativo de impulsividad, mientras que si el tiempo de reacción es alto lo que se tiene es que el paciente falta de atención.

Cuando todos estos aspectos han sido recogidos, de acuerdo a una tabla normativa y en función de la edad, sexo y las características del paciente, se le asigna una puntuación determinada. Concretamente en los estudios incluidos en el metanálisis que recogen esta prueba, se centran en la  $d'$  que mide la diferencia entre el número de reacciones ante el estímulo que debe reaccionar y el número de veces que responde antes los demás estímulos. Cuanto menor sea  $d'$ , mayor capacidad atencional presentará el paciente.

### 10.2.2. Memoria de trabajo.

#### Digit Span Backward.

Esta prueba está contenida en el WAIS-III del que ya se ha hablado anteriormente y la única diferencia que tiene con respecto al Digit Span Forward, es que en esta ocasión el paciente tiene que repetir hacia atrás una secuencia numérica que le dice el entrevistador. con esta prueba lo que se pretende es evaluar la memoria a corto plazo del sujeto.

### 10.2.3. Funcionamiento ejecutivo.

#### WCST (categorías completadas).

Esta prueba fue desarrollada por los investigadores David A. Grant y Esta A. Berg en 1948. En los años 80 del pasado siglo se confeccionó un manual de cómo utilizar esta prueba [HCT<sup>+</sup>93].

Consta de un conjunto de cartas que se le presentan al paciente como estímulos. El propio individuo es el encargado de juntar dichas cartas, pero no se le dice cómo hacerlo. Originalmente estas cartas eran de papel, pero a partir de los años 90, se comercializó una versión computacional de la prueba. Un ejemplo de pregunta a resolver durante la prueba aparece en la figura 10.2 10.2.

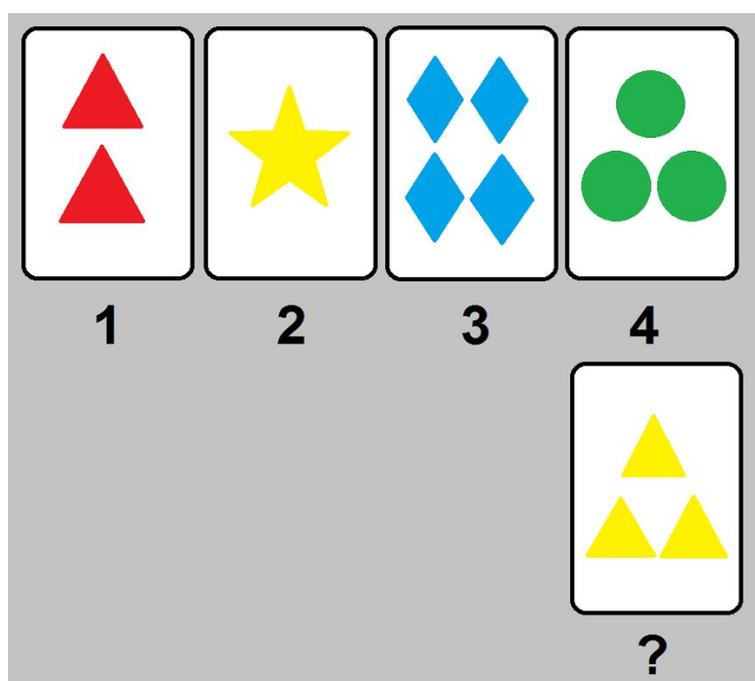


Figura 10.2: Ejemplo de pregunta en el WCST.

La evidencia relacionada con la **fiabilidad y validez interna** de la escala, aportada por [BFB<sup>+</sup>98] es muy satisfactoria. Respecto a la **validez divergente**, [BGKB97] muestra buenos resultados. En relación a su **validez factorial**, [GSL<sup>+</sup>05] establece que la mejor estructura que se ajusta es la de tres factores: PE (errores perseverativos), PR (respuestas perseverativas), CLR (% de nivel conceptual de las respuestas), CAT (categorías completadas) and TC (total correctos), CLR, CAT, TC, and NPE (errores no perseverativos) y TC and FMS (fracaso en el mantenimiento del conjunto).

Todo esto hace que el WCST sea utilizado por multitud de profesionales sanitarios para evaluar diferentes actividades relacionadas con el lóbulo frontal. En otras palabras, permite al profesional conocer el estado de funciones como: planteamiento estratégico, búsqueda organizada, el comportamiento para lograr un objetivo determinado... También se utiliza como herramienta para evaluar la capacidad cognitiva de los pacientes, concretamente la memoria de trabajo.

### **Trail Making Test.**

El Trail Making Test es una prueba cognitiva desarrollada por R.M. Reitan en 1944 y se utilizó en un principio para medir la inteligencia. A partir de los años 50 del pasado siglo, se empezó a utilizar para evaluar disfunciones cognitivas producidas por daño cerebral.

Actualmente se utiliza como test neuropsicológico para evaluar multitud de aspectos de los pacientes, entre ello se encuentra el funcionamiento ejecutivo. Esta prueba consta de dos partes: parte A y parte B.

La parte A trata de que el individuo una mediante líneas 25 números repartidos por la hoja y evalúa: lectura visual, ordenación numérica y velocidad visuo-motora figura 10.3 10.3.

Por otra parte tenemos la parte B del test que consiste en ordenar también 25 símbolos (números y letras) que están esparcidos por la hoja mediante líneas. Esta parte es la más difícil de las dos y permite evaluar: habilidades visuo-espaciales y visuo-motoras y flexibilidad mental, figura 10.4 10.4.

La puntuación se obtiene a partir de una tabla en la que intervienen tanto la edad como la educación del paciente [Tom04] y el tiempo que tarda el paciente en realizar las tareas. En cuanto a la **validez y fiabilidad** de la prueba hay que decir que a lo largo de la literatura tenemos publicaciones como [GGS95] y [IJD<sup>+</sup>09] que respaldan su **validez de constructo** aunque en una muestra diferente a la que se tiene en los estudios incluidos en el metanálisis, en [dSdMPK<sup>+</sup>14] se respaldan las propiedades psicométricas del test.

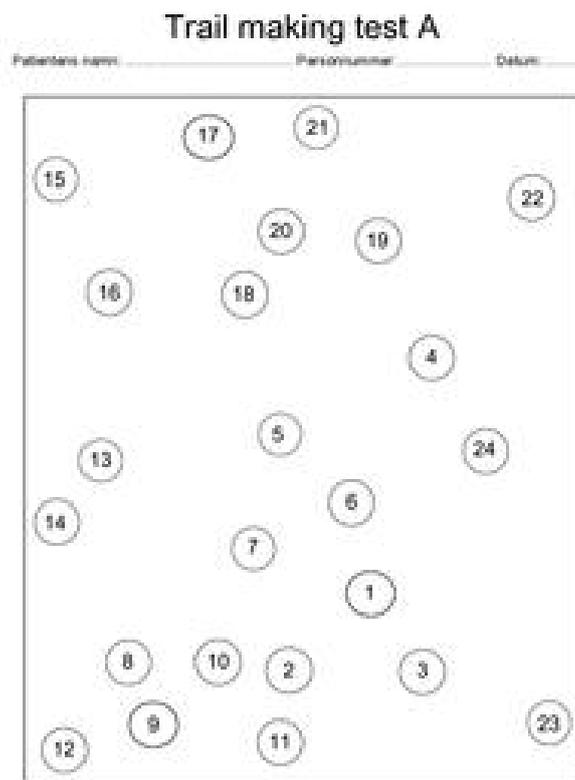


Figura 10.3: Prueba A del Trail Making Test.

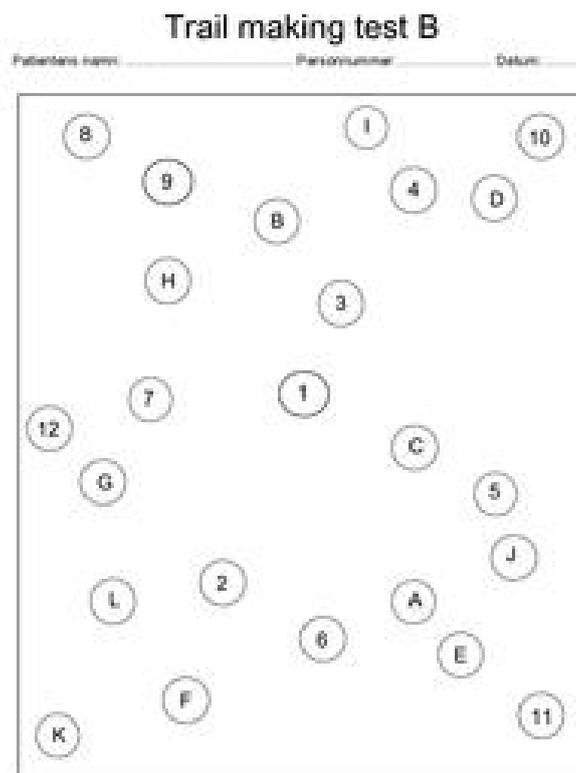


Figura 10.4: Prueba B del Trail Making Test.

# Capítulo 11

## Anexo 4. Riesgo de sesgos en los estudios.

Otro aspecto a tener muy en cuenta cuando se va a realizar un metanálisis, es evaluar el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios seleccionados en la revisión sistemática. La evaluación de dicho riesgo es necesaria porque cuando se pone en conjunto la evidencia hallada en la literatura, es necesario intentar controlar en qué medida los diferentes estudios pueden subestimar o sobrestimar el verdadero efecto del tratamiento que se está estudiando. En otras palabras, disponer de un conocimiento extra que nos diga hasta qué punto la calidad de cada estudio pueda alterar los resultados que nosotros obtengamos al metaanalizar los datos.

La Colaboración Cochrane ha definido qué tipo de sesgos nos podemos encontrar. Estos sesgos son:

### 11.0.1. Sesgo de selección.

Hace referencia a las diferencias existentes entre las características iniciales de los grupos que se comparan. Si los individuos se asignan mediante azar a las ramas del estudio, lo que se hace es evitar este sesgo ya que se están homogeneizando estas características en ambos grupos. Para ello los responsables del estudio deberán establecer una regla de asignación, **generación de la secuencia** y deberán mantenerla oculta para evitar así qué grupo se está asignando a cada participante, **ocultación de la asignación**.

Una manera sencilla de evitar el sesgo de selección sería generar una secuencia aleatoria de y ocultarla a los responsables de la asignación de los pacientes.

### 11.0.2. Sesgo de realización.

Hace referencia a la diferencia sistemática que pueda existir entre los grupos en relación a la asistencia que se dispensa a los pacientes en función del grupo al que pertenecen o si pudieran estar expuestos a factores externos de distintas maneras. Para ello es necesario someter tanto a los pacientes como a los responsables del estudio a un **cegamiento**, es decir, no dar a conocer ni al paciente ni al responsable, si el primero está tomando medicamento o placebo.

### 11.0.3. Sesgo de detección.

Hace referencia a la diferencias sistemáticas entre los grupos a la hora de obtener los resultados. Para hacer frente a él es necesario establecer un protocolo para evitar que los encargados de analizar los datos, sepan de qué grupo provienen, este **cegamiento** puede ser especialmente importante a la hora de analizar variables de resultado subjetivas, como por ejemplo el dolor.

### 11.0.4. Sesgo de desgaste.

Hace referencia a las diferencias sistemáticas existentes a la hora de tratar las pérdidas de pacientes en los dos grupos. Lo ideal sería que cada baja en cualquiera de los dos grupos fuese descrita y se explicase el motivo por el cuál, el paciente ha abandonado el estudio.

### 11.0.5. Sesgo de notificación.

Está relacionado con las diferencias sistemáticas que puedan existir entre los resultados presentados y los que no. En un estudio ya publicado, es mucho más probable encontrarnos con los resultados estadísticamente significativos, lo que puede derivar en un **sesgo de publicación dentro del estudio**, siendo este uno de los más peligrosos de todos.

### 11.0.6. Otro tipo se sesgos.

Existen otro tipo se sesgos como puede ser el efecto carryover de los estudios cruzados o el sesgo de reclutamiento en estudios grupales. Pero ya estos sesgos están más relacionados con el diseño del estudio que los que se han descrito anteriormente.

La Colaboración Cochrane ofrece como herramienta para la evaluación del sesgo presente en cada estudio, la elaboración de una tabla donde se

resume el riesgo de presencia de los diferentes tipos de sesgo. Esta tabla se hace analizando diferentes aspectos del estudio:

- i) Ver si se establece o no una secuencia de asignación a tratamiento.
- ii) Comprobar si se indica cómo se oculta la asignación.
- iii) Si aparece explícitamente el cegamiento de los pacientes y el personal.
- iv) Si se reportan adecuadamente los motivos de abandono del estudio.
- v) Ver si se ha notificado de manera selectiva los resultados.
- vi) Comprobar si existe riesgo de otro tipo de sesgo.

Estos seis puntos conforman una checklist, que permite establecer la magnitud del riesgo mediante la siguiente clasificación: alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo o no se puede determinar con exactitud. A partir de esta clasificación se puede crear un gráfico en el que se resume el riesgo de la presencia de los diferentes tipos de sesgo.

Con el programa Review Manager (versión 5.3) [Cen14], proporcionado por la propia colaboración Cochrane para la realización de revisiones sistemáticas y metanálisis, se generaron dos gráficos que resumen el riesgo de existencia de los diferentes sesgos definidos anteriormente para cada uno de los cuatro estudios seleccionados. El primero, figura 11.1 11.1, resume el porcentaje de estudios que presentan los diferentes niveles de riesgo para cada tipo de sesgo. En cambio, el segundo gráfico, figura 11.2 11.2, desglosa para cada estudio el riesgo de sesgo presente en cada uno de los items de la checklist.

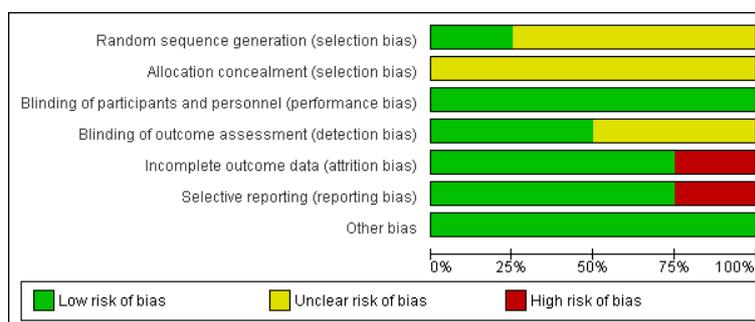


Figura 11.1: Porcentajes del riesgo de sesgo para cada ítem del checklist.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AKHONDAZEH 2008	+	?	+	+	+	+	+
FREUDENREICH 2005	?	?	+	+	-	-	+
FRIEDMAN 2002	?	?	+	?	+	+	+
LEE 2007	?	?	+	?	+	+	+

Figura 11.2: Desglose por estudio del riesgo de sesgo para cada ítem de la checklist.

# Capítulo 12

## Anexo 5. Totalidad de los análisis realizados.

### 12.1. Scripts en formato markdown con los análisis bajo ambas perspectivas.

En este apartado vamos a adjuntar los scripts utilizados para realizar la totalidad de los análisis, ya que en el apartado de resultados únicamente se han mostrado los más importantes. Pero en vez de tener uno para cada perspectiva, lo que se va a mostrar es un script para cada distribución utilizada. Uno cuando se ha asumido una distribución normal y otro para cuando se asumió una distribución beta.

#### 12.1.1. Distribución normal.

En este script se incluyen la primera perspectiva (utilizando la distribución normal) y la segunda.

```
# 1. Planteamiento del problema.  
# Cuando se quiere hacer un metanálisis multivariante, es necesario  
# conocer además de los tamaños del efecto y desviaciones estándar  
# asociadas a las variables de resultado, los coeficientes de  
# correlación de estas variables.  
  
# Al trabajar con datos agrupados sólo se pueden conocer si aparecen  
# explícitamente en las publicaciones de los estudios seleccionados,  
# o si se tiene acceso a los datos de los participantes de esos  
# estudios. Desgraciadamente, ninguna de estas dos situaciones se da
```

```
# en la realidad.

# De este modo estamos obligados a estimar de alguna manera los
# valores de estos coeficientes, que se pueden asumir como valores
# perdidos MCAR. La técnica que aquí se va a proponer es la
# utilización de la imputación múltiple y las reglas de Rubin.

# El procedimiento es sencillo, primero vamos a establecer una
# distribución que "controle" cada coeficiente de correlación.
# En este caso vamos a asumir una distribución normal. Posteriormente
# extraeremos 10 observaciones de manera aleatoria, y se realizarán
# 10 metanálisis multivariados, cuyos resultados se combinarán mediante
# las reglas de Rubin.

# 2. Creación de la base de datos.

trial <- c("Akhondzadeh 2008", "Freudenreich 2005", "Friedman 2002",
          "Lee 2006")
attention.tto.smd <- c(6.43,8.42,0.42,5.00)
attention.tto.sd <- c(1.41,1.69,0.57,0.82)
attention.pbo.smd <- c(6.33,9.31,0.03,5.00)
attention.pbo.sd <- c(1.04,1.32,0.46,1.00)
work.memory.tto.smd <- c(5.86,NA,NA,4.00)
work.memory.tto.sd <- c(0.99,NA,NA,0.75)
work.memory.pbo.smd <- c(5.7,NA,NA,3.0)
work.memory.pbo.sd <- c(0.88,NA,NA,1.44)
exec.funct.tto.smd <- c(2.18,131.40,NA,NA)
exec.funct.tto.sd <- c(0.67,71.12,NA,NA)
exec.funct.pbo.smd <- c(2.28,186.50,NA,NA)
exec.funct.pbo.sd <- c(0.65,109.69,NA,NA)

datos <- data.frame(trial,
                    attention.tto.smd,attention.tto.sd,attention.pbo.smd,
                    attention.pbo.sd,work.memory.tto.smd,work.memory.tto.sd,
                    work.memory.pbo.smd,work.memory.pbo.sd,
                    exec.funct.tto.smd,exec.funct.tto.sd,exec.funct.pbo.smd,
                    exec.funct.pbo.sd)

library(compute.es)
# Akhondzadeh 2008
ak.att <- mes(6.43,6.33,1.41,1.04,15,15)
ak.att.g <- ak.att$g
```

```
ak.att.sd <- sqrt(ak.att$var.g)
ak.work.mem <- mes(5.86,5.7,0.99,0.88,15,15)
ak.work.mem.g <- ak.work.mem$g
ak.work.mem.sd <- sqrt(ak.work.mem$var.g)
ak.exec.funct <- mes(2.18,2.28,0.67,0.65,15,15)
ak.exec.funct.g <- ak.exec.funct$g
ak.exec.funct.sd <- sqrt(ak.exec.funct$var.g)

ak.S.matrix <- diag(c(ak.att.sd,ak.work.mem.sd,ak.exec.funct.sd))

# Freudenreich 2005
fr.att <- mes(8.42,9.31,1.69,1.32,19,17)
fr.att.g <- fr.att$g
fr.att.sd <- sqrt(fr.att$var.g)
fr.work.mem.g <- 0
fr.work.mem.sd <- NA
fr.exec.funct <- mes(131.40,186.50,71.12,109.69,19,17)
fr.exec.funct.g <- fr.exec.funct$g
fr.exec.funct.sd <- sqrt(fr.exec.funct$var.g)

fr.S.matrix <- diag(c(fr.att.sd,fr.work.mem.sd,fr.exec.funct.sd))

# Friedman 2002
fried.att <- mes(0.42,0.03,0.57,0.46,8,18)
fried.att.g <- fried.att$g
fried.att.sd <- sqrt(fried.att$var.g)
fried.work.mem.g <- 0
fried.work.mem.sd <- NA
fried.exec.funct.g <- 0
fried.exec.funct.sd <- NA

fried.S.matrix <- diag(c(fried.att.sd,fried.work.mem.sd,fried.exec.funct.sd))

# Lee 2006
lee.att <- mes(5.0,5.0,0.82,1.0,12,12)
lee.att.g <- lee.att$g
lee.att.sd <- sqrt(lee.att$var.g)
lee.work.mem <- mes(4.0,3.0,0.75,1.44,12,12)
lee.work.mem.g <- lee.work.mem$g
lee.work.mem.sd <- sqrt(lee.work.mem$var.g)
lee.exec.funct.g <- 0
```

```
lee.exec.funct.sd <- NA

lee.S.matrix <- diag(c(lee.att.sd,lee.work.mem.sd,lee.exec.funct.sd))

S.matrix.list <- list(ak.S.matrix,fr.S.matrix,fried.S.matrix,lee.S.matrix)
for (i in 1: 4){
  rownames(S.matrix.list[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(S.matrix.list[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}

datos.meta <- matrix(0,ncol=3,nrow=4)
datos.meta[1,] <- c(ak.att.g,ak.work.mem.g,ak.exec.funct.g)
datos.meta[2,] <- c(fr.att.g,fr.work.mem.g,fr.exec.funct.g)
datos.meta[3,] <- c(fried.att.g,fried.work.mem.g,fried.exec.funct.g)
datos.meta[4,] <- c(lee.att.g,lee.work.mem.g,lee.exec.funct.g)
rownames(datos.meta) <- c("Akhondzadeh 2008", "Freudenreich 2005",
                          "Friedman 2002", "Lee 2006")
colnames(datos.meta) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
datos.meta
# Akhondzadeh 2008
ak.S.matrix
# Freudenreich 2005
fr.S.matrix
# Friedman 2002
fried.S.matrix
# Lee 2006
lee.S.matrix

# La base de datos con los estimadores del efecto de las tres
# variables de resultado junto y sus desviaciones que vamos a
# estudiar son:

datos.meta

# La lista con las matrices diagonales compuestas por las
# desviaciones estándar de dichos estimadores es:

S.matrix.list
```

```
# 3. Selección de los posibles valores de los coeficientes de
# correlación.

# En este caso la distribución seleccionada será una distribución
# normal truncada en el intervalo [0,1]. Además vamos a asumir que
# las variables están correladas positivamente y que con mayor
# probabilidad, el posible coeficiente de correlación se encontrará
# entre 0.3 y 0.7. Por lo tanto la distribución que vamos a considerar
# es:

library(LearnBayes)
quantile1=list(p=.1,x=0.3)
quantile2=list(p=.9,x=0.7)
normal.select(quantile1,quantile2)
m.normal <- rnorm(100000,0.5,0.1560608)
par(mfcol=c(1,2))
hist(m.normal,main="Histograma \n N(0.5,0.1560608)",xlab="Valores de
la distribución")
plot(density(m.normal),main="Función de densidad \n N(0.5,0.1560608)",
xlab="Valores de la distribución")
dev.off()

# Los 10 valores que vamos a seleccionar como posibles para los tres
# coeficientes de correlación son:

library(truncnorm)
# attention vs. working.memory
set.seed(123456)
coef1 <- rtruncnorm(n=10,a=0,b=1,mean=0.5,sd=0.1560608)
coef1
# attention vs. exec.funct
set.seed(789012)
coef2 <- rtruncnorm(n=10,a=0,b=1,mean=0.5,sd=0.1560608)
coef2
# work.memory vs. exec.funct
set.seed(345678)
coef3 <- rtruncnorm(n=10,a=0,b=1,mean=0.5,sd=0.1560608)
coef3
```

```
# 4. Construcción de las matrices de correlación.

# A continuación vamos a agrupar los coeficientes extraídos
# anteriormente en las 10 posibles matrices de correlación que
# utilizaremos en el proceso de imputación múltiple.

# La siguiente función, toma los valores de los tres vectores
# que ocupan la misma posición para construir las 10 matrices.

source('cor_matrix_3_vars.R')

# Las matrices son:

matrices.pos <- corr.matrix.gen.3vars(10,c(coef1,coef2,coef3))
for(i in 1:10){
  rownames(matrices.pos[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(matrices.pos[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}
matrices.pos

# Para terminar de comprobar si efectivamente son matrices de
# correlación, sólo nos falta calcular sus determinantes. En
# el caso de que  $\det(\mathbf{C}_{i}) > 0$ , cumpliría con el
# único requisito faltante. En caso contrario, tendríamos que
# aplicar métodos que seleccionarían una matriz muy similar que
# cumpliera con la condición. Los determinantes de las 10
# matrices anteriores son:

lapply(matrices.pos,det)
table(lapply(matrices.pos,det)>0)

# En efecto, cumplen con la condición y por tanto son
# verdaderamente matrices de correlación. En consecuencia, no
# será necesario aplicar los métodos de transformación
# mencionados anteriormente.
```

```

#5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para
# cada estudio.

# La librería de R que vamos a utilizar para realizar los
# metanálisis multivariados será mvmeta concretamente,
# con el comando de igual nombre. Esta función permite
# introducir una matriz de varianzas-covarianzas por estudio,
# por lo que utilizando la descomposición
#  $\mathbf{\Sigma} = \mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{S}$  vamos a construir.

# Por otro lado, la técnica de imputación múltiple incluye
# que analicemos cada uno de los 10 conjuntos de datos que
# vamos a tener (son 10 posibles de matrices de correlación),
# para después combinar mediante Rubin los estimadores y los
# errores estándar de los 10 análisis y construir uno único.

# Siguiendo esta idea vamos a tener 10 conjuntos de 4 matrices
# de varianzas covarianzas. Uno por cada metanálisis.

# La función que emplearemos para construir estas matrices es:

source('matriz_varianzas_covarianzas.R')

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Akhondzadeh (2008) son:

ak.covar <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.pos[[i]],S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Freudenreich (2005) son:

freud.covar <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.pos[[i]],S.matrix.list)[[2]]
}

```

```
freud.covar

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Friedman (2002) son:

fried.covar <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.pos[[i]],S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Lee (2006) son:

lee.covar <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.pos[[i]],S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

# Debido a que no todos los estudios recogen todas mismas
# variables de resultado. En las matrices calculadas
# anteriormente, aparecen valores perdidos. Para realizar el
# metanálisis es necesario asignarles un valor, por lo que lo
# mejor es asociarles uno que no influya para nada en el
# metanálisis.

# Esta técnica pondera por la inversa de la varianza, por lo
# que asignando valores muy grandes, su inverso será muy pequeño
# y no influirá en el análisis.
# Para realizar esto se utilizará la función inputna del
# paquete mvmeta. Por supuesto el estimador del efecto para
# las variables no recogidas por los estudios será 0, es decir,
# el valor de no efecto.
```

```
# Para el estudio de Akhondzadeh (2008), no será necesario hacer
# nada, ya que recoge las tres variables de resultado.
```

```
# El estudio de Freudenreich (2005) no recoge la segunda variable
# de resultado, por lo que tendremos que:
```

```
for(i in 1:10){
  freud.covar[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar
```

```
# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera de
# las variables de resultado, por lo que:
```

```
for(i in 1:10){
  fried.covar[[i]][1,] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar[[i]][2,] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar[[i]][3,] <- c(0,0,1300)
}
fried.covar
```

```
# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos primeras
# variables de resultado y en consecuencia:
```

```
for(i in 1:10){
  lee.covar[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar[[i]][2,3] <- c(0)
  lee.covar[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar
```

```
# 7. Realización de los metanálisis.
```

```
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero
# agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices
# asociadas a cada uno de los 10 metanálisis. Para ello vamos a
# construir las siguientes listas:
```

```
matrices.meta1 <- list(ak.covar[[1]],freud.covar[[1]],fried.covar[[1]],
                      lee.covar[[1]])
matrices.meta2 <- list(ak.covar[[2]],freud.covar[[2]],fried.covar[[2]],
                      lee.covar[[2]])
matrices.meta3 <- list(ak.covar[[3]],freud.covar[[3]],fried.covar[[3]],
                      lee.covar[[3]])
matrices.meta4 <- list(ak.covar[[4]],freud.covar[[4]],fried.covar[[4]],
                      lee.covar[[4]])
matrices.meta5 <- list(ak.covar[[5]],freud.covar[[5]],fried.covar[[5]],
                      lee.covar[[5]])
matrices.meta6 <- list(ak.covar[[6]],freud.covar[[6]],fried.covar[[6]],
                      lee.covar[[6]])
matrices.meta7 <- list(ak.covar[[7]],freud.covar[[7]],fried.covar[[7]],
                      lee.covar[[7]])
matrices.meta8 <- list(ak.covar[[8]],freud.covar[[8]],fried.covar[[8]],
                      lee.covar[[8]])
matrices.meta9 <- list(ak.covar[[9]],freud.covar[[9]],fried.covar[[9]],
                      lee.covar[[9]])
matrices.meta10 <- list(ak.covar[[10]],freud.covar[[10]],fried.covar[[10]],
                      lee.covar[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes
# y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10
# metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su
# variabilidad en cada iteración.

library(mvmeta)
mmeta1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1,method="mm")
mmeta1.coefs <- mmeta1$coefficients
mmeta2 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2,method="mm")
mmeta2.coefs <- mmeta2$coefficients
mmeta3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3,method="mm")
mmeta3.coefs <- mmeta3$coefficients
mmeta4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4,method="mm")
mmeta4.coefs <- mmeta4$coefficients
mmeta5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5,method="mm")
mmeta5.coefs <- mmeta5$coefficients
mmeta6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6,method="mm")
mmeta6.coefs <- mmeta6$coefficients
```

```

mmeta7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7,method="mm")
mmeta7.coefs <- mmeta7$coefficients
mmeta8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8,method="mm")
mmeta8.coefs <- mmeta8$coefficients
mmeta9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9,method="mm")
mmeta9.coefs <- mmeta9$coefficients
mmeta10 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10,method="mm")
mmeta10.coefs <- mmeta10$coefficients

# Coeficientes agrupados
coeffs <- rbind(mmeta1.coefs,mmeta2.coefs,mmeta3.coefs,mmeta4.coefs,
               mmeta5.coefs,mmeta6.coefs,mmeta7.coefs,mmeta8.coefs,
               mmeta9.coefs,mmeta10.coefs)
rownames(coeffs) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5","meta6",
                    "meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

var.1 <- diag(vcov(mmeta1))
names(var.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2 <- diag(vcov(mmeta2))
names(var.2) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3 <- diag(vcov(mmeta3))
names(var.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4 <- diag(vcov(mmeta4))
names(var.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5 <- diag(vcov(mmeta5))
names(var.2) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6 <- diag(vcov(mmeta6))
names(var.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7 <- diag(vcov(mmeta7))
names(var.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8 <- diag(vcov(mmeta8))
names(var.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9 <- diag(vcov(mmeta9))
names(var.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10 <- diag(vcov(mmeta10))
names(var.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var <- rbind(var.1,var.2,var.3,var.4,var.5,var.6,var.7,var.8,var.9,

```

```

var.10)
var

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada
# variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo
# con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados
# son:

coeffs.est <- c(mean(coeffs[,1]),mean(coeffs[,2]),mean(coeffs[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos
# que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer
# referencia a la variabilidad intra-imputación:
# 
$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
# 
$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \underline{Q})^2$$


# Los resultados de la primera fórmula son:

U <- c(mean(var[,1]),mean(var[,2]),mean(var[,3]))
names(U) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U

# Los resultados de la segunda son:

B <- c(var(coeffs[,1]),var(coeffs[,2]),var(coeffs[,3]))
names(B) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la
siguiente fórmula: 
$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10}) V_B$$


```

Obteniendo una variabilidad total para cada estimador de:

```

E <- U + (1+(1/10))*B
names(E) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E

# Por último falta construir los intervalos de confianza de los
# estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar
# una distribución t de Studen con grados de libertad determinados
# por:  $df = (10-1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10+1)V_B} \right)^2$ 
# Los grados de libertad serán:

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U[i])/(11*B[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95% son:

ci.inf <- coeffs.est-1.96*sqrt(E)
ci.sup <- coeffs.est+1.96*sqrt(E)

# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95% para
# cada variable de resultado.

output <- cbind(coeffs.est,E,ci.inf,ci.sup)
colnames(output) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
                    "CI inf 95%","CI sup 95%")
output

# 10. Comparación con el metanálisis utilizando la matriz de
# correlaciones externa.

# La matriz de correlaciones entre los tres dominios cognitivos,
# construida a partir de una muestra de datos individuales

```

```
# de pacientes ajenos a los incluidos en los cuatro estudios
# seleccionados, pero de características similares es:

library(miscTools)
matriz_correlacion <- symMatrix(c(1,0.665,1,0.3696,0.4353,1),nrow=3
                               ,byrow=TRUE)
rownames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
colnames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
matriz_correlacion

# Que es la matriz de correlaciones más realista posible,
# por lo que asumiremos este metanálisis como el real.
# De esta manera, compararemos los resultados obtenidos con
# la técnica de imputación múltiple frente a
# éstos.

# El metanálisis multivariado con la matriz externa es el
# siguiente:
# **Paso 1:** Datos a utilizar.

# Estimadores del efecto
datos.meta
# Matrices con las desviaciones estándar
S.matrix.list

# **Paso 2:** A partir de las matrices anteriores y la matriz de
# correlación, vamos a generar las 4 matrices de
# varianzas-covarianzas (1 por estudio).

S.matrix.list <- list(ak.S.matrix,fr.S.matrix,fried.S.matrix,lee.S.matrix)
lista.matrices <- matrices.varcovar(matriz_correlacion,S.matrix.list)
for (i in 1: 4){
  rownames(lista.matrices[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(lista.matrices[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}
lista.matrices
```

```
# **Paso 3:** Imputación de los valores faltantes.

library(mvmeta)
input.na <- inputna(datos.meta,lista.matrices)
# Akhondzadeh
ak.input.na <- input.na[1,-c(1:3)]
ak.input.na
lista.matrices[[1]]
# Freudenreich
fr.input.na <- input.na[2,-c(1:3)]
fr.input.na
lista.matrices[[2]]
lista.matrices[[2]][1,] <- c(0.110000,0,0.040656)
lista.matrices[[2]][2,] <- c(0,1.7000e+03,0)
lista.matrices[[2]][3,] <- c(0.040656,0,0.110000)
# Friedman
fried.input.na <- input.na[3,-c(1:3)]
fried.input.na
lista.matrices[[3]]
lista.matrices[[3]][1,] <- c(0.18,0,0)
lista.matrices[[3]][2,] <- c(0,1700.00,0)
lista.matrices[[3]][3,] <- c(0,0,1300.00)
# Lee
lee.input.na <- input.na[4,-c(1:3)]
lee.input.na
lista.matrices[[4]]
lista.matrices[[4]][1,] <- c(0.1600000,0.1096746,0)
lista.matrices[[4]][2,] <- c(0.1096746,0.1700000,0)
lista.matrices[[4]][3,] <- c(0,0,1300.0000000)

# **Paso 3:** Metanálisis multivariado.

mmeta.original.DL <- mvmeta(datos.meta~1,lista.matrices,method="mm")
summary(mmeta.original.DL)

# **Paso 4:** Comparación entre los estimadores.

# Vamos a calcular la diferencia entre los estimadores
# obtenidos por los diferentes métodos.
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est)
```

En este caso únicamente se ha mostrado el script para la realización de los análisis utilizando como método de estimación la técnica de los momentos y empleando 10 imputaciones. Para poder realizar los análisis con los otros dos métodos de estimación bastaría con sustituir en el comando `m-meta`, "mm" por "ml" para la máxima verosimilitud y por `rmle` para la máxima verosimilitud restringida.

Por extensión y porque la estructura del script es la misma, no se han incluido los de los análisis con 30 y 60 imputaciones. No obstante, se pueden enviar por correo electrónico en caso de que sean requeridos.

### 12.1.2. Distribución beta.

```
# 1. Planteamiento del problema.
# Cuando se quiere hacer un metanálisis multivariante, es
# necesario conocer además de los tamaños del efecto y
# desviaciones estándar asociadas a las variables de
# resultado, los coeficientes de correlación de estas
# variables.

# Al trabajar con datos agrupados sólo se pueden conocer
# si aparecen explícitamente en las publicaciones de los
# estudios seleccionados, o si se tiene acceso a los datos
# de los participantes de esos estudios. Desgraciadamente,
# ninguna de estas dos situaciones se da en la realidad.

# De este modo estamos obligados a estimar de alguna manera
# los valores de estos coeficientes, que se pueden asumir como
# valores perdidos MCAR. La técnica que aquí se va a proponer es
# la utilización de la imputación múltiple y las reglas de Rubin.

# El procedimiento es sencillo, primero vamos a establecer
# una distribución que "controle" cada coeficiente de correlación.
# En este caso vamos a asumir una distribución normal. Posteriormente
# extraeremos 10 observaciones de manera aleatoria, y se realizarán
# 10 metanálisis multivariados, cuyos resultados se combinarán
# mediante las reglas de Rubin.
```

```
# 2. Creación de la base de datos.
```

```
trial <- c("Akhondzadeh 2008", "Freudenreich 2005", "Friedman 2002",  
          "Lee 2006")  
attention.tto.smd <- c(6.43,8.42,0.42,5.00)  
attention.tto.sd <- c(1.41,1.69,0.57,0.82)  
attention.pbo.smd <- c(6.33,9.31,0.03,5.00)  
attention.pbo.sd <- c(1.04,1.32,0.46,1.00)  
work.memory.tto.smd <- c(5.86,NA,NA,4.00)  
work.memory.tto.sd <- c(0.99,NA,NA,0.75)  
work.memory.pbo.smd <- c(5.7,NA,NA,3.0)  
work.memory.pbo.sd <- c(0.88,NA,NA,1.44)  
exec.funct.tto.smd <- c(2.18,131.40,NA,NA)  
exec.funct.tto.sd <- c(0.67,71.12,NA,NA)  
exec.funct.pbo.smd <- c(2.28,186.50,NA,NA)  
exec.funct.pbo.sd <- c(0.65,109.69,NA,NA)  
  
datos <- data.frame(trial,attention.tto.smd,attention.tto.sd,  
                   attention.pbo.smd,attention.pbo.sd,  
                   work.memory.tto.smd,work.memory.tto.sd,  
                   work.memory.pbo.smd,work.memory.pbo.sd,  
                   exec.funct.tto.smd,exec.funct.tto.sd,exec.funct.pbo.smd,  
                   exec.funct.pbo.sd)  
  
library(compute.es)  
# Akhondzadeh 2008  
ak.att <- mes(6.43,6.33,1.41,1.04,15,15)  
ak.att.g <- ak.att$g  
ak.att.sd <- sqrt(ak.att$var.g)  
ak.work.mem <- mes(5.86,5.7,0.99,0.88,15,15)  
ak.work.mem.g <- ak.work.mem$g  
ak.work.mem.sd <- sqrt(ak.work.mem$var.g)  
ak.exec.funct <- mes(2.18,2.28,0.67,0.65,15,15)  
ak.exec.funct.g <- ak.exec.funct$g  
ak.exec.funct.sd <- sqrt(ak.exec.funct$var.g)  
  
ak.S.matrix <- diag(c(ak.att.sd,ak.work.mem.sd,ak.exec.funct.sd))  
  
# Freudenreich 2005  
fr.att <- mes(8.42,9.31,1.69,1.32,19,17)
```

```

fr.att.g <- fr.att$g
fr.att.sd <- sqrt(fr.att$var.g)
fr.work.mem.g <- 0
fr.work.mem.sd <- NA
fr.exec.funct <- mes(131.40,186.50,71.12,109.69,19,17)
fr.exec.funct.g <- fr.exec.funct$g
fr.exec.funct.sd <- sqrt(fr.exec.funct$var.g)

fr.S.matrix <- diag(c(fr.att.sd,fr.work.mem.sd,fr.exec.funct.sd))

# Friedman 2002
fried.att <- mes(0.42,0.03,0.57,0.46,8,18)
fried.att.g <- fried.att$g
fried.att.sd <- sqrt(fried.att$var.g)
fried.work.mem.g <- 0
fried.work.mem.sd <- NA
fried.exec.funct.g <- 0
fried.exec.funct.sd <- NA

fried.S.matrix <- diag(c(fried.att.sd,fried.work.mem.sd,
                        fried.exec.funct.sd))

# Lee 2006
lee.att <- mes(5.0,5.0,0.82,1.0,12,12)
lee.att.g <- lee.att$g
lee.att.sd <- sqrt(lee.att$var.g)
lee.work.mem <- mes(4.0,3.0,0.75,1.44,12,12)
lee.work.mem.g <- lee.work.mem$g
lee.work.mem.sd <- sqrt(lee.work.mem$var.g)
lee.exec.funct.g <- 0
lee.exec.funct.sd <- NA

lee.S.matrix <- diag(c(lee.att.sd,lee.work.mem.sd,lee.exec.funct.sd))

S.matrix.list <- list(ak.S.matrix,fr.S.matrix,fried.S.matrix,lee.S.matrix)
for (i in 1: 4){
  rownames(S.matrix.list[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(S.matrix.list[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}

datos.meta <- matrix(0,ncol=3,nrow=4)

```

```
datos.meta[1,] <- c(ak.att.g,ak.work.mem.g,ak.exec.funct.g)
datos.meta[2,] <- c(fr.att.g,fr.work.mem.g,fr.exec.funct.g)
datos.meta[3,] <- c(fried.att.g,fried.work.mem.g,fried.exec.funct.g)
datos.meta[4,] <- c(lee.att.g,lee.work.mem.g,lee.exec.funct.g)
rownames(datos.meta) <- c("Akhondzadeh 2008", "Freudenreich 2005",
                          "Friedman 2002", "Lee 2006")
colnames(datos.meta) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
datos.meta
# Akhondzadeh 2008
ak.S.matrix
# Freudenreich 2005
fr.S.matrix
# Friedman 2002
fried.S.matrix
# Lee 2006
lee.S.matrix

# La base de datos con los estimadores del efecto de las
# tres variables de resultado que vamos a estudiar es:

datos.meta

# La lista con las matrices diagonales compuestas por las
# desviaciones estándar de dichos estimadores es:

S.matrix.list

# 3. Selección de los posibles valores de los coeficientes
# de correlación.

# En este caso la distribución seleccionada será una
# distribución beta que está definida en el intervalo [0,1].
# Además vamos a asumir que las variables están correladas
# positivamente y que con mayor probabilidad, el posible
# coeficiente de correlación se encontrará entre 0.3 y 0.7.
# Por lo tanto la distribución que vamos a considerar es:

library(LearnBayes)
```

```
quantile1=list(p=.1,x=0.3)
quantile2=list(p=.6,x=0.7)
beta.select(quantile1,quantile2)
m.beta <- rbeta(100000,2.38,1.49)
par(mfcol=c(1,2))
hist(m.beta,xlab="Valores de la distribución",main="Histograma \n
      Beta(2.38,1.49)")
plot(density(m.beta),xlab="Valores de la distribución",
      main="Función de densidad \n Beta(2.38,1.49)")
dev.off()

# Los 10 valores que vamos a seleccionar como posibles para los tres
# coeficientes de correlación son:

# attention vs. working.memory
set.seed(123456)
coef1 <- rbeta(n=10,shape1=2.38,shape2=1.49)
coef1
# attention vs. exec.funct
set.seed(789012)
coef2 <- rbeta(n=10,shape1=2.38,shape2=1.49)
coef2
# work.memory vs. exec.funct
set.seed(345678)
coef3 <- rbeta(n=10,shape1=2.38,shape2=1.49)
coef3

# 4. Construcción de las matrices de correlación.

# A continuación vamos a agrupar los coeficientes extraídos
# anteriormente en las 10 posibles matrices de correlación que
# utilizaremos en el proceso de imputación múltiple.

# La siguiente función, toma los valores de los tres vectores que
# ocupan la misma posición para construir las 10 matrices.

source('cor_matrix_3_vars.R')
```

```
# Las matrices son:

matrices.pos <- corr.matrix.gen.3vars(10,c(coef1,coef2,coef3))
for(i in 1:10){
  rownames(matrices.pos[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(matrices.pos[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}
matrices.pos

# Para terminar de comprobar si efectivamente son matrices
# de correlación, sólo nos falta calcular sus determinantes.
# En el caso de que  $\det(\mathbf{C}_i) > 0$ , cumpliría con
# el único requisito faltante. En caso contrario, tendríamos
# que aplicar métodos que seleccionarían una matriz muy similar
# que cumpliera con la condición. Los determinantes de las 10
# matrices anteriores son:

lapply(matrices.pos,det)
table(lapply(matrices.pos,det)>0)

# Vemos como 2 de ellas no son definidas positivas, por lo
# que tendremos que poner en práctica los diferentes métodos
# de transformación. Por tanto realizaremos el metanálisis con
# cada uno de los métodos de transformación.

# MÉTODO 1:

matrices.corr1 <- transformar.matrices.3vars(matrices.pos)
for(i in 1:10){
  rownames(matrices.corr1[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(matrices.corr1[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}
lapply(matrices.corr1,det)
matrices.corr1
table(lapply(matrices.corr1,det)>0)

#5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada
# estudio.
```

```
# La librería de R que vamos a utilizar para realizar los
# metanálisis multivariados será mvmeta concretamente,
# con el comando de igual nombre. Esta función permite introducir
# una matriz de varianzas-covarianzas por estudio, por lo que
# utilizando la descomposición
3  $\mathbf{\Sigma} = \mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{S}$  vamos a construir.

# Por otro lado, la técnica de imputación múltiple incluye que
# analicemos cada uno de los 10 conjuntos de datos que vamos a
# tener (son 10 posibles de matrices de correlación), para después
# combinar mediante Rubin los estimadores y los errores estándar
# de los 10 análisis y construir uno único.

# Siguiendo esta idea vamos a tener 10 conjuntos de 4 matrices
# de varianzas covarianzas. Uno por cada metanálisis.

# La función que emplearemos para construir estas matrices es:

source('matriz_varianzas_covarianzas.R')

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Akhondzadeh (2008)
# son:

ak.covar.1 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.1[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr1[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.1

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Freudenreich (2005) son:

freud.covar.1 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.1[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr1[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
```

```
}
freud.covar.1

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Friedman (2002) son:

fried.covar.1 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.1[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr1[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.1

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Lee (2006) son:

lee.covar.1 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.1[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr1[[i]],
    S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.1

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

# Debido a que no todos los estudios recogen todas mismas
# variables de resultado. En las matrices calculadas
# anteriormente, aparecen valores perdidos. Para realizar el
# metanálisis es necesario asignarles un valor, por lo que lo
# mejor es asociarles uno que no influya para nada en el
# metanálisis.

# Esta técnica pondera por la inversa de la varianza, por lo
# que asignando valores muy grandes, su inverso será muy
# pequeño y no influirá en el análisis. Para realizar esto
# se utilizará la función inputna del paquete mvmeta.
# Por supuesto el estimador del efecto para las variables no
```

```
# recogidas por los estudios será 0, es decir, el valor de
# no efecto.

# Para el estudio de Akhondzadeh (2008), no será necesario
# hacer nada, ya que recoge las tres variables de resultado.

# El estudio de Freudenreich (2005) no recoge la segunda variable de
# resultado, por lo que tendremos que:

for(i in 1:10){
  freud.covar.1[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.1[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.1[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar.1

# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera de
# las variables de resultado, por lo que:

for(i in 1:10){
  fried.covar.1[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.1[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.1[[i]][,3] <- c(0,0,1100)
}
fried.covar.1

# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos primeras
# variables de resultado y en consecuencia:

for(i in 1:10){
  lee.covar.1[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.1[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.1[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}

lee.covar.1

# 7. Realización de los metanálisis.
```

```
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero
# agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices
# asociadas a cada uno de los 10 metanálisis. Para ello vamos a
# construir las siguientes listas:
```

```
matrices.meta1.1 <- list(ak.covar.1[[1]],freud.covar.1[[1]],
                        fried.covar.1[[1]],lee.covar.1[[1]])
matrices.meta2.1 <- list(ak.covar.1[[2]],freud.covar.1[[2]],
                        fried.covar.1[[2]],lee.covar.1[[2]])
matrices.meta3.1 <- list(ak.covar.1[[3]],freud.covar.1[[3]],
                        fried.covar.1[[3]],lee.covar.1[[3]])
matrices.meta4.1 <- list(ak.covar.1[[4]],freud.covar.1[[4]],
                        fried.covar.1[[4]],lee.covar.1[[4]])
matrices.meta5.1 <- list(ak.covar.1[[5]],freud.covar.1[[5]],
                        fried.covar.1[[5]],lee.covar.1[[5]])
matrices.meta6.1 <- list(ak.covar.1[[6]],freud.covar.1[[6]],
                        fried.covar.1[[6]],lee.covar.1[[6]])
matrices.meta7.1 <- list(ak.covar.1[[7]],freud.covar.1[[7]],
                        fried.covar.1[[7]],lee.covar.1[[7]])
matrices.meta8.1 <- list(ak.covar.1[[8]],freud.covar.1[[8]],
                        fried.covar.1[[8]],lee.covar.1[[8]])
matrices.meta9.1 <- list(ak.covar.1[[9]],freud.covar.1[[9]],
                        fried.covar.1[[9]],lee.covar.1[[9]])
matrices.meta10.1 <- list(ak.covar.1[[10]],freud.covar.1[[10]],
                        fried.covar.1[[10]],lee.covar.1[[10]])
```

```
# Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes
# y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10
# metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su
# variabilidad.
```

```
library(mvmeta)
mmeta1.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.1,method="mm")
mmeta1.1.coefs <- mmeta1.1$coefficients
mmeta2.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.1,method="mm")
mmeta2.1.coefs <- mmeta2.1$coefficients
mmeta3.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.1,method="mm")
mmeta3.1.coefs <- mmeta3.1$coefficients
mmeta4.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.1,method="mm")
```

```

mmeta4.1.coefs <- mmeta4.1$coefficients
mmeta5.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.1,method="mm")
mmeta5.1.coefs <- mmeta5.1$coefficients
mmeta6.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.1,method="mm")
mmeta6.1.coefs <- mmeta6.1$coefficients
mmeta7.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.1,method="mm")
mmeta7.1.coefs <- mmeta7.1$coefficients
mmeta8.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.1,method="mm")
mmeta8.1.coefs <- mmeta8.1$coefficients
mmeta9.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.1,method="mm")
mmeta9.1.coefs <- mmeta9.1$coefficients
mmeta10.1 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.1,method="mm")
mmeta10.1.coefs <- mmeta10.1$coefficients

# coeficientes agrupados
coeffs.1 <- rbind(mmeta1.1.coefs,mmeta2.1.coefs,mmeta3.1.coefs,
                 mmeta4.1.coefs,mmeta5.1.coefs,mmeta6.1.coefs,
                 mmeta7.1.coefs,mmeta8.1.coefs,mmeta9.1.coefs,
                 mmeta10.1.coefs)
rownames(coeffs.1) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
                       "meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs.1

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

var.1.1 <- diag(vcov(mmeta1.1))
names(var.1.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.1 <- diag(vcov(mmeta2.1))
names(var.2.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.1 <- diag(vcov(mmeta3.1))
names(var.3.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.1 <- diag(vcov(mmeta4.1))
names(var.4.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.1 <- diag(vcov(mmeta5.1))
names(var.5.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.1 <- diag(vcov(mmeta6.1))
names(var.6.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.1 <- diag(vcov(mmeta7.1))
names(var.7.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.1 <- diag(vcov(mmeta8.1))

```

```

names(var.8.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.1 <- diag(vcov(mmeta9.1))
names(var.9.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.1 <- diag(vcov(mmeta10.1))
names(var.10.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.1 <- rbind(var.1.1,var.2.1,var.3.1,var.4.1,var.5.1,var.6.1,var.7.1,
              var.8.1,var.9.1,var.10.1)
var.1

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable
# de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con
# la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

coeffs.est.1 <- c(mean(coeffs.1[,1]),mean(coeffs.1[,2]),mean(coeffs.1[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.1)

# Para conocer variabilidad de estos estimadores tenemos que
# aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer
# referencia a la variabilidad intra-imputación:
# 
$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
# 
$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \underline{Q})^2$$


# Los resultados de la primera fórmula son:

U.1 <- c(mean(var.1[,1]),mean(var.1[,2]),mean(var.1[,3]))
names(U.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.1

# Los resultados de la segunda son:

B.1 <- c(var(coeffs.1[,1]),var(coeffs.1[,2]),
        var(coeffs.1[,3]))
names(B.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")

```

B.1

```
# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante
# la siguiente fórmula:  $V_{T}=V_{W}+(1+\frac{1}{10})V_{B}$ 
```

```
# Obteniendo una variabilidad para cada estimador de:
```

```
E.1 <- U.1 + (1+(1/10))*B.1
names(E.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.1
```

```
# Por último falta construir los intervalos de confianza de los
# estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar
# una distribución t de Student con grados de libertad determinados
# por:
```

```
#  $df=(10-1)\left(1+\frac{10V_{W}}{(10+1)V_{B}}\right)^{2}$ 
```

```
# Los grados de libertad serán:
```

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.1[i])/((11*B.1[i]))))^2)
}
```

```
# Los intervalos de confianza al 95% son:
```

```
ci.inf.1 <- coeffs.est.1-1.96*sqrt(E.1)
ci.sup.1 <- coeffs.est.1+1.96*sqrt(E.1)
```

```
# 9. Resultado final
```

```
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95% para cada
# variable de resultado.
```

```
output.1 <- cbind(coeffs.est.1,E.1,ci.inf.1,ci.sup.1)
colnames(output.1) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
"CI inf 95%","CI sup 95%")
output.1
```

```
# MÉTODO 2: (Rebonato & Jackel 1999).
# ERROR EN LA DEFINICION POSITIVA DE LAS MATRICES.

source('CorrMatrixGen_Rebonato_1999.R')
matrices.corr2 <- suppressWarnings(rebonato.jackel.espectral(matrices.pos))
for(i in 1:10){
  rownames(matrices.corr2[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
  colnames(matrices.corr2[[i]]) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
}
lapply(matrices.corr2,det)
matrices.corr2
table(lapply(matrices.corr2,det)>0)

# Debido a que por redondeo, algunos determinantes de las matrices
# transformadas, no se tomarán como cero. Por lo tanto al no ser
# consideradas matrices de correlación, el metanálisis no puede ser
# realizado con este método de transformación.

# MÉTODO 3:(Rosseeuw 1993).

source('CorrMatrixGen_ROSSEEUW_1993(2).R')

# Shrink lineal:

matrices.corr3 <- shrink.lineal(matrices.pos)
lapply(matrices.corr3,det)
matrices.corr3
table(lapply(matrices.corr3,det)>0)

#5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada
# estudio.

# La función que emplearemos para construir estas matrices es:

source('matriz_varianzas_covarianzas.R')
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Akhondzadeh (2008) son:
```

```
ak.covar.3 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.3[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr3[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.3
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Freudenreich (2005) son:
```

```
freud.covar.3 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.3[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr3[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
freud.covar.3
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Friedman (2002) son:
```

```
fried.covar.3 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.3[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr3[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.3
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Lee (2006) son:
```

```
lee.covar.3 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.3[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr3[[i]],
```

```

                                S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.3

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
varianzas-covarianzas.

for(i in 1:10){
  freud.covar.3[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.3[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.3[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar.3

# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera de las
# variables de resultado, por lo que:

for(i in 1:10){
  fried.covar.3[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.3[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.3[[i]][,3] <- c(0,0,1300)
}
fried.covar.3

# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos primeras
# variables de resultado y en consecuencia:

for(i in 1:10){
  lee.covar.3[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.3[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.3[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar.3
```

```

# 7. Realización de los metanálisis.
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario
# primero agrupar las matrices de manera que tengamos las
# cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.
# Para ello vamos a construir las siguientes listas:

matrices.meta1.3 <- list(ak.covar.3[[1]],freud.covar.3[[1]],
                        fried.covar.3[[1]],lee.covar.3[[1]])
matrices.meta2.3 <- list(ak.covar.3[[2]],freud.covar.3[[2]],
                        fried.covar.3[[2]],lee.covar.3[[2]])
matrices.meta3.3 <- list(ak.covar.3[[3]],freud.covar.3[[3]],
                        fried.covar.3[[3]],lee.covar.3[[3]])
matrices.meta4.3 <- list(ak.covar.3[[4]],freud.covar.3[[4]],
                        fried.covar.3[[4]],lee.covar.3[[4]])
matrices.meta5.3 <- list(ak.covar.3[[5]],freud.covar.3[[5]],
                        fried.covar.3[[5]],lee.covar.3[[5]])
matrices.meta6.3 <- list(ak.covar.3[[6]],freud.covar.3[[6]],
                        fried.covar.3[[6]],lee.covar.3[[6]])
matrices.meta7.3 <- list(ak.covar.3[[7]],freud.covar.3[[7]],
                        fried.covar.3[[7]],lee.covar.3[[7]])
matrices.meta8.3 <- list(ak.covar.3[[8]],freud.covar.3[[8]],
                        fried.covar.3[[8]],lee.covar.3[[8]])
matrices.meta9.3 <- list(ak.covar.3[[9]],freud.covar.3[[9]],
                        fried.covar.3[[9]],lee.covar.3[[9]])
matrices.meta10.3 <- list(ak.covar.3[[10]],
                          freud.covar.3[[10]],fried.covar.3[[10]],
                          lee.covar.3[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes
# y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10
# metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su
# variabilidad en cada iteración.

library(mvmeta)
mmeta1.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.3,method="mm")
mmeta1.3.coefs <- mmeta1.3$coefficients
mmeta2.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.3,method="mm")
mmeta2.3.coefs <- mmeta2.3$coefficients
mmeta3.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.3,method="mm")
mmeta3.3.coefs <- mmeta3.3$coefficients

```

```

mmeta4.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.3,method="mm")
mmeta4.3.coefs <- mmeta4.3$coefficients
mmeta5.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.3,method="mm")
mmeta5.3.coefs <- mmeta5.3$coefficients
mmeta6.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.3,method="mm")
mmeta6.3.coefs <- mmeta6.3$coefficients
mmeta7.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.3,method="mm")
mmeta7.3.coefs <- mmeta7.3$coefficients
mmeta8.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.3,method="mm")
mmeta8.3.coefs <- mmeta8.3$coefficients
mmeta9.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.3,method="mm")
mmeta9.3.coefs <- mmeta9.3$coefficients
mmeta10.3 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.3,method="mm")
mmeta10.3.coefs <- mmeta10.3$coefficients

# coeficientes agrupados
coeffs.3 <- rbind(mmeta1.3.coefs,mmeta2.3.coefs,mmeta3.3.coefs,
                 mmeta4.3.coefs, mmeta5.3.coefs,mmeta6.3.coefs,
                 mmeta7.3.coefs,mmeta8.3.coefs,mmeta9.3.coefs,
                 mmeta10.3.coefs)
rownames(coeffs.3) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
                       "meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs.3

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:
var.1.3 <- diag(vcov(mmeta1.3))
names(var.1.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.3 <- diag(vcov(mmeta2.3))
names(var.2.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.3 <- diag(vcov(mmeta3.3))
names(var.3.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.3 <- diag(vcov(mmeta4.3))
names(var.4.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.3 <- diag(vcov(mmeta5.3))
names(var.5.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.3 <- diag(vcov(mmeta6.3))
names(var.6.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.3 <- diag(vcov(mmeta7.3))
names(var.7.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.3 <- diag(vcov(mmeta8.3))

```

```

names(var.8.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.3 <- diag(vcov(mmeta9.3))
names(var.9.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.3 <- diag(vcov(mmeta10.3))
names(var.10.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3 <- rbind(var.1.3,var.2.3,var.3.3,var.4.3,var.5.3,var.6.3,var.7.3,
               var.8.3,var.9.3,var.10.3)
var.3

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de
# resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la
# fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

coeffs.est.3 <- c(mean(coeffs.3[,1]),mean(coeffs.3[,2]),mean(coeffs.3[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.3)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos que
# aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas
# hacer referencia a la variabilidad intra-imputación:
# 
$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

# La segunda de ellas
# recoge la variabilidad entre-imputaciones:
# 
$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \underline{Q})^2$$


# Los resultados de la primera fórmula son:

U.3 <- c(mean(var.3[,1]),mean(var.3[,2]),mean(var.3[,3]))
names(U.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.3

# Los resultados de la segunda son:

B.3 <- c(var(coeffs.3[,1]),var(coeffs.3[,2]),
          var(coeffs.3[,3]))
names(B.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.3

```

```

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante
# la siguiente fórmula:  $V_{T}=V_{W}+(1+\frac{1}{10})V_{B}$ 
# Obteniendo una variabilidad para cada estimador de:

E.3 <- U.3 + (1+(1/10))*B.3
names(E.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.3

# Por último falta construir los intervalos de confianza de
# los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos
# que utilizar una distribución t de Student con grados de
# libertad determinados por:
#  $df=(10-1)\left(1+\frac{10V_{W}}{(10+1)V_{B}}\right)^{2}$ 

# Los grados de libertad serán:

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.3[i])/((11*B.3[i]))))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95% son:

ci.inf.3 <- coeffs.est.3-qt(0.975,9)*sqrt(E.3)
ci.sup.3 <- coeffs.est.3+qt(0.975,9)*sqrt(E.3)

# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95% para cada
# variable de resultado.

output.3 <- cbind(coeffs.est.3,E.3,ci.inf.3,ci.sup.3)
colnames(output.3) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
"CI inf 95%","CI sup 95%")

output.3

```

```
# MÉTODO 4: Metodo shrink no lineal A:
```

```
matrices.corr4 <- shrink.no.lineal.A(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr4,det)
table(lapply(matrices.corr4,det)>0)
matrices.corr4
```

```
#5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada estudio.
```

```
# La función que emplearemos para construir estas matrices es:
```

```
source('matriz_varianzas_covarianzas.R')
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Akhondzadeh (2008) son:
```

```
ak.covar.4 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.4[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr4[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.4
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Freudenreich (2005) son:
```

```
freud.covar.4 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.4[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr4[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
freud.covar.4
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Friedman (2002) son:
```

```
fried.covar.4 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.4[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr4[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.4

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Lee (2006) son:

lee.covar.4 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.4[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr4[[i]],
    S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.4

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

for(i in 1:10){
  freud.covar.4[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.4[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.4[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar.4

# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la
# primera de las variables
# de resultado, por lo que:

for(i in 1:10){
  fried.covar.4[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.4[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.4[[i]][,3] <- c(0,0,1300)
}
}
```

```
fried.covar.4
```

```
# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos  
# primeras variables de resultado y en consecuencia:
```

```
for(i in 1:10){  
  lee.covar.4[[i]][1,3] <- 0  
  lee.covar.4[[i]][2,3] <- 0  
  lee.covar.4[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)  
}  
lee.covar.4
```

```
# 7. Realización de los metanálisis.
```

```
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario  
# primero agrupar las matrices de manera que tengamos las  
# cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.  
# Para ello vamos a construir las siguientes listas:
```

```
matrices.meta1.4 <- list(ak.covar.4[[1]],freud.covar.4[[1]],  
fried.covar.4[[1]], lee.covar.4[[1]])  
matrices.meta2.4 <- list(ak.covar.4[[2]],freud.covar.4[[2]],  
fried.covar.4[[2]],lee.covar.4[[2]])  
matrices.meta3.4 <- list(ak.covar.4[[3]],freud.covar.4[[3]],  
fried.covar.4[[3]],lee.covar.4[[3]])  
matrices.meta4.4 <- list(ak.covar.4[[4]],freud.covar.4[[4]],  
fried.covar.4[[4]], lee.covar.4[[4]])  
matrices.meta5.4 <- list(ak.covar.4[[5]],freud.covar.4[[5]],  
fried.covar.4[[5]],lee.covar.4[[5]])  
matrices.meta6.4 <- list(ak.covar.4[[6]],freud.covar.4[[6]],  
fried.covar.4[[6]],lee.covar.4[[6]])  
matrices.meta7.4 <- list(ak.covar.4[[7]],freud.covar.4[[7]],  
fried.covar.4[[7]],lee.covar.4[[7]])  
matrices.meta8.4 <- list(ak.covar.4[[8]],freud.covar.4[[8]],  
fried.covar.4[[8]],lee.covar.4[[8]])  
matrices.meta9.4 <- list(ak.covar.4[[9]],freud.covar.4[[9]],  
fried.covar.4[[9]], lee.covar.4[[9]])  
matrices.meta10.4 <- list(ak.covar.4[[10]],freud.covar.4[[10]],  
fried.covar.4[[10]],lee.covar.4[[10]])
```

```
# Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes
# y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10
# metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su
# variabilidad en cada iteración.
```

```
library(mvmeta)
mmeta1.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.4,method="mm")
mmeta1.4.coefs <- mmeta1.4$coefficients
mmeta2.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.4,method="mm")
mmeta2.4.coefs <- mmeta2.4$coefficients
mmeta3.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.4,method="mm")
mmeta3.4.coefs <- mmeta3.4$coefficients
mmeta4.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.4,method="mm")
mmeta4.4.coefs <- mmeta4.4$coefficients
mmeta5.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.4,method="mm")
mmeta5.4.coefs <- mmeta5.4$coefficients
mmeta6.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.4,method="mm")
mmeta6.4.coefs <- mmeta6.4$coefficients
mmeta7.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.4,method="mm")
mmeta7.4.coefs <- mmeta7.4$coefficients
mmeta8.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.4,method="mm")
mmeta8.4.coefs <- mmeta8.4$coefficients
mmeta9.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.4,method="mm")
mmeta9.4.coefs <- mmeta9.4$coefficients
mmeta10.4 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.4,method="mm")
mmeta10.4.coefs <- mmeta10.4$coefficients

# coeficientes agrupados
coeffs.4 <- rbind(mmeta1.4.coefs,mmeta2.4.coefs,mmeta3.4.coefs,
  mmeta4.4.coefs, mmeta5.4.coefs,mmeta6.4.coefs,
  mmeta7.4.coefs,mmeta8.4.coefs,mmeta9.4.coefs,
  mmeta10.4.coefs)
rownames(coeffs.4) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
  "meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs.4

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:
var.1.4 <- diag(vcov(mmeta1.4))
```

```

names(var.1.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.4 <- diag(vcov(mmeta2.4))
names(var.2.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.4 <- diag(vcov(mmeta3.4))
names(var.3.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.4 <- diag(vcov(mmeta4.4))
names(var.4.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.4 <- diag(vcov(mmeta5.4))
names(var.5.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.4 <- diag(vcov(mmeta6.4))
names(var.6.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.4 <- diag(vcov(mmeta7.4))
names(var.7.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.4 <- diag(vcov(mmeta8.4))
names(var.8.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.4 <- diag(vcov(mmeta9.4))
names(var.9.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.4 <- diag(vcov(mmeta10.4))
names(var.10.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4 <- rbind(var.1.4,var.2.4,var.3.4,var.4.4,var.5.4,var.6.4,var.7.4,
              var.8.4,var.9.4,var.10.4)
var.4

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada
# variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente
# fórmula:  $\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$ 
# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo
# con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

coeffs.est.4 <- c(mean(coeffs.4[,1]),mean(coeffs.4[,2]),mean(coeffs.4[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.4)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos
# que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer
# referencia a la variabilidad intra-imputación:
#  $V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$ 
# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
#  $V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \underline{Q})^2$ 

```

```

# Los resultados de la primera fórmula son:

U.4 <- c(mean(var.4[,1]),mean(var.4[,2]),mean(var.4[,3]))
names(U.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.4

# Los resultados de la segunda son:

B.4 <- c(var(coeffs.4[,1]),var(coeffs.4[,2]),var(coeffs.4[,3]))
names(B.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.4

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la
# siguiente fórmula:  $V_{T}=V_{W}+(1+\frac{1}{10})V_{B}$ 

# Obteniendo una variabilidad para cada estimador de:

E.4 <- U.4 + (1+(1/10))*B.4
names(E.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.4

# Por último falta construir los intervalos de confianza de
# los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que
# utilizar una distribución t de Student con grados de libertad
# determinados por:
#  $df=(10-1)\left(1+\frac{10V_{W}}{(10+1)V_{B}}\right)^{2}$ 

# Los grados de libertad serán:

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.4[i])/(11*B.4[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95% son:

ci.inf.4 <- coeffs.est.4-1.96*sqrt(E.4)
ci.sup.4 <- coeffs.est.4+1.96*sqrt(E.4)

```

```
# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95\% para cada
# variable de resultado.

output.4 <- cbind(coeffs.est.4,E.4,ci.inf.4,ci.sup.4)
colnames(output.4) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
                        "CI inf 95%","CI sup 95%")

output.4

# MÉTODO 5: Metodo shrink no lineal B

matrices.corr5 <- shrink.no.lineal.B(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr5,det)
table(lapply(matrices.corr5,det)>0)
matrices.corr5

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Akhondzadeh (2008) son:

ak.covar.5 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.5[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr5[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.5

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Freudenreich (2005) son:

freud.covar.5 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.5[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr5[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
freud.covar.5

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
```

```
# Friedman (2002) son:

fried.covar.5 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.5[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr5[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.5

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Lee (2006) son:

lee.covar.5 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.5[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr5[[i]],
    S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.5

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

for(i in 1:10){
  freud.covar.5[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.5[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.5[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar.5

# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera
# de las variables de resultado, por lo que:

for(i in 1:10){
  fried.covar.5[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.5[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.5[[i]][,3] <- c(0,0,1300)
```

```

}
fried.covar.5

# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos primeras
# variables de resultado y en consecuencia:

for(i in 1:10){
  lee.covar.5[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.5[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.5[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar.5

# 7. Realización de los metanálisis.
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero
# agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices
# asociadas a cada uno de los 10 metanálisis. Para ello vamos a
# construir las siguientes listas:

matrices.meta1.5 <- list(ak.covar.5[[1]],freud.covar.5[[1]],
  fried.covar.5[[1]],lee.covar.5[[1]])
matrices.meta2.5 <- list(ak.covar.5[[2]],freud.covar.5[[2]],
  fried.covar.5[[2]],lee.covar.5[[2]])
matrices.meta3.5 <- list(ak.covar.5[[3]],freud.covar.5[[3]],
  fried.covar.5[[3]],lee.covar.5[[3]])
matrices.meta4.5 <- list(ak.covar.5[[4]],freud.covar.5[[4]],
  fried.covar.5[[4]],lee.covar.5[[4]])
matrices.meta5.5 <- list(ak.covar.5[[5]],freud.covar.5[[5]],
  fried.covar.5[[5]],lee.covar.5[[5]])
matrices.meta6.5 <- list(ak.covar.5[[6]],freud.covar.5[[6]],
  fried.covar.5[[6]],lee.covar.5[[6]])
matrices.meta7.5 <- list(ak.covar.5[[7]],freud.covar.5[[7]],
  fried.covar.5[[7]],lee.covar.5[[7]])
matrices.meta8.5 <- list(ak.covar.5[[8]],freud.covar.5[[8]],
  fried.covar.5[[8]],lee.covar.5[[8]])
matrices.meta9.5 <- list(ak.covar.5[[9]],freud.covar.5[[9]],
  fried.covar.5[[9]],lee.covar.5[[9]])
matrices.meta10.5 <- list(ak.covar.5[[10]],freud.covar.5[[10]],

```

```
fried.covar.5[[10]],lee.covar.5[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes
# y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10
# metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su
# variabilidad en cada iteración.

library(mvmeta)
mmeta1.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.5,method="mm")
mmeta1.5.coefs <- mmeta1.5$coefficients
mmeta2.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.5,method="mm")
mmeta2.5.coefs <- mmeta2.5$coefficients
mmeta3.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.5,method="mm")
mmeta3.5.coefs <- mmeta3.5$coefficients
mmeta4.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.5,method="mm")
mmeta4.5.coefs <- mmeta4.5$coefficients
mmeta5.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.5,method="mm")
mmeta5.5.coefs <- mmeta5.5$coefficients
mmeta6.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.5,method="mm")
mmeta6.5.coefs <- mmeta6.5$coefficients
mmeta7.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.5,method="mm")
mmeta7.5.coefs <- mmeta7.5$coefficients
mmeta8.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.5,method="mm")
mmeta8.5.coefs <- mmeta8.5$coefficients
mmeta9.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.5,method="mm")
mmeta9.5.coefs <- mmeta9.5$coefficients
mmeta10.5 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.5,method="mm")
mmeta10.5.coefs <- mmeta10.5$coefficients

# coeficientes agrupados
coffs.5 <- rbind(mmeta1.5.coefs,mmeta2.5.coefs,mmeta3.5.coefs,
  mmeta4.5.coefs,mmeta5.5.coefs,mmeta6.5.coefs,
  mmeta7.5.coefs,mmeta8.5.coefs,mmeta9.5.coefs,
  mmeta10.5.coefs)
rownames(coffs.5) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
  "meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coffs.5

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:
```

```

var.1.5 <- diag(vcov(mmeta1.5))
names(var.1.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.5 <- diag(vcov(mmeta2.5))
names(var.2.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.5 <- diag(vcov(mmeta3.5))
names(var.3.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.5 <- diag(vcov(mmeta4.5))
names(var.4.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.5 <- diag(vcov(mmeta5.5))
names(var.5.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.5 <- diag(vcov(mmeta6.5))
names(var.6.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.5 <- diag(vcov(mmeta7.5))
names(var.7.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.5 <- diag(vcov(mmeta8.5))
names(var.8.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.5 <- diag(vcov(mmeta9.5))
names(var.9.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.5 <- diag(vcov(mmeta10.5))
names(var.10.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5 <- rbind(var.1.5,var.2.5,var.3.5,var.4.5,var.5.5,var.6.5,
  var.7.5,var.8.5,var.9.5,var.10.5)
var.5

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada
# variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente
# fórmula:
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_{i}$$

# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De
# acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos
# combinados son:

coeffs.est.5 <- c(mean(coeffs.5[,1]),mean(coeffs.5[,2]),mean(coeffs.5[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.5)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos
# que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas
# hacer referencia a la variabilidad intra-imputación:
# 
$$V_{W} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_{i}$$


```

```

# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
# 
$$V_B = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \underline{Q})^2$$

# Los resultados de la primera fórmula son:

U.5 <- c(mean(var.5[,1]),mean(var.5[,2]),mean(var.5[,3]))
names(U.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.5

# Los resultados de la segunda son:

B.5 <- c(var(coeffs.5[,1]),var(coeffs.5[,2]),var(coeffs.5[,3]))
names(B.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.5

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la
# siguiente fórmula: 
$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$


Obteniendo una variabilidad combinada para cada estimador de:

E.5 <- U.5 + (1+(1/10))*B.5
names(E.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.5

# Por último falta construir los intervalos de confianza de
# los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que
# utilizar una distribución t de Student con grados de libertad
# determinados por:
# 
$$df = (10-1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10+1)V_B} \right)^2$$


# Los grados de libertad serán:

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.5[i])/(11*B.5[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95% son:

ci.inf.5 <- coeffs.est.5-1.96*sqrt(E.5)
ci.sup.5 <- coeffs.est.5+1.96*sqrt(E.5)

```

```
# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95\% para cada
# variable de resultado.

output.5 <- cbind(coeffs.est.5,E.5,ci.inf.5,ci.sup.5)
colnames(output.5) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
                        "CI inf 95%","CI sup 95%")

output.5

# MÉTODO 6: Iman 1982. A

source('CorrMatrixGen_IMAN_1982.R')

matrices.corr6 <- transformar.matrices.iman2.A(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr6,det)
table(lapply(matrices.corr6,det)>0)
matrices.corr6

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Akhondzadeh (2008) son:

ak.covar.6 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.6[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr6[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.6

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Freudenreich (2005) son:

freud.covar.6 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.6[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr6[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
```

```
freud.covar.6
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de  
# Friedman (2002) son:
```

```
fried.covar.6 <- vector(mode = "list",length = 10)  
for(i in 1:10){  
  fried.covar.6[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr6[[i]],  
    S.matrix.list)[[3]]  
}  
fried.covar.6
```

```
# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de  
# Lee (2006) son:
```

```
lee.covar.6 <- vector(mode = "list",length = 10)  
for(i in 1:10){  
  lee.covar.6[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr6[[i]],  
    S.matrix.list)[[4]]  
}  
lee.covar.6
```

```
# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de  
# varianzas-covarianzas.
```

```
for(i in 1:10){  
  freud.covar.6[[i]][1,2] <- 0  
  freud.covar.6[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)  
  freud.covar.6[[i]][3,2] <- 0  
}  
freud.covar.6
```

```
# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera  
# de las variables de resultado, por lo que:
```

```
for(i in 1:10){
```

```

fried.covar.6[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
fried.covar.6[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
fried.covar.6[[i]][,3] <- c(0,0,1300)

}
fried.covar.6

# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos
# primeras variables de resultado:

for(i in 1:10){
  lee.covar.6[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.6[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.6[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar.6

# 7. Realización de los metanálisis.
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario
# primero agrupar las matrices de manera que tengamos las
# cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.
# Para ello vamos a construir las siguientes
# listas:

matrices.meta1.6 <- list(ak.covar.6[[1]],freud.covar.6[[1]],
fried.covar.6[[1]],lee.covar.6[[1]])
matrices.meta2.6 <- list(ak.covar.6[[2]],freud.covar.6[[2]],
fried.covar.6[[2]],lee.covar.6[[2]])
matrices.meta3.6 <- list(ak.covar.6[[3]],freud.covar.6[[3]],
fried.covar.6[[3]],lee.covar.6[[3]])
matrices.meta4.6 <- list(ak.covar.6[[4]],freud.covar.6[[4]],
fried.covar.6[[4]], lee.covar.6[[4]])
matrices.meta5.6 <- list(ak.covar.6[[5]],freud.covar.6[[5]],
fried.covar.6[[5]],lee.covar.6[[5]])
matrices.meta6.6 <- list(ak.covar.6[[6]],freud.covar.6[[6]],
fried.covar.6[[6]],lee.covar.6[[6]])
matrices.meta7.6 <- list(ak.covar.6[[7]],freud.covar.6[[7]],
fried.covar.6[[7]],lee.covar.6[[7]])

```

```
matrices.meta8.6 <- list(ak.covar.6[[8]],freud.covar.6[[8]],
  fried.covar.6[[8]],lee.covar.6[[8]])
matrices.meta9.6 <- list(ak.covar.6[[9]],freud.covar.6[[9]],
  fried.covar.6[[9]],lee.covar.6[[9]])
matrices.meta10.6 <- list(ak.covar.6[[10]],freud.covar.6[[10]],
  fried.covar.6[[10]],lee.covar.6[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los
# coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos
# a realizar los 10 metanálisis y almacenar por separado los
# coeficientes y su variabilidad en cada iteración.

library(mvmeta)
mmeta1.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.6,method="mm")
mmeta1.6.coefs <- mmeta1.6$coefficients
mmeta2.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.6,method="mm")
mmeta2.6.coefs <- mmeta2.6$coefficients
mmeta3.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.6,method="mm")
mmeta3.6.coefs <- mmeta3.6$coefficients
mmeta4.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.6,method="mm")
mmeta4.6.coefs <- mmeta4.6$coefficients
mmeta5.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.6,method="mm")
mmeta5.6.coefs <- mmeta5.6$coefficients
mmeta6.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.6,method="mm")
mmeta6.6.coefs <- mmeta6.6$coefficients
mmeta7.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.6,method="mm")
mmeta7.6.coefs <- mmeta7.6$coefficients
mmeta8.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.6,method="mm")
mmeta8.6.coefs <- mmeta8.6$coefficients
mmeta9.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.6,method="mm")
mmeta9.6.coefs <- mmeta9.6$coefficients
mmeta10.6 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.6,method="mm")
mmeta10.6.coefs <- mmeta10.6$coefficients

# coeficientes agrupados
coeffs.6 <- rbind(mmeta1.6.coefs,mmeta2.6.coefs,mmeta3.6.coefs,
  mmeta4.6.coefs,mmeta5.6.coefs,mmeta6.6.coefs,
  mmeta7.6.coefs,mmeta8.6.coefs,mmeta9.6.coefs,
  mmeta10.6.coefs)
```

```
rownames(coeffs.6) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
"meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
```

```
coeffs.6
```

```
# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:
```

```
var.1.6 <- diag(vcov(mmeta1.6))
names(var.1.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.6 <- diag(vcov(mmeta2.6))
names(var.2.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.6 <- diag(vcov(mmeta3.6))
names(var.3.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.6 <- diag(vcov(mmeta4.6))
names(var.4.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.6 <- diag(vcov(mmeta5.6))
names(var.5.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.6 <- diag(vcov(mmeta6.6))
names(var.6.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.6 <- diag(vcov(mmeta7.6))
names(var.7.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.6 <- diag(vcov(mmeta8.6))
names(var.8.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.6 <- diag(vcov(mmeta9.6))
names(var.9.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.6 <- diag(vcov(mmeta10.6))
names(var.10.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6 <- rbind(var.1.6,var.2.6,var.3.6,var.4.6,var.5.6,var.6.6,
var.7.6,var.8.6,var.9.6,var.10.6)
var.6
```

```
# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
```

```
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada
```

```
# variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente
```

```
# fórmula:
```

```
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

```

```
# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De
```

```
# acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos
```

```
# combinados son:
```

```
coeffs.est.6 <- c(mean(coeffs.6[,1]),mean(coeffs.6[,2]),mean(coeffs.6[,3]))
```

```

outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.6)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos que
# aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer
# referencia a la variabilidad intra-imputación:
# 
$$V_{W} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_{i}^2$$

# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
# 
$$V_{B} = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_{i} - \underline{Q})^2$$


# Los resultados de la primera fórmula son:

U.6 <- c(mean(var.6[,1]),mean(var.6[,2]),mean(var.6[,3]))
names(U.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.6

# Los resultados de la segunda son:

B.6 <- c(var(coeffs.6[,1]),var(coeffs.6[,2]),var(coeffs.6[,3]))
names(B.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.6

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la
# siguiente fórmula: 
$$V_{T} = V_{W} + (1 + \frac{1}{10}) V_{B}$$


# Obteniendo una variabilidad para cada estimador de:

E.6 <- U.6 + (1+(1/10))*B.6
names(E.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.6

# Por último falta construir los intervalos de confianza de los
# estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar
# una distribución t de Student con grados de libertad determinados
# por:
# 
$$df = (10-1) \left( 1 + \frac{10V_{W}}{(10+1)V_{B}} \right)^2$$


# Los grados de libertad serán:

```

```

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.6[i])/(11*B.6[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95\% son:

ci.inf.6 <- coeffs.est.6-1.96*sqrt(E.6)
ci.sup.6 <- coeffs.est.6+1.96*sqrt(E.6)

# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95\% para cada
# variable de resultado.

output.6 <- cbind(coeffs.est.6,E.6,ci.inf.6,ci.sup.6)
colnames(output.6) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
                        "CI inf 95%","CI sup 95%")

output.6

# MÉTODO 7: Iman (1982). B

matrices.corr7 <- transformar.matrices.iman2.B(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr7,det)
table(lapply(matrices.corr7,det)>0)
matrices.corr7

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Akhondzadeh (2008) son:

ak.covar.7 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.7[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr7[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.7

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Freudenreich (2005) son:

```

```
freud.covar.7 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.7[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr7[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
freud.covar.7

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Friedman (2002) son:

fried.covar.7 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.7[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr7[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.7

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Lee (2006) son:

lee.covar.7 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.7[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr7[[i]],
    S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.7

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

for(i in 1:10){
  freud.covar.7[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.7[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.7[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar.7
```

```
# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la
# primera de las variables de resultado, por lo que:
```

```
for(i in 1:10){
  fried.covar.7[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.7[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.7[[i]][,3] <- c(0,0,1300)
}
fried.covar.7
```

```
# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos
# primeras variables de resultado y en consecuencia:
```

```
for(i in 1:10){
  lee.covar.7[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.7[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.7[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar.7
```

```
# 7. Realización de los metanálisis.
```

```
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario
# primero agrupar las matrices de manera que tengamos las
# cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.
# Para ello vamos a construir las siguientes listas:
```

```
matrices.meta1.7 <- list(ak.covar.7[[1]],freud.covar.7[[1]],
fried.covar.7[[1]],lee.covar.7[[1]])
matrices.meta2.7 <- list(ak.covar.7[[2]],freud.covar.7[[2]],
fried.covar.7[[2]],lee.covar.7[[2]])
matrices.meta3.7 <- list(ak.covar.7[[3]],freud.covar.7[[3]],
fried.covar.7[[3]],lee.covar.7[[3]])
matrices.meta4.7 <- list(ak.covar.7[[4]],freud.covar.7[[4]],
fried.covar.7[[4]],lee.covar.7[[4]])
matrices.meta5.7 <- list(ak.covar.7[[5]],freud.covar.7[[5]],
```

```
fried.covar.7[[5]],lee.covar.7[[5]])
matrices.meta6.7 <- list(ak.covar.7[[6]],freud.covar.7[[6]],
fried.covar.7[[6]],lee.covar.7[[6]])
matrices.meta7.7 <- list(ak.covar.7[[7]],freud.covar.7[[7]],
fried.covar.7[[7]],lee.covar.7[[7]])
matrices.meta8.7 <- list(ak.covar.7[[8]],freud.covar.7[[8]],
fried.covar.7[[8]],lee.covar.7[[8]])
matrices.meta9.7 <- list(ak.covar.7[[9]],freud.covar.7[[9]],
fried.covar.7[[9]],lee.covar.7[[9]])
matrices.meta10.7 <- list(ak.covar.7[[10]],freud.covar.7[[10]],
fried.covar.7[[10]],lee.covar.7[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los
# coeficientes y los errores estándar. A continuación
# vamos a realizar los 10 metanálisis y almacenar por
# separado los coeficientes y su variabilidad en cada
# iteración.

library(mvmeta)
mmeta1.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.7,method="mm")
mmeta1.7.coefs <- mmeta1.7$coefficients
mmeta2.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.7,method="mm")
mmeta2.7.coefs <- mmeta2.7$coefficients
mmeta3.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.7,method="mm")
mmeta3.7.coefs <- mmeta3.7$coefficients
mmeta4.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.7,method="mm")
mmeta4.7.coefs <- mmeta4.7$coefficients
mmeta5.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.7,method="mm")
mmeta5.7.coefs <- mmeta5.7$coefficients
mmeta6.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.7,method="mm")
mmeta6.7.coefs <- mmeta6.7$coefficients
mmeta7.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.7,method="mm")
mmeta7.7.coefs <- mmeta7.7$coefficients
mmeta8.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.7,method="mm")
mmeta8.7.coefs <- mmeta8.7$coefficients
mmeta9.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.7,method="mm")
mmeta9.7.coefs <- mmeta9.7$coefficients
mmeta10.7 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.7,method="mm")
mmeta10.7.coefs <- mmeta10.7$coefficients

# coeficientes agrupados
```

```

coeffs.7 <- rbind(mmeta1.7.coefs,mmeta2.7.coefs,mmeta3.7.coefs,
  mmeta4.7.coefs, mmeta5.7.coefs,mmeta6.7.coefs,
  mmeta7.7.coefs,mmeta8.7.coefs,mmeta9.7.coefs,
  mmeta10.7.coefs)
rownames(coeffs.7) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
  "meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs.7

```

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```

var.1.7 <- diag(vcov(mmeta1.7))
names(var.1.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.7 <- diag(vcov(mmeta2.7))
names(var.2.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.7 <- diag(vcov(mmeta3.7))
names(var.3.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.7 <- diag(vcov(mmeta4.7))
names(var.4.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.7 <- diag(vcov(mmeta5.7))
names(var.5.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.7 <- diag(vcov(mmeta6.7))
names(var.6.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.7 <- diag(vcov(mmeta7.7))
names(var.7.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.7 <- diag(vcov(mmeta8.7))
names(var.8.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.7 <- diag(vcov(mmeta9.7))
names(var.9.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.7 <- diag(vcov(mmeta10.7))
names(var.10.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7 <- rbind(var.1.7,var.2.7,var.3.7,var.4.7,var.5.7,var.6.7,
  var.7.7, var.8.7,var.9.7,var.10.7)
var.7

```

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada  
#variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:  
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_{i}$$
  
# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo  
# con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados

```

# son:

coeffs.est.7 <- c(mean(coeffs.7[,1]),mean(coeffs.7[,2]),mean(coeffs.7[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.7)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos
# que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas
# hacer referencia a la variabilidad intra-imputación:
#  $V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$ 
# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
#  $V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \underline{Q})^2$ 

# Los resultados de la primera fórmula son:

U.7 <- c(mean(var.7[,1]),mean(var.7[,2]),mean(var.7[,3]))
names(U.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.7

# Los resultados de la segunda son:

B.7 <- c(var(coeffs.7[,1]),var(coeffs.7[,2]),var(coeffs.7[,3]))
names(B.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.7

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante
# la siguiente fórmula:  $V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$ 

# Obteniendo una variabilidad para cada estimador de:

E.7 <- U.7 + (1+(1/10))*B.7
names(E.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.7

# Por último falta construir los intervalos de confianza de
# los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos
# que utilizar una distribución t de Student con grados de
# libertad determinados por:
#  $df = (10-1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10+1)V_B} \right)^2$ 

```

```
# Los grados de libertad serán:

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.7[i])/(11*B.7[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95\% son:

ci.inf.7 <- coeffs.est.7-1.96*sqrt(E.7)
ci.sup.7 <- coeffs.est.7+1.96*sqrt(E.7)

# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad e intervalos de confianza al 95\% para cada
# variable de resultado.

output.7 <- cbind(coeffs.est.7,E.7,ci.inf.7,ci.sup.7)
colnames(output.7) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
"CI inf 95%","CI sup 95%")
output.7

# MÉTODO 8: Iman (1982). C

matrices.corr8 <- transformar.matrices.iman2.C(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr8,det)
table(lapply(matrices.corr8,det)>0)
matrices.corr8

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Akhondzadeh (2008) son:

ak.covar.8 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.8[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr8[[i]],
  S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.8

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
```

```
# de Freudenreich (2005) son:

freud.covar.8 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.8[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr8[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
freud.covar.8

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio de
# Friedman (2002) son:

fried.covar.8 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.8[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr8[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.8

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Lee (2006) son:

lee.covar.8 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.8[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr8[[i]],
    S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.8

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

for(i in 1:10){
  freud.covar.8[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.8[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.8[[i]][3,2] <- 0
}
```

```
freud.covar.8

# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera de las
# variables de resultado, por lo que:

for(i in 1:10){
  fried.covar.8[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.8[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.8[[i]][,3] <- c(0,0,1300)
}
fried.covar.8

# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos primeras
# variables de resultado y en consecuencia:

for(i in 1:10){
  lee.covar.8[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.8[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.8[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar.8

# 7. Realización de los metanálisis.
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario
# primero agrupar las matrices de manera que tengamos las
# cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.
# Para ello vamos a construir las siguientes listas:

matrices.meta1.8 <- list(ak.covar.8[[1]],freud.covar.8[[1]],
fried.covar.8[[1]],lee.covar.8[[1]])
matrices.meta2.8 <- list(ak.covar.8[[2]],freud.covar.8[[2]],
fried.covar.8[[2]],lee.covar.8[[2]])
matrices.meta3.8 <- list(ak.covar.8[[3]],freud.covar.8[[3]],
fried.covar.8[[3]],lee.covar.8[[3]])
matrices.meta4.8 <- list(ak.covar.8[[4]],freud.covar.8[[4]],
fried.covar.8[[4]],lee.covar.8[[4]])
```

```
matrices.meta5.8 <- list(ak.covar.8[[5]],freud.covar.8[[5]],
fried.covar.8[[5]],lee.covar.8[[5]])
matrices.meta6.8 <- list(ak.covar.8[[6]],freud.covar.8[[6]],
fried.covar.8[[6]],lee.covar.8[[6]])
matrices.meta7.8 <- list(ak.covar.8[[7]],freud.covar.8[[7]],
fried.covar.8[[7]],lee.covar.8[[7]])
matrices.meta8.8 <- list(ak.covar.8[[8]],freud.covar.8[[8]],
fried.covar.8[[8]],lee.covar.8[[8]])
matrices.meta9.8 <- list(ak.covar.8[[9]],freud.covar.8[[9]],
fried.covar.8[[9]],lee.covar.8[[9]])
matrices.meta10.8 <- list(ak.covar.8[[10]],freud.covar.8[[10]],
fried.covar.8[[10]], lee.covar.8[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes
# y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10
# metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su
# variabilidad en cada iteración.

library(mvmeta)
mmeta1.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.8,method="mm")
mmeta1.8.coefs <- mmeta1.8$coefficients
mmeta2.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.8,method="mm")
mmeta2.8.coefs <- mmeta2.8$coefficients
mmeta3.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.8,method="mm")
mmeta3.8.coefs <- mmeta3.8$coefficients
mmeta4.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.8,method="mm")
mmeta4.8.coefs <- mmeta4.8$coefficients
mmeta5.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.8,method="mm")
mmeta5.8.coefs <- mmeta5.8$coefficients
mmeta6.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.8,method="mm")
mmeta6.8.coefs <- mmeta6.8$coefficients
mmeta7.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.8,method="mm")
mmeta7.8.coefs <- mmeta7.8$coefficients
mmeta8.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.8,method="mm")
mmeta8.8.coefs <- mmeta8.8$coefficients
mmeta9.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.8,method="mm")
mmeta9.8.coefs <- mmeta9.8$coefficients
mmeta10.8 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.8,method="mm")
mmeta10.8.coefs <- mmeta10.8$coefficients

# coeficientes agrupados
```

```

coeffs.8 <- rbind(mmeta1.8.coefs,mmeta2.8.coefs,mmeta3.8.coefs,
                 mmeta4.8.coefs,mmeta5.8.coefs,mmeta6.8.coefs,
                 mmeta7.8.coefs,mmeta8.8.coefs, mmeta9.8.coefs,
                 mmeta10.8.coefs)
rownames(coeffs.8) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
                       "meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs.8

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:
var.1.8 <- diag(vcov(mmeta1.8))
names(var.1.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.8 <- diag(vcov(mmeta2.8))
names(var.2.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.8 <- diag(vcov(mmeta3.8))
names(var.3.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.8 <- diag(vcov(mmeta4.8))
names(var.4.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.8 <- diag(vcov(mmeta5.8))
names(var.5.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.8 <- diag(vcov(mmeta6.8))
names(var.6.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.8 <- diag(vcov(mmeta7.8))
names(var.7.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.8 <- diag(vcov(mmeta8.8))
names(var.8.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.8 <- diag(vcov(mmeta9.8))
names(var.9.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.8 <- diag(vcov(mmeta10.8))
names(var.10.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8 <- rbind(var.1.8,var.2.8,var.3.8,var.4.8,var.5.8,var.6.8,
              var.7.8, var.8.8,var.9.8,var.10.8)
var.8

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para cada
# variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente
# fórmula:
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_{i}$$

# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo

```

```

# con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

coeffs.est.8 <- c(mean(coeffs.8[,1]),mean(coeffs.8[,2]),mean(coeffs.8[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.8)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos que
# aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer
# referencia a la variabilidad intra-imputación:
#  $V_{W} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_{i}^2$ 
# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
#  $V_{B} = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_{i} - \underline{Q})^2$ 

# Los resultados de la primera fórmula son:

U.8 <- c(mean(var.8[,1]),mean(var.8[,2]),mean(var.8[,3]))
names(U.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.8

# Los resultados de la segunda son:

B.8 <- c(var(coeffs.8[,1]),var(coeffs.8[,2]),var(coeffs.8[,3]))
names(B.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.8

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante
# la siguiente fórmula:  $V_{T} = V_{W} + (1 + \frac{1}{10})V_{B}$ 

# Obteniendo una variabilidad para cada estimador de:

E.8 <- U.8 + (1+(1/10))*B.8
names(E.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.8

# Por último falta construir los intervalos de confianza de
# los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que
# utilizar una distribución t de Student con grados de libertad
# determinados por:
#  $df = (10-1) \left( 1 + \frac{10V_{W}}{(10+1)V_{B}} \right)^2$ 

# Los grados de libertad serán:

```

```

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.8[i])/(11*B.8[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95\% son:

ci.inf.8 <- coeffs.est.8-1.96*sqrt(E.8)
ci.sup.8 <- coeffs.est.8+1.96*sqrt(E.8)

# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad intervalos de confianza al 95\% para cada variable
# de resultado.

output.8 <- cbind(coeffs.est.8,E.8,ci.inf.8,ci.sup.8)
colnames(output.8) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
                        "CI inf 95%","CI sup 95%")

output.8

# MÉTODO 9: Iman (1982). D

matrices.corr9 <- transformar.matrices.iman2.D(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr9,det)
table(lapply(matrices.corr9,det)>0)
matrices.corr9

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Akhondzadeh (2008) son:

ak.covar.9 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  ak.covar.9[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr9[[i]],
    S.matrix.list)[[1]]
}
ak.covar.9

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Freudenreich (2005) son:

```

```
freud.covar.9 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  freud.covar.9[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr9[[i]],
    S.matrix.list)[[2]]
}
freud.covar.9

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Friedman (2002) son:

fried.covar.9 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  fried.covar.9[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr9[[i]],
    S.matrix.list)[[3]]
}
fried.covar.9

# Las 10 matrices de varianzas-covarianzas para el estudio
# de Lee (2006) son:

lee.covar.9 <- vector(mode = "list",length = 10)
for(i in 1:10){
  lee.covar.9[[i]] <- matrices.varcovar(matrices.corr9[[i]],
    S.matrix.list)[[4]]
}
lee.covar.9

# 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de
# varianzas-covarianzas.

for(i in 1:10){
  freud.covar.9[[i]][1,2] <- 0
  freud.covar.9[[i]][2,] <- c(0,1.700000e+03,0)
  freud.covar.9[[i]][3,2] <- 0
}
freud.covar.9
```

```
# El estudio de Friedman (2002), únicamente recoge la primera de
# las variables de resultado, por lo que:
```

```
for(i in 1:10){
  fried.covar.9[[i]][,1] <- c(0.18,0,0)
  fried.covar.9[[i]][,2] <- c(0,1700.00,0)
  fried.covar.9[[i]][,3] <- c(0,0,1300)
}
fried.covar.9
```

```
# Finalmente el estudio de Lee (2006) recoge las dos primeras
# variables de resultado y en consecuencia:
```

```
for(i in 1:10){
  lee.covar.9[[i]][1,3] <- 0
  lee.covar.9[[i]][2,3] <- 0
  lee.covar.9[[i]][3,] <- c(0,0,1.300000e+03)
}
lee.covar.9
```

```
# 7. Realización de los metanálisis.
```

```
# Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario
# primero agrupar las matrices de manera que tengamos las
# cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.
# Para ello vamos a construir las siguientes listas:
```

```
matrices.meta1.9 <- list(ak.covar.9[[1]],freud.covar.9[[1]],
fried.covar.9[[1]],lee.covar.9[[1]])
matrices.meta2.9 <- list(ak.covar.9[[2]],freud.covar.9[[2]],
fried.covar.9[[2]],lee.covar.9[[2]])
matrices.meta3.9 <- list(ak.covar.9[[3]],freud.covar.9[[3]],
fried.covar.9[[3]],lee.covar.9[[3]])
matrices.meta4.9 <- list(ak.covar.9[[4]],freud.covar.9[[4]],
fried.covar.9[[4]],lee.covar.9[[4]])
matrices.meta5.9 <- list(ak.covar.9[[5]],freud.covar.9[[5]],
```

```
fried.covar.9[[5]],lee.covar.9[[5]])
matrices.meta6.9 <- list(ak.covar.9[[6]],freud.covar.9[[6]],
fried.covar.9[[6]],lee.covar.9[[6]])
matrices.meta7.9 <- list(ak.covar.9[[7]],freud.covar.9[[7]],
fried.covar.9[[7]],lee.covar.9[[7]])
matrices.meta8.9 <- list(ak.covar.9[[8]],freud.covar.9[[8]],
fried.covar.9[[8]],lee.covar.9[[8]])
matrices.meta9.9 <- list(ak.covar.9[[9]],freud.covar.9[[9]],
fried.covar.9[[9]],lee.covar.9[[9]])
matrices.meta10.9 <- list(ak.covar.9[[10]],freud.covar.9[[10]],
fried.covar.9[[10]],lee.covar.9[[10]])

# Los resultados del metanálisis que interesan son los
# coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos
# a realizar los 10 metanálisis y almacenar por separado los
# coeficientes y su variabilidad en cada iteración.

library(mvmeta)
mmeta1.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta1.9,method="mm")
mmeta1.9.coefs <- mmeta1.9$coefficients
mmeta2.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta2.9,method="mm")
mmeta2.9.coefs <- mmeta2.9$coefficients
mmeta3.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta3.9,method="mm")
mmeta3.9.coefs <- mmeta3.9$coefficients
mmeta4.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta4.9,method="mm")
mmeta4.9.coefs <- mmeta4.9$coefficients
mmeta5.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta5.9,method="mm")
mmeta5.9.coefs <- mmeta5.9$coefficients
mmeta6.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta6.9,method="mm")
mmeta6.9.coefs <- mmeta6.9$coefficients
mmeta7.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta7.9,method="mm")
mmeta7.9.coefs <- mmeta7.9$coefficients
mmeta8.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta8.9,method="mm")
mmeta8.9.coefs <- mmeta8.9$coefficients
mmeta9.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta9.9,method="mm")
mmeta9.9.coefs <- mmeta9.9$coefficients
mmeta10.9 <- mvmeta(datos.meta~1,matrices.meta10.9,method="mm")
mmeta10.9.coefs <- mmeta10.9$coefficients

# coeficientes agrupados
coefs.9 <- rbind(mmeta1.9.coefs,mmeta2.9.coefs,mmeta3.9.coefs,
```

```

  mmeta4.9.coefs, mmeta5.9.coefs,mmeta6.9.coefs,
  mmeta7.9.coefs,mmeta8.9.coefs,mmeta9.9.coefs,
  mmeta10.9.coefs)
rownames(coeffs.9) <- c("meta1","meta2","meta3","meta4","meta5",
"meta6","meta7","meta8","meta9","meta10")
coeffs.9

# La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

var.1.9 <- diag(vcov(mmeta1.9))
names(var.1.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.2.9 <- diag(vcov(mmeta2.9))
names(var.2.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.3.9 <- diag(vcov(mmeta3.9))
names(var.3.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.4.9 <- diag(vcov(mmeta4.9))
names(var.4.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.5.9 <- diag(vcov(mmeta5.9))
names(var.5.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.6.9 <- diag(vcov(mmeta6.9))
names(var.6.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.7.9 <- diag(vcov(mmeta7.9))
names(var.7.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.8.9 <- diag(vcov(mmeta8.9))
names(var.8.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9.9 <- diag(vcov(mmeta9.9))
names(var.9.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.10.9 <- diag(vcov(mmeta10.9))
names(var.10.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
var.9 <- rbind(var.1.9,var.2.9,var.3.9,var.4.9,var.5.9,var.6.9,
  var.7.9,var.8.9,var.9.9,var.10.9)
var.9

# 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.
# Para conocer el estimador del efecto combinado para
# cada variable de resultado tenemos que aplicar la
# siguiente fórmula:
# 
$$\underline{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_{-i}$$

# Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De
# acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores

```

```

# conjuntos combinados son:

coeffs.est.9 <- c(mean(coeffs.9[,1]),mean(coeffs.9[,2]),mean(coeffs.9[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.9)

# Para conocer la variabilidad de estos estimadores tenemos que
# aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer
# referencia a la variabilidad intra-imputación:
#  $V_{W} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_{i}^2$ 
# La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:
#  $V_{B} = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_{i} - \underline{Q})^2$ 

# Los resultados de la primera fórmula son:

U.9 <- c(mean(var.9[,1]),mean(var.9[,2]),mean(var.9[,3]))
names(U.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.9

# Los resultados de la segunda son:

B.9 <- c(var(coeffs.9[,1]),var(coeffs.9[,2]),var(coeffs.9[,3]))
names(B.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.9

# La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la
# siguiente fórmula:  $V_{T} = V_{W} + (1 + \frac{1}{10})V_{B}$ 

# Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

E.9 <- U.9 + (1+(1/10))*B.9
names(E.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.9

# Por último falta construir los intervalos de confianza de los
# estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar
# una distribución t de Student con grados de libertad determinados
# por:
#  $df = (10-1) \left( 1 + \frac{10V_{W}}{(10+1)V_{B}} \right)^2$ 

```

```
# Los grados de libertad serán:

for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.9[i])/(11*B.9[i])))^2)
}

# Los intervalos de confianza al 95\% son:

ci.inf.9 <- coeffs.est.9-1.96*sqrt(E.9)
ci.sup.9 <- coeffs.est.9+1.96*sqrt(E.9)

# 9. Resultado final
# A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores,
# variabilidad estándar e intervalos de confianza al 95\% para
# cada variable de resultado.

output.9 <- cbind(coeffs.est.9,E.9,ci.inf.9,ci.sup.9)
colnames(output.9) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI",
                        "CI inf 95%","CI sup 95%")

output.9

# MÉTODO 10: Iman (1982) E.

matrices.corr10 <- transformar.matrices.iman2.E(matrices.pos,epsilon=0.01)
lapply(matrices.corr10,det)
table(lapply(matrices.corr10,det)>0)
matrices.corr10

# Nuevamente nos encontramos que no todas las matrices
# transformadas tienen determinante positivo, por lo que no
# podremos utilizar este método para realizar el metanálisis.

# MÉTODO 11: Highman.

library(lmf)
matrices.corr11 <- lapply(matrices.pos,nearPD)
lapply(matrices.corr11,det)
table(lapply(matrices.corr11,det)>0)

# En este caso, en realidad aunque todas las matrices han
```

```
# sido transformadas satisfactoriamente, por redondeo, el
# programa asume que el determinante para algunas de estas
# matrices es nulo y por lo tanto no podemos utilizar el
# método para realizar el metanálisis.

# 10. Comparación con el metanálisis utilizando la matriz
# de correlaciones externa.
# La matriz de correlaciones entre los tres dominios cognitivos,
# construida a partir de una muestra de datos individuales de
# pacientes ajenos a los incluidos en los cuatro estudios
# seleccionados, pero de características similares es:

library(miscTools)
matriz_correlacion <- symMatrix(c(1,0.665,1,0.3696,0.4353,1),
  nrow=3,byrow=TRUE)
rownames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
colnames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
matriz_correlacion

# Que es la matriz de correlaciones más realista posible, por
# lo que asumiremos este metanálisis como el real. De esta manera,
# compararemos los resultados obtenidos con la técnica de imputación
# múltiple frente a éstos.

# El metanálisis multivariado con la matriz externa es el siguiente:
# **Paso 1:** Datos a utilizar.

# Estimadores del efecto
datos.meta
# Matrices con las desviaciones estándar
S.matrix.list

# **Paso 2:** A partir de las matrices anteriores y la matriz
# de correlación, vamos a generar las 4 matrices de
# varianzas-covarianzas (1 por estudio).

S.matrix.list <- list(ak.S.matrix,fr.S.matrix,fried.S.matrix,
  lee.S.matrix)
```

```

lista.matrices <- matrices.varcovar(matriz_correlacion,
  S.matrix.list)
for (i in 1: 4){
  rownames(lista.matrices[[i]]) <- c("attention","work.memory",
  "exec.funct")
  colnames(lista.matrices[[i]]) <- c("attention","work.memory",
  "exec.funct")
}
lista.matrices

# **Paso 3:** Imputación de los valores faltantes.

library(mvmeta)
input.na <- inputna(datos.meta,lista.matrices)
# Akhondzadeh
ak.input.na <- input.na[1,-c(1:3)]
ak.input.na
lista.matrices[[1]]
# Freudenreich
fr.input.na <- input.na[2,-c(1:3)]
fr.input.na
lista.matrices[[2]]
lista.matrices[[2]][1,] <- c(0.110000,0,0.040656)
lista.matrices[[2]][2,] <- c(0,1.7000e+03,0)
lista.matrices[[2]][3,] <- c(0.040656,0,0.110000)
# Friedman
fried.input.na <- input.na[3,-c(1:3)]
fried.input.na
lista.matrices[[3]]
lista.matrices[[3]][1,] <- c(0.18,0,0)
lista.matrices[[3]][2,] <- c(0,1700.00,0)
lista.matrices[[3]][3,] <- c(0,0,1300.00)
# Lee
lee.input.na <- input.na[4,-c(1:3)]
lee.input.na
lista.matrices[[4]]
lista.matrices[[4]][1,] <- c(0.1600000,0.1096746,0)
lista.matrices[[4]][2,] <- c(0.1096746,0.1700000,0)
lista.matrices[[4]][3,] <- c(0,0,1300.0000000)

```

```
# **Paso 3:** Metanálisis multivariado.

mmeta.original.DL <- mvmeta(datos.meta~1,lista.matrices,method="mm")
summary(mmeta.original.DL)

# **Paso 4:** Comparación entre los estimadores.

# Vamos a calcular la diferencia entre los estimadores
# obtenidos por los diferentes métodos.

# Método 1:
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.1)

# Método 2: Rebonato & Jackel (1999).
# Problemas de definición de las matrices.

# Método 3: Rosseeuw (1993).
abs(mmeta.original.DL1$coefficient-coeffs.est.3)

# Método 4: Metodo shrink no lineal
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.4)

# Método 5: Metodo shrink no lineal B
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.5)

# Método 6: Iman (1982) A.
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.6)

# Método 7: Iman (1982) B.
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.7)

# Método 8: Iman (1982) C.
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.8)

# Método 9: Iman (1982) D.
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.9)

# Método 10: Iman (1982) E.
# Problemas de definición de las matrices.
```

```
# Método 11: Highman.  
# Problemas de definición de las matrices.
```

Nuevamente se ha mostrado el script para la realización de los análisis utilizando como método de estimación la técnica de los momentos y empleando 10 imputaciones. Para poder realizar los análisis con los otros dos métodos de estimación bastaría con sustituir en el comando `mvmeta`, "mm" por "ml" para la máxima verosimilitud y por `reml` para la máxima verosimilitud restringida.

Al igual que en el caso anterior, por extensión y porque la estructura del script es la misma, no se han incluido los de los análisis con 30 y 60 imputaciones. No obstante, se pueden enviar por correo electrónico en caso de que sean requeridos.

## 12.2. Outputs de resultados completos.

En esta sección se incluyen los outputs generados a partir de los archivos en formato markdown incluidos anteriormente. En estos outputs se muestra la totalidad de los resultados obtenidos. En otras palabras, ahora podremos conocer los resultados de los metanálisis al aplicar todas las técnicas y métodos descritos en la tesis. No sólo el que aportó los mejores estimadores.

### 12.2.1. Asumiendo distribuciones normales para los coeficientes de correlación.

# Aplicación de la imputación múltiple al metanálisis multivariado. Utilización de la distribución normal para la estimación de los coeficientes de correlación intra-estudios con 10 imputaciones.

## 1. Planteamiento del problema.

Cuando se quiere hacer un metanálisis multivariante, es necesario conocer además de los tamaños del efecto y desviaciones estándar asociadas a las variables de resultado, los coeficientes de correlación de estas variables.

Al trabajar con datos agrupados sólo se pueden conocer si aparecen explícitamente en las publicaciones de los estudios seleccionados, o si se tiene acceso a los datos de los participantes de esos estudios. Desgraciadamente, ninguna de estas dos situaciones se da en la realidad.

De este modo estamos obligados a estimar de alguna manera los valores de estos coeficientes, que se pueden asumir como valores perdidos MCAR. La técnica que aquí se va a proponer es la utilización de la imputación múltiple y las reglas de Rubin.

El procedimiento es sencillo, primero vamos a establecer una distribución que “controle” cada coeficiente de correlación. En este caso vamos a asumir una distribución normal. Posteriormente extraeremos 10 observaciones de manera aleatoria, y se realizarán 10 metanálisis multivariados, cuyos resultados se combinarán mediante las reglas de Rubin.

## 2. Creación de la base de datos.

La base de datos formada por los estimadores del efecto sus desviaciones estándar es:

```
datos.meta
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## Akhondzadeh 2008      0.08          0.17          -0.15
## Freudenreich 2005   -0.57          0.00          -0.59
## Friedman 2002       0.76          0.00          0.00
## Lee 2006            0.00          0.84          0.00
```

Las matrices con las desviaciones estándar de los estimadores del efecto son:

```
# Estudio de Akhondzadeh (2008)
S.matrix.list[[1]]
```

```
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3605551 0.0000000 0.0000000
## work.memory 0.0000000 0.3605551 0.0000000
## exec.funct 0.0000000 0.0000000 0.3605551
```

```
# Estudio de Freudenreich (2005)
```

```
S.matrix.list[[2]]
```

```
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3316625          0 0.0000000
## work.memory 0.0000000        NA 0.0000000
## exec.funct 0.0000000          0 0.3316625
```

```
# Estudio de Friedman (2002)
```

```
S.matrix.list[[3]]
```

```
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.4242641          0          0
## work.memory 0.0000000        NA          0
## exec.funct 0.0000000          0         NA
```

```
# Estudios de Lee (2006)
```

```
S.matrix.list[[4]]
```

```
##          attention work.memory exec.funct
## attention          0.4 0.0000000          0
## work.memory          0.0 0.4123106          0
## exec.funct          0.0 0.0000000         NA
```

### 3. Selección de los posibles valores de los coeficientes de correlación.

En este caso la distribución seleccionada será una distribución normal truncada en el intervalo [0,1]. Además vamos a asumir que las variables están correladas positivamente y que con mayor probabilidad, el posible coeficiente de correlación se encontrará entre 0.3 y 0.7. Por lo tanto la distribución que vamos a considerar es:

```
library(LearnBayes)
```

```
quantile1=list(p=.1,x=0.3)
```

```
quantile2=list(p=.9,x=0.7)
```

```
normal.select(quantile1,quantile2)
```

```
## $mu
```

```
## [1] 0.5
```

```
##
```

```
## $sigma
```

```
## [1] 0.1560608
```

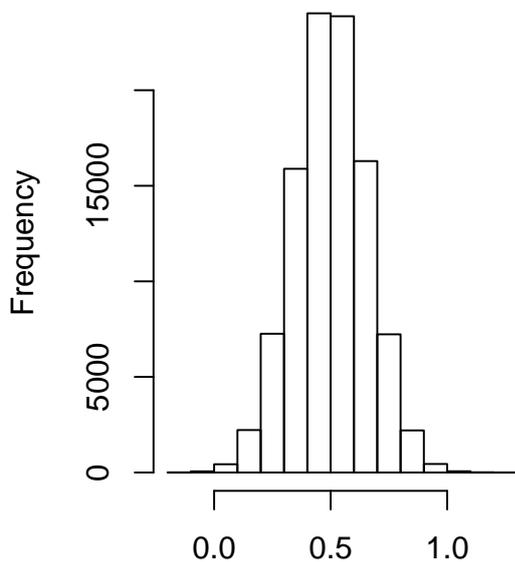
```
m.normal <- rnorm(100000,0.5,0.1560608)
```

```
par(mfcol=c(1,2))
```

```
hist(m.normal,main="Histograma \n N(0.5,0.1560608)",xlab="Valores de la distribución")
```

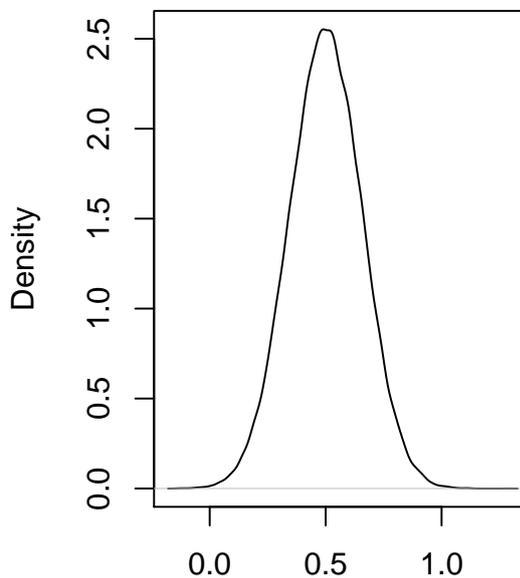
```
plot(density(m.normal),main="Función de densidad \n N(0.5,0.1560608)",  
     xlab="Valores de la distribución")
```

**Histograma**  
N(0.5,0.1560608)



Valores de la distribución

**Función de densidad**  
N(0.5,0.1560608)



Valores de la distribución

```
dev.off()
```

```
## null device
##      1
```

Los 10 valores que vamos a seleccionar como posibles para los tres coeficientes de correlación son:

```
library(truncnorm)
# attention vs. working.memory
set.seed(123456)
coef1 <- rtruncnorm(n=10,a=0,b=1,mean=0.5,sd=0.1560608)
coef1
```

```
## [1] 0.6301131 0.4569198 0.4445981 0.5136534 0.8514888 0.6302265 0.7048166
## [8] 0.8905648 0.6823152 0.4334923
```

```
# attention vs. exec.funct
set.seed(789012)
coef2 <- rtruncnorm(n=10,a=0,b=1,mean=0.5,sd=0.1560608)
coef2
```

```
## [1] 0.6348780 0.5429132 0.4512025 0.5117637 0.4189720 0.4843528 0.4866725
## [8] 0.6297487 0.3573455 0.5988143
```

```
# work.memory vs. exec.funct
set.seed(345678)
coef3 <- rtruncnorm(n=10,a=0,b=1,mean=0.5,sd=0.1560608)
coef3
```

```
## [1] 0.3511959 0.5847781 0.7075713 0.3634393 0.2939833 0.4949898 0.6845556
## [8] 0.3257171 0.2946572 0.6193696
```

## 4. Construcción de las matrices de correlación.

A continuación vamos a agrupar los coeficientes extraídos anteriormente en las 10 posibles matrices de correlación que utilizaremos en el proceso de imputación múltiple.

La siguiente función, toma los valores de los tres vectores que ocupan la misma posición para construir las 10 matrices.

```
source('cor_matrix_3_vars.R')
```

Para terminar de comprobar si efectivamente son matrices de correlación, sólo nos falta calcular sus determinantes. En el caso de que  $\det(\mathbf{C}_i) > 0$ , cumpliría con el único requisito faltante. En caso contrario, tendríamos que aplicar métodos que seleccionarían una matriz muy similar que cumpliera con la condición. Los determinantes de las 10 matrices anteriores son:

```
lapply(matrices.pos,det)
```

```
## [[1]]
## [1] 0.3575372
##
## [[2]]
## [1] 0.4446334
##
## [[3]]
## [1] 0.3819747
##
## [[4]]
## [1] 0.533244
##
## [[5]]
## [1] 0.2227601
##
## [[6]]
## [1] 0.4253952
##
## [[7]]
## [1] 0.2673925
##
## [[8]]
## [1] 0.06956443
##
## [[9]]
## [1] 0.4636153
```

```
##  
## [[10]]  
## [1] 0.3914408
```

```
table(lapply(matrices.pos,det)>0)
```

```
##  
## TRUE  
## 10
```

En efecto, cumplen con la condición y por tanto son verdaderamente matrices de correlación. En consecuencia, no será necesario aplicar los métodos de transformación mencionados anteriormente.

## 5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada estudio.

La librería de R que vamos a utilizar para realizar los metanálisis multivariados será **mvmeta** concretamente, con el comando de igual nombre. Esta función permite introducir una matriz de varianzas-covarianzas por estudio, por lo que utilizando la descomposición  $\Sigma = \mathbf{SCS}$  vamos a construir.

Por otro lado, la técnica de imputación múltiple incluye que analicemos cada uno de los 10 conjuntos de datos que vamos a tener (son 10 posibles de matrices de correlación), para después combinar mediante Rubin los estimadores y los errores estándar de los 10 análisis y construir uno único.

Siguiendo esta idea vamos a tener 10 conjuntos de 4 matrices de varianzas covarianzas. Uno por cada metanálisis.

La función que emplearemos para construir estas matrices es:

```
source('matriz_varianzas_covarianzas.R')
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

Debido a que no todos los estudios recogen todas mismas variables de resultado. En las matrices calculadas anteriormente, aparecen valores perdidos. Para realizar el metanálisis es necesario asignarles un valor, por lo que lo mejor es asociarles uno que no influya para nada en el metanálisis.

Esta técnica pondera por la inversa de la varianza, por lo que asignando valores muy grandes, su inverso será muy pequeño y no influirá en el análisis. Para realizar esto se utilizará la función **inputna** del paquete **mvmeta**. Por supuesto el estimador del efecto para las variables no recogidas por los estudios será 0, es decir, el valor de no efecto.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis. Para ello vamos a construir las siguientes listas:

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 10 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```

coeffs

##          attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.01892475      0.4474494      -0.2597997
## meta2  0.02302967      0.4040438      -0.2016737
## meta3  0.02452984      0.3786187      -0.1734918
## meta4  0.02240738      0.4395367      -0.2547306
## meta5  0.01709400      0.4613036      -0.2926052
## meta6  0.02028252      0.4273436      -0.2338870
## meta7  0.01857955      0.4035169      -0.1850850
## meta8  0.01624543      0.4708097      -0.2988922
## meta9  0.02020937      0.4496034      -0.2844277
## meta10 0.02273157      0.3958169      -0.1886806

```

Las varianzas para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```

var

##          attention working.memory exec.functioning
## var.1  0.07540667      0.06671774      0.05315794
## var.2  0.07757352      0.06486627      0.05466021
## var.3  0.07904438      0.06116694      0.05648750
## var.4  0.07678505      0.06820855      0.05598316
## var.5  0.07596318      0.07408013      0.05757519
## var.6  0.07753499      0.06460552      0.05669462
## var.7  0.07879482      0.05934096      0.05744183
## var.8  0.07336510      0.08943173      0.05411525
## var.9  0.07754529      0.06491153      0.05936298
## var.10 0.07723809      0.06388147      0.05299965

```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```

coeffs.est <- c(mean(coeffs[,1]),mean(coeffs[,2]),mean(coeffs[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est)

```

```

##          [,1]          [,2]          [,3]
## outcome  "attention"    "working.memory"    "exec.functioning"
## coeffs.est "0.0204034079492544" "0.427804273823455" "-0.23732733070618"

```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U <- c(mean(var[,1]),mean(var[,2]),mean(var[,3]))
names(U) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U
```

```
##          attention    working.memory  exec.functioning
##    0.07692511      0.06772108      0.05584783
```

Los resultados de la segunda son:

```
B <- c(var(coeffs[,1]),var(coeffs[,2]),var(coeffs[,3]))
names(B) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B
```

```
##          attention    working.memory  exec.functioning
##    7.463005e-06      9.519463e-04      2.258441e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E <- U + (1+(1/10))*B
names(E) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E
```

```
##          attention    working.memory  exec.functioning
##    0.07693332      0.06876822      0.05833212
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
  print(9*(1+((10*U[i])/(11*B[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 790421349
## working.memory
##      38815.73
## exec.functioning
##      4961.982
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output <- cbind(coeffs.est,E,ci.inf,ci.sup)
colnames(output) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output
```

```
##           Estimador conjunto Variabilidad MI  CI inf 95% CI sup 95%
## attention           0.02040341    0.07693332 -0.52323898  0.5640458
## working.memory       0.42780427    0.06876822 -0.08618017  0.9417887
## exec.functioning     -0.23732733    0.05833212 -0.71070737  0.2360527
```

## 10. Comparación con el metanálisis utilizando la matriz de correlaciones externa.

La matriz de correlaciones entre los tres dominios cognitivos, construida a partir de una muestra de datos individuales de pacientes ajenos a los incluidos en los cuatro estudios seleccionados, pero de características similares es:

```
library(miscTools)
matriz_correlacion <- symMatrix(c(1,0.665,1,0.3696,0.4353,1),nrow=3,byrow=TRUE)
rownames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
colnames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
matriz_correlacion
```

```
##           attention work.memory exec.funct
## attention       1.0000    0.6650    0.3696
## work.memory     0.6650    1.0000    0.4353
## exec.funct      0.3696    0.4353    1.0000
```

Que es la matriz de correlaciones más realista posible, por lo que asumiremos este metanálisis como el real. De esta manera, compararemos los resultados obtenidos con la técnica de imputación múltiple frente a éstos.

El metanálisis multivariado con la matriz externa es el siguiente: **Paso 1:** Datos a utilizar.

### # Estimadores del efecto

```
datos.meta
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## Akhondzadeh 2008      0.08           0.17           -0.15
## Freudenreich 2005    -0.57           0.00           -0.59
## Friedman 2002       0.76           0.00           0.00
## Lee 2006            0.00           0.84           0.00
```

### # Matrices con las desviaciones estándar

```
S.matrix.list
```

```
## [[1]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3605551 0.0000000 0.0000000
## work.memory 0.0000000 0.3605551 0.0000000
## exec.funct 0.0000000 0.0000000 0.3605551
##
## [[2]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3316625          0 0.0000000
## work.memory 0.0000000          NA 0.0000000
## exec.funct 0.0000000          0 0.3316625
##
## [[3]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.4242641          0          0
## work.memory 0.0000000          NA          0
## exec.funct 0.0000000          0          NA
##
## [[4]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention      0.4 0.0000000          0
## work.memory      0.0 0.4123106          0
## exec.funct      0.0 0.0000000          NA
```

**Paso 2:** A partir de las matrices anteriores y la matriz de correlación, vamos a generar las 4 matrices de varianzas-covarianzas (1 por estudio).

**Paso 3:** Imputación de los valores faltantes.

**Paso 4:** Metanálisis multivariado.

```
mmeta.original.DL <- mvmeta(datos.meta~1,lista.matrices,method="mm")
summary(mmeta.original.DL)
```

```
## Call: mvmeta(formula = datos.meta ~ 1, S = lista.matrices, method = "mm")
##
## Multivariate random-effects meta-analysis
## Dimension: 3
## Estimation method: Method of moments
##
## Fixed-effects coefficients
```

```

##           Estimate Std. Error      z Pr(>|z|) 95%ci.lb
## attention      0.0207    0.2800  0.0740  0.9410 -0.5280
## working.memory  0.4342    0.2532  1.7149  0.0864 -0.0621
## exec.functioning -0.2511    0.2443 -1.0277  0.3041 -0.7298
##           95%ci.ub
## attention      0.5695
## working.memory  0.9305 .
## exec.functioning 0.2277
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Between-study random-effects (co)variance components
## Structure: General positive-definite
##           Std. Dev      Corr
## attention      0.4136 attention working.memory
## working.memory 0.0156      1
## exec.functioning 0.1270      1      1
## (Note: Truncated estimate - 2 negative eigenvalues set to 0)
##
## Multivariate Cochran Q-test for heterogeneity:
## Q = 9.7916 (df = 9), p-value = 0.3676
## I-square statistic = 8.1%
##
## 4 studies, 12 observations, 3 fixed and 1 random-effects parameters

```

**Paso 4:** Comparación entre los estimadores.

Vamos a calcular la diferencia entre los estimadores obtenidos por los diferentes métodos.

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est)
```

```

##           attention working.memory exec.functioning
## (Intercept) 0.0003123896    0.006432611    0.01372775

```

**12.2.2. Asumiendo distribuciones betas para los coeficientes de correlación.**

# Aplicación de la imputación múltiple al metanálisis multivariado. Utilización de la distribución beta para la estimación de los coeficientes de correlación intra-estudios.

## 1. Planteamiento del problema.

Cuando se quiere hacer un metanálisis multivariante, es necesario conocer además de los tamaños del efecto y desviaciones estándar asociadas a las variables de resultado, los coeficientes de correlación de estas variables.

Al trabajar con datos agrupados sólo se pueden conocer si aparecen explícitamente en las publicaciones de los estudios seleccionados, o si se tiene acceso a los datos de los participantes de esos estudios. Desgraciadamente, ninguna de estas dos situaciones se da en la realidad.

De este modo estamos obligados a estimar de alguna manera los valores de estos coeficientes, que se pueden asumir como valores perdidos MCAR. La técnica que aquí se va a proponer es la utilización de la imputación múltiple y las reglas de Rubin.

El procedimiento es sencillo, primero vamos a establecer una distribución que “controle” cada coeficiente de correlación. En este caso vamos a asumir una distribución normal. Posteriormente extraeremos 60 observaciones de manera aleatoria, y se realizarán 60 metanálisis multivariados, cuyos resultados se combinarán mediante las reglas de Rubin.

## 2. Creación de la base de datos.

La base de datos formada por los estimadores del efecto sus desviaciones estándar es:

```
datos.meta

##          attention working.memory exec.functioning
## Akhondzadeh 2008      0.08          0.17          -0.15
## Freudenreich 2005   -0.57          0.00          -0.59
## Friedman 2002       0.76          0.00           0.00
## Lee 2006            0.00          0.84           0.00
```

Las matrices con las desviaciones estándar de los estimadores del efecto son:

```
# Estudio de Akhondzadeh (2008)
S.matrix.list[[1]]

##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3605551 0.0000000 0.0000000
## work.memory 0.0000000 0.3605551 0.0000000
## exec.funct 0.0000000 0.0000000 0.3605551
```

```
# Estudio de Freudenreich (2005)
```

```
S.matrix.list[[2]]
```

```
##           attention work.memory exec.funct
## attention  0.3316625           0 0.0000000
## work.memory 0.0000000           NA 0.0000000
## exec.funct  0.0000000           0 0.3316625
```

```
# Estudio de Friedman (2002)
```

```
S.matrix.list[[3]]
```

```
##           attention work.memory exec.funct
## attention  0.4242641           0           0
## work.memory 0.0000000           NA           0
## exec.funct  0.0000000           0           NA
```

```
# Estudios de Lee (2006)
```

```
S.matrix.list[[4]]
```

```
##           attention work.memory exec.funct
## attention          0.4  0.0000000           0
## work.memory         0.0  0.4123106           0
## exec.funct          0.0  0.0000000           NA
```

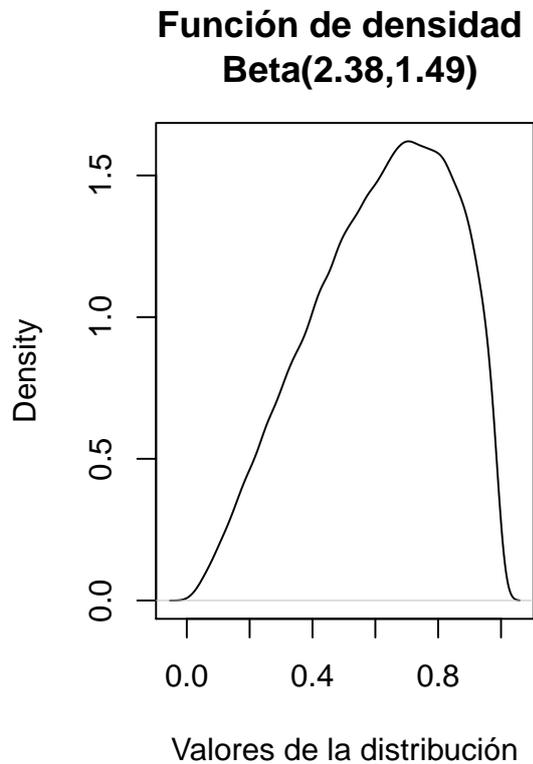
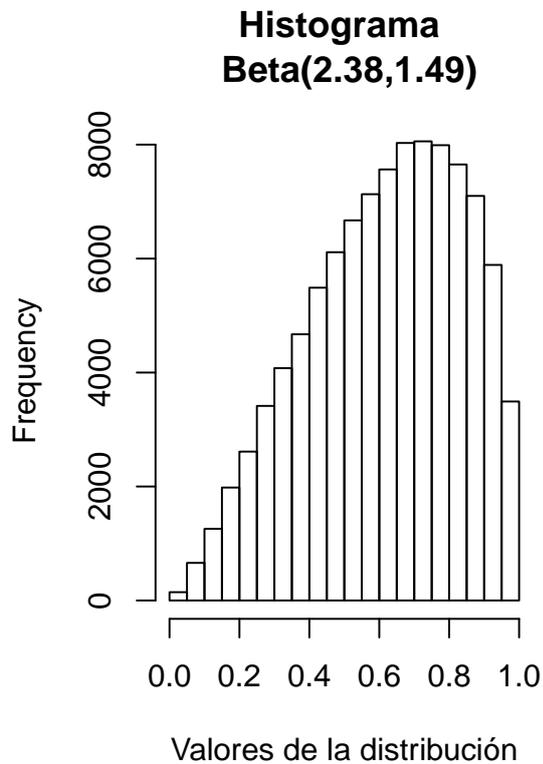
### 3. Selección de los posibles valores de los coeficientes de correlación.

En este caso la distribución seleccionada será una distribución beta. Además vamos a asumir que las variables están correladas positivamente y que con mayor probabilidad, el posible coeficiente de correlación se encontrará entre 0.3 y 0.7. Por lo tanto la distribución que vamos a considerar es:

```
library(LearnBayes)
quantile1=list(p=.1,x=0.3)
quantile2=list(p=.6,x=0.7)
beta.select(quantile1,quantile2)
```

```
## [1] 2.38 1.49
```

```
m.beta <- rbeta(100000,2.38,1.49)
par(mfcol=c(1,2))
hist(m.beta,xlab="Valores de la distribución",main="Histograma \n Beta(2.38,1.49)")
plot(density(m.beta),xlab="Valores de la distribución",
     main="Función de densidad \n Beta(2.38,1.49)")
```



```
dev.off()
```

```
## null device
##      1
```

Los 10 valores que vamos a seleccionar como posibles para los tres coeficientes de correlación son:

```
# attention vs. working.memory
set.seed(123456)
coef1 <- rbeta(n=10,shape1=2.38,shape2=1.49)
coef1
```

```
## [1] 0.35957138 0.69105594 0.71143247 0.58950877 0.05305282 0.35934862
## [7] 0.26120111 0.72921974 0.84990292 0.86974921
```

```
# attention vs. exec.funct
set.seed(789012)
coef2 <- rbeta(n=10,shape1=2.38,shape2=1.49)
coef2
```

```
## [1] 0.3502397 0.5331769 0.7005929 0.5930692 0.7516131 0.6434256 0.6392644
## [8] 0.3602871 0.8350339 0.4217900
```

```
# work.memory vs. exec.funct
set.seed(345678)
coef3 <- rbeta(n=10,shape1=2.38,shape2=1.49)
coef3
```

```
## [1] 0.8422839 0.4499377 0.2178836 0.8276542 0.9002237 0.6241857 0.8702013
## [8] 0.8996401 0.3807779 0.7374154
```

## 4. Construcción de las matrices de correlación.

A continuación vamos a agrupar los coeficientes extraídos anteriormente en las 10 posibles matrices de correlación que utilizaremos en el proceso de imputación múltiple.

La siguiente función, toma los valores de los tres vectores que ocupan la misma posición para construir las 10 matrices.

```
source('cor_matrix_3_vars.R')
```

Para terminar de comprobar si efectivamente son matrices de correlación, sólo nos falta calcular sus determinantes. En el caso de que  $\det(\mathbf{C}_i) > 0$ , cumpliría con el único requisito faltante. En caso contrario, tendríamos que aplicar métodos que seleccionarían una matriz muy similar que cumpliera con la condición. Los determinantes de las 10 matrices anteriores son:

```
lapply(matrices.pos,det)
```

```
## [[1]]
## [1] 0.2507465
##
## [[2]]
## [1] 0.3672838
##
## [[3]]
## [1] 0.1727572
##
## [[4]]
## [1] 0.1944649
##
## [[5]]
## [1] -0.3063463
##
## [[6]]
## [1] 0.3559053
##
## [[7]]
## [1] 0.05647121
##
## [[8]]
## [1] 0.001801562
##
## [[9]]
## [1] -0.02413395
```

```
##  
## [[10]]  
## [1] 0.06289191
```

```
table(lapply(matrices.pos,det)>0)
```

```
##  
## FALSE TRUE  
##      2    8
```

Vemos como 2 de ellas no son definidas positivas, por lo que tendremos que poner en práctica los diferentes métodos de transformación. Por tanto realizaremos el metanálisis con cada uno de los métodos de transformación.

## MÉTODO 1:

```
table(lapply(matrices.corr1,det)>0)
```

```
##  
## TRUE  
##    10
```

## 5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada estudio.

La librería de R que vamos a utilizar para realizar los metanálisis multivariados será **mvmeta** concretamente, con el comando de igual nombre. Esta función permite introducir una matriz de varianzas-covarianzas por estudio, por lo que utilizando la descomposición  $\Sigma = \mathbf{SCS}$  vamos a construir.

Por otro lado, la técnica de imputación múltiple incluye que analicemos cada uno de los 10 conjuntos de datos que vamos a tener (son 10 posibles de matrices de correlación), para después combinar mediante Rubin los estimadores y los errores estándar de los 10 análisis y construir uno único.

Siguiendo esta idea vamos a tener 10 conjuntos de 4 matrices de varianzas covarianzas. Uno por cada metanálisis.

La función que emplearemos para construir estas matrices es:

```
source('matriz_varianzas_covarianzas.R')
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

Debido a que no todos los estudios recogen todas mismas variables de resultado. En las matrices calculadas anteriormente, aparecen valores perdidos. Para realizar el metanálisis es necesario asignarles un valor, por lo que lo mejor es asociarles uno que no influya para nada en el metanálisis.

Esta técnica pondera por la inversa de la varianza, por lo que asignando valores muy grandes, su inverso será muy pequeño y no influirá en el análisis. Para realizar esto se utilizará la función `inputna` del paquete `mvmeta`. Por supuesto el estimador del efecto para las variables no recogidas por los estudios será 0, es decir, el valor de no efecto.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis. Para ello vamos a construir las siguientes listas:

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```
coeffs.1
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.02794050      0.3408898      -0.13237394
## meta2  0.01826793      0.4368407      -0.24657268
## meta3  0.01667802      0.4616697      -0.29379544
## meta4  0.01966958      0.3624884      -0.13888442
## meta5  0.02755507      0.2954162      -0.09162024
## meta6  0.02339695      0.3883296      -0.17885971
## meta7  0.02503633      0.3017528      -0.09545197
## meta8  0.02582525      0.3920485      -0.12254606
## meta9  0.01817474      0.4774888      -0.28799441
## meta10 0.02433557      0.4353650      -0.15932526
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.1
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.1 0.08066387      0.05599905      0.05797679
## var.2.1 0.07664943      0.06434114      0.05547238
## var.3.1 0.07403538      0.06481060      0.05192983
## var.4.1 0.07823539      0.05569128      0.05300517
## var.5.1 0.07754498      0.04591449      0.04732472
## var.6.1 0.07694889      0.06341173      0.05157030
## var.7.1 0.07789538      0.04740440      0.04859068
## var.8.1 0.08215650      0.08083358      0.07075957
## var.9.1 0.07340791      0.10149301      0.05163332
## var.10.1 0.08228336      0.09551389      0.07377928
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```
coeffs.est.1 <- c(mean(coeffs.1[,1]),mean(coeffs.1[,2]),mean(coeffs.1[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.1)
```

```
##           [,1]           [,2]           [,3]
## outcome   "attention"   "working.memory"   "exec.functioning"
## coeffs.est.1 "0.0226879956860282" "0.389228954777305" "-0.174742412534275"
```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U.1 <- c(mean(var.1[,1]),mean(var.1[,2]),mean(var.1[,3]))
names(U.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.1
```

```
##      attention   working.memory   exec.functioning
##      0.07798211    0.06754132      0.05620420
```

Los resultados de la segunda son:

```
B.1 <- c(var(coeffs.1[,1]),var(coeffs.1[,2]),var(coeffs.1[,3]))
names(B.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.1
```

```
##      attention   working.memory   exec.functioning
##      1.722094e-05    4.105141e-03    5.712831e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E.1 <- U.1 + (1+(1/10))*B.1
names(E.1) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.1
```

```
##      attention   working.memory exec.functioning
##      0.07800105   0.07205697   0.06248832
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.1[i])/(11*B.1[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 152596501
## working.memory
##      2291.675
## exec.functioning
##      889.9222
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.1 <- cbind(coeffs.est.1,E.1,ci.inf.1,ci.sup.1)
colnames(output.1) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.1
```

	Estimador conjunto	Variabilidad MI	CI inf 95%	CI sup 95%
## attention	0.0226880	0.07800105	-0.5247139	0.5700899
## working.memory	0.3892290	0.07205697	-0.1369023	0.9153602
## exec.functioning	-0.1747424	0.06248832	-0.6646966	0.3152118

## MÉTODO 2: (Rebonato & Jackel 1999). ERROR EN LA DEFINICION POSITIVA DE LAS MATRICES.

```
table(lapply(matrices.corr2,det)>0)
```

```
##
## FALSE TRUE
##      1      9
```

Debido a que por redondeo, algunos determinantes de las matrices transformadas, no se tomarán como cero. Por lo tanto al no ser consideradas matrices de correlación, el metanálisis no puede ser realizado con este método de transformación.

## MÉTODO 3:(Rosseeuw 1993).

```
source('CorrMatrixGen_ROSSEEUW_1993(2).R')
```

### Shrink lineal:

```
table(lapply(matrices.corr3,det)>0)
```

```
##  
## TRUE  
## 10
```

## 5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada estudio.

La función que emplearemos para construir estas matrices es:

```
source('matriz_varianzas_covarianzas.R')
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```
coeffs.3
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## meta1  0.02794058      0.3408895      -0.13237398  
## meta2  0.01826741      0.4368400      -0.24657435  
## meta3  0.01667701      0.4616692      -0.29379766  
## meta4  0.01966960      0.3624880      -0.13888461  
## meta5  0.02863451      0.3026731      -0.09762334  
## meta6  0.02339669      0.3883291      -0.17886060  
## meta7  0.02503654      0.3017527      -0.09545186  
## meta8  0.02582563      0.3920495      -0.12254526  
## meta9  0.02217402      0.4534702      -0.27994863  
## meta10 0.02433589      0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.3

##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.3 0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.3 0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.3 0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.3 0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.3 0.07776836      0.04776736      0.04814103
## var.6.3 0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.3 0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.3 0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.3 0.07616765      0.06883529      0.05578790
## var.10.3 0.08228379     0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```
coeffs.est.3 <- c(mean(coeffs.3[,1]),mean(coeffs.3[,2]),mean(coeffs.3[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.3)
```

```
##          [,1]          [,2]          [,3]
## outcome  "attention"    "working.memory"    "exec.functioning"
## coeffs.est.3 "0.0231957884264567" "0.38755272241966" "-0.174538503827694"
```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U.3 <- c(mean(var.3[,1]),mean(var.3[,2]),mean(var.3[,3]))
names(U.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.3
```

```
##      attention    working.memory exec.functioning
##      0.07828054      0.06446093      0.05670159
```

Los resultados de la segunda son:

```
B.3 <- c(var(coeffs.3[,1]),var(coeffs.3[,2]),var(coeffs.3[,3]))
names(B.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.3
```

```
##      attention    working.memory exec.functioning
##      1.599988e-05      3.549599e-03      5.410703e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E.3 <- U.3 + (1+(1/10))*B.3
names(E.3) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.3
```

```
##      attention    working.memory exec.functioning
##      0.07829814      0.06836549      0.06265336
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.3[i])/(11*B.3[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 178125738
## working.memory
##      2759.131
## exec.functioning
##      997.3291
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.3 <- cbind(coeffs.est.3,E.3,ci.inf.3,ci.sup.3)
colnames(output.3) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.3
```

```
##              Estimador conjunto Variabilidad MI CI inf 95% CI sup 95%
## attention              0.02319579      0.07829814 -0.5252476  0.5716392
## working.memory         0.38755272      0.06836549 -0.1249245  0.9000299
## exec.functioning      -0.17453850      0.06265336 -0.6651393  0.3160623
```

## MÉTODO 4: Metodo shrink no lineal A:

```
table(lapply(matrices.corr4,det)>0)
```

```
##
## TRUE
##  10
```

## 5. Creación de las matrices de varianzas-covarianzas para cada estudio.

La función que emplearemos para construir estas matrices es:

```
source('matriz_varianzas_covarianzas.R')
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis. Para ello vamos a construir las siguientes listas:

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```
coeffs.4

##      attention working.memory exec.functioning
## meta1 0.02794058      0.3408895      -0.13237398
## meta2 0.01826741      0.4368400      -0.24657435
## meta3 0.01667701      0.4616692      -0.29379766
## meta4 0.01966960      0.3624880      -0.13888461
```

```
## meta5 0.02969304      0.3059770      -0.10011587
## meta6 0.02339669      0.3883291      -0.17886060
## meta7 0.02503654      0.3017527      -0.09545186
## meta8 0.02582563      0.3920495      -0.12254526
## meta9 0.01794170      0.4761178      -0.28719652
## meta10 0.02433589     0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.1.4 <- diag(vcov(mmeta1.4))
names(var.1.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.2.4 <- diag(vcov(mmeta2.4))
names(var.2.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.3.4 <- diag(vcov(mmeta3.4))
names(var.3.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.4.4 <- diag(vcov(mmeta4.4))
names(var.4.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.5.4 <- diag(vcov(mmeta5.4))
names(var.5.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.6.4 <- diag(vcov(mmeta6.4))
names(var.6.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.7.4 <- diag(vcov(mmeta7.4))
names(var.7.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.8.4 <- diag(vcov(mmeta8.4))
names(var.8.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.9.4 <- diag(vcov(mmeta9.4))
names(var.9.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.10.4 <- diag(vcov(mmeta10.4))
names(var.10.4) <- c("attention", "working.memory", "exec.functioning")
var.4 <- rbind(var.1.4, var.2.4, var.3.4, var.4.4, var.5.4, var.6.4, var.7.4, var.8.4,
              var.9.4, var.10.4)
```

```
var.4
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.4 0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.4 0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.4 0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.4 0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.4 0.07794095      0.04860127      0.04865546
## var.6.4 0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.4 0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.4 0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.4 0.07340362      0.09769092      0.05147271
## var.10.4 0.08228379     0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```
coeffs.est.4 <- c(mean(coeffs.4[,1]),mean(coeffs.4[,2]),mean(coeffs.4[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.4)
```

```
##           [,1]           [,2]           [,3]
## outcome   "attention"   "working.memory" "exec.functioning"
## coeffs.est.4 "0.022878409027102" "0.39014786673573" "-0.175512545104166"
```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U.4 <- c(mean(var.4[,1]),mean(var.4[,2]),mean(var.4[,3]))
names(U.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.4
```

```
##      attention   working.memory   exec.functioning
##      0.07802139     0.06742989     0.05632151
```

Los resultados de la segunda son:

```
B.4 <- c(var(coeffs.4[,1]),var(coeffs.4[,2]),var(coeffs.4[,3]))
names(B.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.4
```

```
##      attention   working.memory   exec.functioning
##      2.024307e-05     3.869752e-03     5.543351e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E.4 <- U.4 + (1+(1/10))*B.4
names(E.4) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.4
```

```
##      attention   working.memory exec.functioning
##      0.07804366   0.07168661    0.06241920
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
  print(9*(1+((10*U.4[i])/(11*B.4[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 110555352
## working.memory
##      2552.507
## exec.functioning
##      943.0805
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.4 <- cbind(coeffs.est.4,E.4,ci.inf.4,ci.sup.4)
colnames(output.4) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.4
```

```
##      Estimador conjunto Variabilidad MI CI inf 95% CI sup 95%
## attention      0.02287841    0.07804366 -0.5246730  0.5704298
## working.memory  0.39014787    0.07168661 -0.1346295  0.9149252
## exec.functioning -0.17551255    0.06241920 -0.6651957  0.3141706
```

## MÉTODO 5: Metodo shrink no lineal B

```
table(lapply(matrices.corr5,det)>0)
```

```
##
## TRUE
## 10
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```
coeffs.5
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.02794058      0.3408895      -0.13237398
## meta2  0.01826741      0.4368400      -0.24657435
## meta3  0.01667701      0.4616692      -0.29379766
## meta4  0.01966960      0.3624880      -0.13888461
## meta5  0.02964369      0.2982962      -0.09315030
## meta6  0.02339669      0.3883291      -0.17886060
## meta7  0.02503654      0.3017527      -0.09545186
## meta8  0.02582563      0.3920495      -0.12254526
## meta9  0.01755176      0.4737086      -0.28496742
## meta10 0.02433589      0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.5
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.5  0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.5  0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.5  0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.5  0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.5  0.07790443      0.04681489      0.04816450
## var.6.5  0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.5  0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.5  0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.5  0.07341163      0.09292263      0.05126993
## var.10.5 0.08228379      0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```

coeffs.est.5 <- c(mean(coeffs.5[,1]),mean(coeffs.5[,2]),mean(coeffs.5[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.5)

```

```

##           [,1]           [,2]           [,3]
## outcome   "attention"   "working.memory"   "exec.functioning"
## coeffs.est.5 "0.0228344795073798" "0.389138867339667" "-0.174593078229912"

```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```

U.5 <- c(mean(var.5[,1]),mean(var.5[,2]),mean(var.5[,3]))
names(U.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.5

```

```

##      attention   working.memory   exec.functioning
##      0.07801854     0.06677442     0.05625214

```

Los resultados de la segunda son:

```

B.5 <- c(var(coeffs.5[,1]),var(coeffs.5[,2]),var(coeffs.5[,3]))
names(B.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.5

```

```

##      attention   working.memory   exec.functioning
##      2.061114e-05     3.973460e-03     5.609738e-03

```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```

E.5 <- U.5 + (1+(1/10))*B.5
names(E.5) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.5

```

```

##      attention   working.memory   exec.functioning
##      0.07804122     0.07114523     0.06242285

```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
  print(9*(1+((10*U.5[i])/(11*B.5[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 106635291
## working.memory
##      2384.575
## exec.functioning
##      920.9989
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.5 <- cbind(coeffs.est.5,E.5,ci.inf.5,ci.sup.5)
colnames(output.5) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.5
```

```
##           Estimador conjunto Variabilidad MI CI inf 95% CI sup 95%
## attention           0.02283448      0.07804122 -0.5247083  0.5703773
## working.memory       0.38913887      0.07114523 -0.1336532  0.9119309
## exec.functioning    -0.17459308      0.06242285 -0.6642906  0.3151044
```

## MÉTODO 6: Iman 1982. A

```
source('CorrMatrixGen_IMAN_1982.R')
```

```
table(lapply(matrices.corr6,det)>0)
```

```
##
## TRUE
##  10
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

```
coeffs.6
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.02794058      0.3408895      -0.13237398
## meta2  0.01826741      0.4368400      -0.24657435
## meta3  0.01667701      0.4616692      -0.29379766
## meta4  0.01966960      0.3624880      -0.13888461
## meta5  0.02702273      0.2948867      -0.09133320
## meta6  0.02339669      0.3883291      -0.17886060
## meta7  0.02503654      0.3017527      -0.09545186
## meta8  0.02582563      0.3920495      -0.12254526
## meta9  0.01789399      0.4756787      -0.28544403
## meta10 0.02433589      0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.6
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.6  0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.6  0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.6  0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.6  0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.6  0.07749536      0.04576063      0.04721563
## var.6.6  0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.6  0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.6  0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.6  0.07339973      0.09887288      0.05144656
## var.10.6 0.08228379      0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```

coeffs.est.6 <- c(mean(coeffs.6[,1]),mean(coeffs.6[,2]),mean(coeffs.6[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.6)

```

```

##           [,1]           [,2]           [,3]
## outcome   "attention"   "working.memory"   "exec.functioning"
## coeffs.est.6 "0.0226066073246968" "0.388994924062424" "-0.174459030051403"

```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```

U.6 <- c(mean(var.6[,1]),mean(var.6[,2]),mean(var.6[,3]))
names(U.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.6

```

```

##           attention   working.memory   exec.functioning
##           0.07797645     0.06726402     0.05617492

```

Los resultados de la segunda son:

```

B.6 <- c(var(coeffs.6[,1]),var(coeffs.6[,2]),var(coeffs.6[,3]))
names(B.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.6

```

```

##           attention   working.memory   exec.functioning
##           1.696204e-05     4.081013e-03     5.654687e-03

```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```

E.6 <- U.6 + (1+(1/10))*B.6
names(E.6) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.6

```

```

##           attention   working.memory   exec.functioning
##           0.07799510     0.07175313     0.06239507

```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.6[i])/(11*B.6[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 157266227
## working.memory
##      2299.338
## exec.functioning
##      905.6086
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.6 <- cbind(coeffs.est.6,E.6,ci.inf.6,ci.sup.6)
colnames(output.6) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.6
```

##	Estimador conjunto	Variabilidad MI	CI inf 95%	CI sup 95%
## attention	0.02260661	0.07799510	-0.5247744	0.5699876
## working.memory	0.38899492	0.07175313	-0.1360259	0.9140157
## exec.functioning	-0.17445903	0.06239507	-0.6640475	0.3151295

## MÉTODO 7: Iman (1982). B

```
table(lapply(matrices.corr7,det)>0)
```

```
##
## TRUE
## 10
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```
coeffs.7
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.02794058      0.3408895      -0.13237398
## meta2  0.01826741      0.4368400      -0.24657435
## meta3  0.01667701      0.4616692      -0.29379766
## meta4  0.01966960      0.3624880      -0.13888461
## meta5  0.02702273      0.2948867      -0.09133320
## meta6  0.02339669      0.3883291      -0.17886060
## meta7  0.02503654      0.3017527      -0.09545186
## meta8  0.02582563      0.3920495      -0.12254526
## meta9  0.01789399      0.4756787      -0.28544403
## meta10 0.02433589      0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.7
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.7 0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.7 0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.7 0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.7 0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.7 0.07749536      0.04576063      0.04721563
## var.6.7 0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.7 0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.7 0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.7 0.07339973      0.09887288      0.05144656
## var.10.7 0.08228379      0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```
coeffs.est.7 <- c(mean(coeffs.7[,1]),mean(coeffs.7[,2]),mean(coeffs.7[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.7)
```

```
##          [,1]          [,2]          [,3]
## outcome  "attention"    "working.memory"    "exec.functioning"
## coeffs.est.7 "0.0226066073246968" "0.388994924062424" "-0.174459030051403"
```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U.7 <- c(mean(var.7[,1]),mean(var.7[,2]),mean(var.7[,3]))
names(U.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.7
```

```
##          attention    working.memory exec.functioning
##    0.07797645      0.06726402      0.05617492
```

Los resultados de la segunda son:

```
B.7 <- c(var(coeffs.7[,1]),var(coeffs.7[,2]),var(coeffs.7[,3]))
names(B.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.7
```

```
##          attention    working.memory exec.functioning
##    1.696204e-05      4.081013e-03      5.654687e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E.7 <- U.7 + (1+(1/10))*B.7
names(E.7) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.7
```

```
##          attention    working.memory exec.functioning
##    0.07799510      0.07175313      0.06239507
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.7[i])/(11*B.7[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 157266227
## working.memory
##      2299.338
## exec.functioning
##      905.6086
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.7 <- cbind(coeffs.est.7,E.7,ci.inf.7,ci.sup.7)
colnames(output.7) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.7
```

##	Estimador conjunto	Variabilidad MI	CI inf 95%	CI sup 95%
## attention	0.02260661	0.07799510	-0.5247744	0.5699876
## working.memory	0.38899492	0.07175313	-0.1360259	0.9140157
## exec.functioning	-0.17445903	0.06239507	-0.6640475	0.3151295

## MÉTODO 8: Iman (1982). C

```
table(lapply(matrices.corr8,det)>0)
```

```
##
## TRUE
## 10
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y sus errores estándar en cada iteración.

Los coeficientes:

```
coeffs.8
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.02794058      0.3408895      -0.13237398
## meta2  0.01826741      0.4368400      -0.24657435
## meta3  0.01667701      0.4616692      -0.29379766
## meta4  0.01966960      0.3624880      -0.13888461
## meta5  0.02758518      0.2997522      -0.09535271
## meta6  0.02339669      0.3883291      -0.17886060
## meta7  0.02503654      0.3017527      -0.09545186
## meta8  0.02582563      0.3920495      -0.12254526
## meta9  0.01766970      0.4742850      -0.28406926
## meta10 0.02433589      0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.8
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.8 0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.8 0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.8 0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.8 0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.8 0.07757683      0.04694416      0.04761120
## var.6.8 0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.8 0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.8 0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.8 0.07340128      0.09603067      0.05130680
## var.10.8 0.08228379      0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```
coeffs.est.8 <- c(mean(coeffs.8[,1]),mean(coeffs.8[,2]),mean(coeffs.8[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.8)
```

```
##          [,1]          [,2]          [,3]
## outcome  "attention"  "working.memory"  "exec.functioning"
## coeffs.est.8 "0.0226404230288824" "0.389342105663636" "-0.174723504227736"
```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hacer referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U.8 <- c(mean(var.8[,1]),mean(var.8[,2]),mean(var.8[,3]))
names(U.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.8
```

```
##      attention    working.memory  exec.functioning
##      0.07798475      0.06709815      0.05620050
```

Los resultados de la segunda son:

```
B.8 <- c(var(coeffs.8[,1]),var(coeffs.8[,2]),var(coeffs.8[,3]))
names(B.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.8
```

```
##      attention    working.memory  exec.functioning
##      1.778837e-05      3.955127e-03      5.548458e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + (1 + \frac{1}{10})V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E.8 <- U.8 + (1+(1/10))*B.8
names(E.8) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.8
```

```
##      attention    working.memory  exec.functioning
##      0.07800432      0.07144879      0.06230380
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left( 1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B} \right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.8[i])/(11*B.8[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 143028407
## working.memory
##      2427.315
## exec.functioning
##      937.8676
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.8 <- cbind(coeffs.est.8,E.8,ci.inf.8,ci.sup.8)
colnames(output.8) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.8
```

```
##           Estimador conjunto Variabilidad MI CI inf 95% CI sup 95%
## attention           0.02264042      0.07800432 -0.5247729  0.5700538
## working.memory      0.38934211      0.07144879 -0.1345641  0.9132483
## exec.functioning   -0.17472350      0.06230380 -0.6639538  0.3145068
```

## MÉTODO 9: Iman (1982). D

```
table(lapply(matrices.corr9,det)>0)
```

```
##
## TRUE
## 10
```

## 6. Imputación de los valores perdidos de las matrices de varianzas-covarianzas.

## 7. Realización de los metanálisis.

Para poder realizar los diez metanálisis, es necesario primero agrupar las matrices de manera que tengamos las cuatro matrices asociadas a cada uno de los 10 metanálisis.

Los resultados del metanálisis que interesan son los coeficientes y los errores estándar. A continuación vamos a realizar los 60 metanálisis y almacenar por separado los coeficientes y su variabilidad en cada iteración.

```
coeffs.9
```

```
##           attention working.memory exec.functioning
## meta1  0.02794058      0.3408895      -0.13237398
## meta2  0.01826741      0.4368400      -0.24657435
## meta3  0.01667701      0.4616692      -0.29379766
## meta4  0.01966960      0.3624880      -0.13888461
## meta5  0.02758518      0.2997522      -0.09535271
## meta6  0.02339669      0.3883291      -0.17886060
## meta7  0.02503654      0.3017527      -0.09545186
## meta8  0.02582563      0.3920495      -0.12254526
## meta9  0.01766970      0.4742850      -0.28406926
## meta10 0.02433589      0.4353658      -0.15932475
```

La variabilidad para cada uno de los 10 análisis se recogen en:

```
var.9

##          attention working.memory exec.functioning
## var.1.9 0.08066402      0.05599916      0.05797706
## var.2.9 0.07664936      0.06434117      0.05547266
## var.3.9 0.07403515      0.06481063      0.05193023
## var.4.9 0.07823558      0.05569136      0.05300541
## var.5.9 0.07757683      0.04694416      0.04761120
## var.6.9 0.07694898      0.06341179      0.05157054
## var.7.9 0.07789561      0.04740457      0.04859089
## var.8.9 0.08215688      0.08083388      0.07076022
## var.9.9 0.07340128      0.09603067      0.05130680
## var.10.9 0.08228379     0.09551412      0.07377996
```

## 8. Aplicación de las Reglas de Rubin.

Para conocer el estimador del efecto combinado para cada variable de resultado tenemos que aplicar la siguiente fórmula:

$$\bar{Q} = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} Q_i$$

Donde  $Q$  es el parámetro de interés (estimando). De acuerdo con la fórmula anterior, los estimadores conjuntos combinados son:

```
coeffs.est.9 <- c(mean(coeffs.9[,1]),mean(coeffs.9[,2]),mean(coeffs.9[,3]))
outcome <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
rbind(outcome,coeffs.est.9)
```

```
##          [,1]          [,2]          [,3]
## outcome "attention" "working.memory" "exec.functioning"
## coeffs.est.9 "0.0226404230288824" "0.389342105663636" "-0.174723504227736"
```

Para conocer el error estándar combinado de estos estimadores tenemos que aplicar las siguientes fórmulas. La primera de ellas hace referencia a la variabilidad intra-imputación:

$$V_W = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} U_i$$

La segunda de ellas recoge la variabilidad entre-imputaciones:

$$V_B = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^{10} (Q_i - \bar{Q})^2$$

Los resultados de la primera fórmula son:

```
U.9 <- c(mean(var.9[,1]),mean(var.9[,2]),mean(var.9[,3]))
names(U.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
U.9
```

```
##      attention    working.memory exec.functioning
##      0.07798475      0.06709815      0.05620050
```

Los resultados de la segunda son:

```
B.9 <- c(var(coeffs.9[,1]),var(coeffs.9[,2]),var(coeffs.9[,3]))
names(B.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
B.9
```

```
##      attention    working.memory exec.functioning
##      1.778837e-05      3.955127e-03      5.548458e-03
```

La combinación de ambos resultados se debe realizar mediante la siguiente fórmula:

$$V_T = V_W + \left(1 + \frac{1}{10}\right)V_B$$

Obteniendo un error estándar combinado para cada estimador de:

```
E.9 <- U.9 + (1+(1/10))*B.9
names(E.9) <- c("attention","working.memory","exec.functioning")
E.9
```

```
##      attention    working.memory exec.functioning
##      0.07800432      0.07144879      0.06230380
```

Por último falta construir los intervalos de confianza de los estimadores conjuntos combinados. Para ello tenemos que utilizar una distribución t de Student con grados de libertad determinados por:

$$df = (10 - 1) \left(1 + \frac{10V_W}{(10 + 1)V_B}\right)^2$$

Los grados de libertad serán:

```
for (i in 1:3){
print(9*(1+((10*U.9[i])/(11*B.9[i])))^2)
}
```

```
## attention
## 143028407
## working.memory
##      2427.315
## exec.functioning
##      937.8676
```

## 9. Resultado final

A continuación vamos a mostrar la tabla con los estimadores, errores estándar e intervalos de confianza al 95% para cada variable de resultado.

```
output.9 <- cbind(coeffs.est.9,E.9,ci.inf.9,ci.sup.9)
colnames(output.9) <- c("Estimador conjunto","Variabilidad MI","CI inf 95%","CI sup 95%")
output.9
```

```
##           Estimador conjunto Variabilidad MI CI inf 95% CI sup 95%
## attention           0.02264042      0.07800432 -0.5247729  0.5700538
## working.memory      0.38934211      0.07144879 -0.1345641  0.9132483
## exec.functioning    -0.17472350      0.06230380 -0.6639538  0.3145068
```

## MÉTODO 10: Iman (1982) E.

```
table(lapply(matrices.corr10,det)>0)
```

```
##
## FALSE  TRUE
##      2     8
```

Nuevamente nos encontramos que no todas las matrices transformadas tienen determinante positivo, por lo que no podremos utilizar este método para realizar el metanálisis.

## MÉTODO 11: Highman.

```
table(lapply(matrices.corr11,det)>0)
```

```
##
## TRUE
##    10
```

En este caso, en realidad aunque todas las matrices han sido transformadas satisfactoriamente, por redondeo, el programa asume que el determinante para algunas de estas matrices es nulo y por lo tanto no podemos utilizar el método para realizar el metanálisis.

## 10. Comparación con el metanálisis utilizando la matriz de correlaciones externa.

La matriz de correlaciones entre los tres dominios cognitivos, construida a partir de una muestra de datos individuales de pacientes ajenos a los incluidos en los cuatro estudios seleccionados, pero de características similares es:

```
library(miscTools)
matriz_correlacion <- symMatrix(c(1,0.665,1,0.3696,0.4353,1),nrow=3,byrow=TRUE)
rownames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
colnames(matriz_correlacion) <- c("attention","work.memory","exec.funct")
matriz_correlacion
```

```
##          attention work.memory exec.funct
## attention      1.0000      0.6650      0.3696
## work.memory    0.6650      1.0000      0.4353
## exec.funct     0.3696      0.4353      1.0000
```

Que es la matriz de correlaciones más realista posible, por lo que asumiremos este metanálisis como el real. De esta manera, compararemos los resultados obtenidos con la técnica de imputación múltiple frente a éstos.

El metanálisis multivariado con la matriz externa es el siguiente: **Paso 1:** Datos a utilizar.

```
# Estimadores del efecto
datos.meta
```

```
##          attention working.memory exec.functioning
## Akhondzadeh 2008      0.08          0.17          -0.15
## Freudenreich 2005   -0.57          0.00          -0.59
## Friedman 2002       0.76          0.00          0.00
## Lee 2006            0.00          0.84          0.00
```

```
# Matrices con las desviaciones estándar
S.matrix.list
```

```
## [[1]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3605551  0.0000000  0.0000000
## work.memory 0.0000000  0.3605551  0.0000000
## exec.funct 0.0000000  0.0000000  0.3605551
##
## [[2]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.3316625          0  0.0000000
## work.memory 0.0000000          NA  0.0000000
## exec.funct 0.0000000          0  0.3316625
##
## [[3]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention 0.4242641          0          0
## work.memory 0.0000000          NA          0
## exec.funct 0.0000000          0          NA
##
## [[4]]
##          attention work.memory exec.funct
## attention      0.4  0.0000000          0
## work.memory      0.0  0.4123106          0
## exec.funct      0.0  0.0000000          NA
```

**Paso 2:** A partir de las matrices anteriores y la matriz de correlación, vamos a generar las 4 matrices de varianzas-covarianzas (1 por estudio).

**Paso 3:** Imputación de los valores faltantes.

**Paso 4:** Metanálisis multivariado.

```

mmeta.original.DL <- mvmeta(datos.meta~1,lista.matrices,method="mm")
summary(mmeta.original.DL)

## Call: mvmeta(formula = datos.meta ~ 1, S = lista.matrices, method = "mm")
##
## Multivariate random-effects meta-analysis
## Dimension: 3
## Estimation method: Method of moments
##
## Fixed-effects coefficients
##           Estimate Std. Error      z Pr(>|z|) 95%ci.lb
## attention      0.0207   0.2800  0.0740  0.9410  -0.5280
## working.memory  0.4342   0.2532  1.7149  0.0864  -0.0621
## exec.functioning -0.2511   0.2443 -1.0277  0.3041  -0.7298
##           95%ci.ub
## attention      0.5695
## working.memory  0.9305
## exec.functioning  0.2277
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Between-study random-effects (co)variance components
## Structure: General positive-definite
##           Std. Dev      Corr
## attention      0.4136 attention working.memory
## working.memory  0.0156      1
## exec.functioning 0.1270      1      1
## (Note: Truncated estimate - 2 negative eigenvalues set to 0)
##
## Multivariate Cochran Q-test for heterogeneity:
## Q = 9.7916 (df = 9), p-value = 0.3676
## I-square statistic = 8.1%
##
## 4 studies, 12 observations, 3 fixed and 1 random-effects parameters

```

**Paso 4:** Comparación entre los estimadores.

Vamos a calcular la diferencia entre los estimadores obtenidos por los diferentes métodos.

```

# Método 1:
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.1)

##           attention working.memory exec.functioning
## (Intercept) 0.001972198   0.04500793   0.07631267

# Método 2: Rebonato & Jackel (1999).
# Problemas de definición de las matrices.

# Método 3: Rosseew (1993).
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.3)

##           attention working.memory exec.functioning
## (Intercept) 0.002479991   0.04668416   0.07651658

```

```
# Método 4: Metodo shrink no lineal
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.4)
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## (Intercept) 0.002162612      0.04408902      0.07554254
```

```
# Método 5: Metodo shrink no lineal B
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.5)
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## (Intercept) 0.002118682      0.04509802      0.076462
```

```
# Método 6: Iman (1982) A.
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.6)
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## (Intercept) 0.00189081      0.04524196      0.07659605
```

```
# Método 7: Iman (1982) B.
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.7)
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## (Intercept) 0.00189081      0.04524196      0.07659605
```

```
# Método 8: Iman (1982) C.
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.8)
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## (Intercept) 0.001924626      0.04489478      0.07633158
```

```
# Método 9: Iman (1982) D.
```

```
abs(mmeta.original.DL$coefficient-coeffs.est.9)
```

```
##          attention working.memory exec.functioning  
## (Intercept) 0.001924626      0.04489478      0.07633158
```

```
# Método 10: Iman (1982) E.
```

```
# Problemas de definición de las matrices.
```

```
# Método 11: Highman.
```

```
# Problemas de definición de las matrices.
```