

El mètode de la metaanàlisi en l'avaluació de tecnologies mèdiques

La metaanàlisi d'assaigs controlats i aleatoritzats ha esdevingut una metodologia científica d'elecció en l'avaluació de tecnologies mèdiques.

En aquest article es presenten els avantatges i les limitacions de la metaanàlisi, com també la

metodologia d'agregació de les dades provinents dels estudis clínics individuals.

Paraules clau: Metaanàlisi. Assaig controlat i aleatoritzat. Tecnologies mèdiques.

ALBERT J. JOVELL*, M. DOLORS NAVARRO** I THOMAS C. CHALMERS***

*Àrea de Recerca i Formació. Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona.

Divisió d'Atenció Primària. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. *Tufts and Dartmouth Medical Schools. Technology Assessment Group. Department of Health Policy and Management. Harvard School of Public Health. Metaworks Inc. Boston. EUA.

Introducció

L'avaluació de les tecnologies s'ha beneficiat de diferents tipus de dissenys d'estudis, entre els quals podem citar la cerca en bases de dades, els estudis epidemiològics, els dissenys quasi-experimentals, i els assaigs controlats i aleatoritzats¹. El mètode de la metaanàlisi, originat en les ciències socials i desenvolupat durant els darrers 20 anys, s'ha estat aplicant a la investigació mèdica des dels últims 15²⁻⁴. La metaanàlisi és una metodologia científica que dona resposta a investigacions concretes de manera quantitativa. És per això que esdevé una metodologia adequada per interpretar l'enorme volum de recerca clínica que es realitza actualment en les ciències de la salut. La metaanàlisi substitueix els articles de revisió mitjançant l'aplicació de mètodes estadístics formals que permeten agregar dades de diferents estudis clínics que inclouen qüestions de recerca similars o comparables. Gràcies a l'aplicació de mesures d'agregació de tipus quantitatiu, la metaanàlisi pot donar lloc a una resposta definitiva quan cap ni un dels estudis clínics individuals seleccionats ha pogut aportar una conclusió vàlida a una pregunta d'investigació concreta⁵. L'aplicació de la metaanàlisi en la investigació en serveis sanitaris, el perquè i el com portar a terme aquest tipus d'estu-

di, el seu paper en el camp de l'epidemiologia i la política sanitària, i els seus avantatges i limitacions, han estat explicats per diversos autors, citats a les referències bibliogràfiques d'aquest article⁶⁻¹⁰.

Objectius i avantatges de la metaanàlisi

Els objectius de la metaanàlisi dins la recerca mèdica són, entre d'altres: 1) donar respostes a preguntes d'investigació concretes; 2) resoldre resultats contradictoris mitjançant l'examen de les característiques específiques d'un estudi, com ara són la qualitat del seu disseny, els tipus de malalts inclosos en estudis i les intervencions sanitàries seleccionades; 3) incrementar la potència estadística per poder determinar més acuradament els resultats clínics més importants –la qual cosa es destaca en estudis clínics on la grandària de la mostra no és prou gran per arribar a conclusions definitives sobre l'absència o presència d'un efecte terapèutic del procediment o teràpia que s'avalua–; 4) millorar la capacitat de generalitzar els resultats, i en conseqüència, la seva validesa externa mitjançant la inclusió de diversos estudis clínics; 5) afavorir la possibilitat de dur a terme anàlisis de subgrups que responguin a qüestions d'investigació relacionades amb les característiques pròpies del disseny, el tipus d'assistència oferta, el grup ètnic al qual pertanyen els malalts, el seu sexe i els resultats específics dels estudis; 6) augmentar la precisió en l'estimació de l'efecte de la tecnologia avaluada en el cas d'estudis amb resultats posi-

Traduït de l'anglès per Alejandro Lorenzo.

Correspondència: A.J. Jovell.

Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica.

Travessera de les Corts, 131-159. 08028 Barcelona.

tius; 7) respondre a noves qüestions d'investigació que no han estat resoltes amb anterioritat en un únic estudi clínic, i 8) facilitar el subsegüent establiment d'una agenda de recerca en àrees on hi ha resultats controvertits i on existeixen absències de coneixement^{11,12}.

La metaanàlisi també ha esdevingut una metodologia d'elecció per avaluar, classificar i combinar l'evidència científica disponible¹³. Els avantatges de la metaanàlisi garanteixen també la seva idoneïtat en el procés de desenvolupament, actualització i avaluació de guies de pràctica clínica¹⁴.

Limitacions de la metaanàlisi

Junt amb els seus avantatges, ja mencionats, la metaanàlisi també presenta certes limitacions i febleses, entre les quals destaquen: 1) el biaix de la selecció, a causa tant d'una cerca bibliogràfica inapropiada com del denominat biaix de publicació; 2) l'absència de les dades i els estudis necessaris per respondre a les investigacions concretes; 3) el biaix en els criteris d'inclusió introduït pels investigadors, que pot conduir a l'exclusió d'estudis rellevants; 4) els biaixos existents en els estudis individuals seleccionats, que es poden agreujar quan estan agrupats quantitativament; 5) els resultats de la metaanàlisi, que estan limitats al conjunt d'estudis combinats i poden no ser generalitzables al total d'estudis que tracten el tema de recerca seleccionat; 6) la variabilitat en la qualitat del disseny dels estudis seleccionats, i 7) els possibles biaixos en la interpretació dels resultats clínics^{11,15,16}. Les limitacions i problemes induïts per la metaanàlisi, junt amb la formulació d'estratègies específiques per resoldre'ls, ja han estat descrites per diferents autors¹⁷. Per tal d'evitar aquests inconvenients, s'han desenvolupat metodologies de control de qualitat que garanteixen la legitimitat científica de la metaanàlisi i dels seus resultats¹¹.

El mètode

L'aplicació de les tècniques metaanalítiques com a metodologia d'investigació científica implica el seguiment dels passos següents (annex): 1) definir una qüestió de recerca concreta; 2) escriure un protocol que permeti resoldre la qüestió de recerca; 3) dur a terme una revisió completa de la literatura al respecte; 4) determinar quin tipus d'estudis –considerant factors tals com el disseny de l'estudi o les característiques del grup control– s'haurien de seleccionar per a la metaanàlisi; 5) identificar quins estudis específics s'inclouran en l'anàlisi; 6) enumerar les raons per les quals s'han exclòs altres estudis; 7) obtenir dades de cadascun dels estudis seleccionats en relació amb les particularitats del disseny, els resultats clínics,

el tipus de malaltia i les intervencions a avaluar; 8) agregar els resultats de cadascun dels estudis, i 9) presentar els resultats als clínics, als investigadors, als gestors i als responsables del procés de presa de decisions.

En primer lloc, es desenvolupa un protocol on es declara quines investigacions concretes han de ser analitzades, com també els criteris d'inclusió i d'exclusió dels estudis candidats, i la metodologia que s'utilitzarà. En segon lloc, es fa la revisió de la literatura científica, la qual ha de ser tan exhaustiva com sigui possible, incloent-hi, a més de MEDLINE i altres bases de dades bibliogràfiques pertinents, altres fonts d'informació, com són Current Contents, articles de revisió, llibres de text, i les referències dels estudis clínics seleccionats. Sempre que sigui possible, s'ha de fer un esforç per incloure tots els articles que romanen sense publicar –com ara tesis doctorals– per tal d'evitar el conegut biaix de publicació. Aquest tipus de biaix tendeix a mantenir els estudis amb resultats negatius fora de publicació, i potser constitueix la principal amenaça a la validesa i capacitat de generalització d'una metaanàlisi.

S'ha d'avaluar la qualitat del disseny de l'estudi i de l'anàlisi de les dades, i s'han de valorar els estudis d'acord amb criteris prèviament establerts per tal de descartar aquells en què la qualitat és qüestionable. Per això, els investigadors en el camp de la metaanàlisi han desenvolupat una classificació del nivell de qualitat que s'aplica a cadascun dels estudis seleccionats, i que permet classificar-los segons el seu rigor científic. Es poden trobar a la literatura exemples d'escalas d'avaluació de la qualitat dels estudis seleccionats per la metaanàlisi, com ara el protocol desenvolupat per Chalmers et al¹⁷⁻¹⁹, que avalua els aspectes relacionats amb el disseny i la presentació dels resultats de cada estudi clínic inclòs en una metaanàlisi. Per tal d'evitar els biaixos de selecció dels estudis i de l'extracció de les dades, la qualitat dels articles seleccionats ha de ser avaluada a cegues per almenys 2 lectors. Tot i així, s'ha demostrat un nivell de desacord entre els 2 lectors d'entre el 10 i el 20% en l'aplicació d'aquest protocol²⁰. En aquests casos, l'acord s'ha de assolir, bé per consens o bé per la introducció d'un tercer investigador com a lector. La puntuació de la qualitat dels estudis s'utilitza per determinar quina és la millor manera de valorar els assaigs que s'han de combinar, i com a sistema per sospesar els resultats clínics dels estudis combinats segons la seva qualitat, tot i que la validesa d'aquesta manera de procedir no ha estat establerta mai. Es poden utilitzar mesures basades en el nivell de qualitat per introduir una anàlisi de sensibilitat fent una determinació dels efectes clínics que es podrien produir en eliminar els estudis de pitjor qualitat.

Les anàlisis estadístiques s'efectuen amb més d'un mètode per obtenir la major informació possible i poder contrastar els

resultats produïts per les diferents tècniques. La descripció de les característiques, possibilitats i limitacions de cada un dels mètodes d'anàlisi estadística es poden trobar a la literatura²¹⁻²⁵. Bàsicament, els procediments estadístics d'agrupament poden incloure presentacions gràfiques, proves d'homogeneïtat dels estudis i altres tècniques basades en els procediments del Mantel-Haenszel, la regressió logística i l'anàlisi de la variància. L'aplicació d'un mètode estadístic concret depèn de diversos factors com són el tipus de dades, el tipus de mesura dels resultats, el grau d'homogeneïtat entre els estudis seleccionats, la necessitat d'incloure informació sobre altres covariables, les característiques estadístiques de cadascun dels mètodes seleccionats, i la naturalesa de la qüestió de recerca que la metaanàlisi vol resoldre. Tal com han assenyalat Laird i Mosteller, la primera qüestió que l'analista ha de decidir en seleccionar la tècnica d'agregació quantitativa és el nivell desitjat de generalització dels resultats de la metaanàlisi²⁵.

Hi ha dos enfocaments estadístics principals per a la metaanàlisi d'assaigs aleatoritzats i controlats: el model d'efectes aleatoris i el model d'efectes fixats^{26,27}. El primer mètode, formulat per Cochrane i modificat per DerSimonian i Laird, ens dóna un valor mitjà ponderat de la diferència entre els resultats del grup experimental i el control. També pot ser mesurat com a raó d'*ods* o com a raó de riscos. El segon mètode, formulat per Mantel-Haenszel i modificat per Peto, fa una estimació de la raó d'*ods* combinada i el seu error estàndard i assumeix que els assaigs inclosos en l'anàlisi són homogenis. Com Berlin et al han assenyalat, la diferència entre els 2 mètodes es basa en el fet que el model d'efectes fixats permet fer inferències sobre el resultat de la metaanàlisi vàlides per al conjunt d'assaigs aleatoritzats i controlats que s'han seleccionat i combinat, mentre que el model d'efectes aleatoris duu a inferències sobre tots els estudis clínics dins del conjunt global d'estudis²⁸. En altres paraules, el model d'efectes fixats té en compte només la variació dins l'estudi individual, mentre que el model d'efectes aleatoris considera tant la variació dins de l'estudi com la variació entre els estudis a l'hora d'estimar els intervals de confiança, per la qual cosa és considerat per alguns autors com un mètode més conservador en l'estimació de l'efecte combinat d'un tractament experimental en comparació amb el tractament control.

Aplicació en l'avaluació de la tecnologia

La metaanàlisi ha esdevingut una tècnica cabdal per avaluar l'eficàcia global d'una tecnologia sanitària o d'una pràctica mèdica. S'ha utilitzat per obtenir estimacions de l'eficàcia de les pràctiques clíniques en diversos camps, com són les malalties cardíaco-vasculars²⁹⁻³³, els accidents vasculars cerebrals³⁴,

l'oncologia^{35,36}, la gastroenterologia³⁷, la pediatria³⁸, la diabetis³⁹, el diagnòstic per la imatge⁴⁰ i la prevenció del tabaquisme⁴¹, entre d'altres disciplines.

Conclusió

La metaanàlisi s'ha convertit en una tècnica molt útil per obtenir una evidència científica concloent sobre els efectes terapèutics relatius d'un tractament o intervenció sanitària, amb més certesa i capacitat de generalització que la que es produeix amb els assaigs individuals. El rigor científic i la possibilitat de controlar la qualitat de la metodologia dels estudis descrita en aquest article defineixen la metaanàlisi com un mètode avançat en l'avaluació de la tecnologia mèdica. Aquest rigor científic està augmentant gràcies als nous avenços en la metodologia, tals com són la metaregressió, la metaanàlisi amb dades de malalts individuals, i la metaanàlisi acumulativa.

La finalitat principal de la metaanàlisi hauria de ser ajudar a prendre les decisions a aquells que les han de prendre. Aquestes decisions haurien de ser útils per desenvolupar guies de pràctica clínica, determinacions de cobertura de prestacions sanitàries i per informar els clínics i els pacients sobre les alternatives preventives, diagnòstiques, terapèutiques i rehabilitadores a l'abast. Els llibres de text mèdics també podrien incloure metaanàlisis com a font principal d'informació, la qual cosa és millor que els capítols de revisió, que no segueixen una metodologia estructurada i sistematitzada en la seva elaboració, i que poden conduir a conclusions esbiaixades sobre l'eficàcia o la seguretat d'una tecnologia mèdica³¹.

Annex. Una metodologia seqüencial de metaanàlisi en l'avaluació de tecnologies mèdiques*

1. Desenvolupament del protocol
2. Revisió de la literatura científica
3. Construcció de les bases de dades de la literatura i les matrius bibliogràfiques
4. Avaluació de la literatura
5. Avaluació dels protocols
6. Desenvolupament dels criteris d'inclusió i exclusió d'assaigs aleatoritzats i controlats
7. Avaluació de la qualitat dels estudis: mètodes i resultats (a cegues)
8. Extracció de les dades a combinar (a cegues): tipus de malalts, característiques de l'estudi, i resultats de l'estudi
9. Anàlisi de dades, incloent-hi l'anàlisi per subgrups i la metaanàlisi acumulativa
10. Anàlisi de sensibilitat
11. Conclusions i recomanacions

*Almenys 2 investigadors estaran implicats en cadascun d'aquests passos per evitar possibles biaixos induïts individualment. En cas de desacord, s'inclourà un tercer investigador en el procés per arribar al consens.

Agraïments

Albert J. Jovell i Maria Dolors Navarro voldrien reconèixer en aquest treball el suport i el mestratge de Thomas Chalmers durant la seva estada al Technology Assessment Group de l'Escola de Salut Pública de la Universitat de Harvard. Els autors voldrien agrair a Bruce Kupelnick l'assistència tècnica per a aquest treball. La versió original del treball en anglès està a disposició de les persones que vulguin sol·licitar-la.

Bibliografia

- Cooper H, Hedges LV. The handbook of research synthesis. Nova York, Russel Sage Foundation, 1994.
- Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5: 3-8.
- Light RJ, Pillmer DB. Summing up: the science of reviewing research. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1984.
- Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Nova York, Academic Press, 1985.
- Ellenberg SS. Meta-analysis: the quantitative approach to research review. *Semin Oncol* 1988; 15: 472-481.
- Louis TA, Fineberg HV, Mosteller F. Findings for public health from meta-analysis. *Ann Rev Public Health* 1985; 6: 1-20.
- L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-233.
- Chalmers TC. Meta-analysis in clinical medicine. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1987; 99: 141-150.
- Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988; 259: 1.685-1.689.
- Eddy DM. The role of meta-analysis. A: Sechrest L, Perrin E, Bunker J, eds. Research methodology: strengthening causal interpretations of non-experimental data (AHCPR conference proceedings). Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, 1990.
- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-455.
- Cordray DS. Strengthening causal interpretations of nonexperimental data: the role of meta-analysis. A: Sechrest L, Perrin E, Bunker J, eds. Research methodology: strengthening causal interpretations of nonexperimental data (AHCPR conference proceedings). Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, 1990.
- Mosteller F. Summing up. A: Wachter KW, Straf ML, eds. The future of meta-analysis. Nova York, NY, Russel Sage Foundation, 1990.
- Institute of Medicine, and Committee on Clinical Practice Guidelines. A: Field MJ, Lohr KN, eds. Guidelines for clinical practice. From development to use. Washington, DC, National Academy Press, 1992.
- Begg CB, Berlin JA. Publication bias dissemination of clinical research. *JNCI* 1989; 81: 107-115.
- Program Evaluation and Methodology Division. Cross design synthesis. A new strategy for medical effectiveness research. Washington, DC, G.A.O., 1992.
- Chalmers TC. Problems induced by meta-analysis. *Stat Med* 1991; 10: 971-980.
- Liberati A, Himel HN, Chalmers TC. A quality assessment of randomized control trials of primary treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 942-951.
- Antczak AA, Tang J, Chalmers TC. Quality assessment of randomized control trials in dental research I. *Methods. J Periodontol Res* 1986; 21: 305-314.
- Reitman D, Sacks HS, Chalmers TC. Technical quality assessment of randomized control trials. *Controlled Clin Trials* 1987; 8: 282.
- Demets DL. Methods for combining randomized clinical trials: strengths and limitations. *Stat Med* 1987; 6: 341-348.
- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.
- Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med* 1989; 8: 141-151.
- Eddy DM, Hasselblad V, Shachter R. A bayesian method for synthesizing evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6: 31-55.
- Laird NM, Mosteller F. Some statistical method for combining experimental results. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6: 5-30.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7: 177-178.
- Cochrane WG. Adjustments in analysis. A: Moses LE, Mosteller F, eds. Planning and analysis of observational studies. Nova York, Wiley & Sons, 1983.
- Wortman P, Yeaton W. Shynthesis of results in controlled trials of coronary artery bypass graft surgery. *Evaluation Studies. Review Annual* 1983; 8: 536-551.
- Hine L, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analysis of empirical long-term antiarrhythmic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 1989; 262: 3.037-3.040.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 240-248.
- Lau J, Antman EM, Jiménez Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
- Jovell AJ, Lau J, Berkey C, Kupelnick B, Chalmers TC. Early angiography and angioplasty following thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Metaanalyses of the randomized control trials. *Online J Curr Clin Trials (serial online)* 1993; vol. 5 (DOC Núm. 67).
- Atkins D, Patsy BM, Koepsell TD et al. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 136-145.
- Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3.571-3.578.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ et al. Meta-analysis of the effect of estrogen replacement on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1.985-1.990.
- Dobrilla G, Comberlato M, Steele A et al. Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 169-177.
- Smith MBH, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993; 269: 2.258-2.263.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1.306-1.309.
- Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT et al. The clinical efficacy of magnetic resonance imaging in neuroimaging. *Ann Intern Med* 1994; 120: 856-871.
- Lam W, Sacks HS, Sze PC et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987; 2: 27-29.