

Cartas al Editor

Evaluación del efecto de los tratamientos utilizando comparaciones indirectas

Evaluation of Comparative Treatment Effects Using Indirect Comparisons

Sra. Editora:

He leído con gran interés la carta científica publicada en su Revista por Marrugat et al titulada «¿Es apropiada la comparación de resultados de ensayos clínicos con un fármaco en común?»¹. En la carta se comenta un ejemplo en el que se establecieron comparaciones indirectas del efecto de prasugrel frente a ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con intervencionismo coronario percutáneo, considerando el estudio TRITON-TIMI 38 (*TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction*; ClinicalTrials.gov: NCT00097591), en el que se comparó la eficacia de prasugrel frente a clopidogrel, y el estudio PLATO (*A Comparison of Ticagrelor [AZD6140] and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome*; ClinicalTrials.gov: NCT00391872), en el que se evaluó la eficacia de ticagrelor frente a clopidogrel. Sobre este tipo de análisis, los autores afirman que las comparaciones indirectas no se pueden realizar adecuadamente debido a diferencias metodológicas entre estudios o las diferentes características de los pacientes, y concluyen categóricamente que «(...) son inadecuadas, se deben desaconsejar y la comunidad científica debería evitar activamente este tipo de análisis»¹. En cuanto a esto, y aprovechando la invitación al debate que brinda la pregunta planteada por los autores, quisiera aportar algunas aclaraciones sobre la aplicación de las comparaciones indirectas.

En primer lugar, las comparaciones indirectas basadas en estudios individuales pueden conllevar importantes sesgos de selección que cuestionen seriamente la validez de los resultados obtenidos. De hecho, cualquier comparación indirecta siempre debería establecerse en el marco de revisiones sistemáticas y metaanálisis rigurosos teniendo en cuenta una «red completa» de estudios que garanticen su calidad, lo que no parece que se cumpla

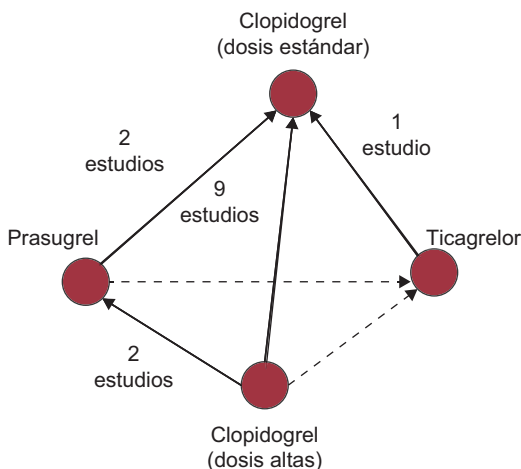


Figura. Ejemplo de una red de evidencia de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los nuevos tratamientos antiplaquetarios en el síndrome coronario agudo. Las líneas continuas representan las comparaciones directas y las líneas discontinuas, las comparaciones indirectas. Adaptada de Steiner et al².

en el ejemplo mencionado por Marrugat et al¹, pero sí se aproximan a ello en un reciente trabajo realizado por Steiner et al², en el que los autores identificaron una «red» de 14 ensayos clínicos que sirvieron para establecer diversas comparaciones entre tratamientos (clopidogrel a dosis altas frente a dosis estándar, 9 estudios; prasugrel frente a clopidogrel a dosis estándar, 2; prasugrel frente a clopidogrel a dosis altas, 2; ticagrelor frente a clopidogrel a dosis estándar, 1) (figura).

En mi opinión, es necesario aclarar que las comparaciones indirectas y su extensión en los metaanálisis en red (*network meta-analysis*) pueden ser útiles en situaciones en que hay diversas alternativas de tratamiento que se han comparado frente a un comparador común (p. ej., clopidogrel en el ejemplo de Steiner et al²), pero la información procedente de comparaciones directas es escasa o inexistente. Para su correcta interpretación, también es necesario conocer los principales supuestos adoptados. Por un lado, como sucede con otras técnicas de síntesis de la evidencia (metaanálisis convencionales), la validez de las comparaciones indirectas dependerá de la calidad de los estudios, la variabilidad entre estudios (aceptándose cierto grado de heterogeneidad) y los sesgos de información. Por otro lado, la evidencia indirecta generalmente se considera de carácter exploratorio y observacional y requiere emitir sobre ella la propiedad transitiva (es decir, si un medicamento A es mejor que B y B es mejor que C, se asume que A es mejor que C). De hecho, sí se podrían establecer comparaciones indirectas aun cuando hay características distintas entre estudios, pacientes, etc., pero no es aconsejable cuando haya factores que influyan en el efecto de los tratamientos. En este sentido, algunos autores hablan de transitividad cuando los diferentes ensayos son comparables por no diferir en la distribución de factores modificadores del efecto (p. ej., tratamientos concomitantes, diseño de los estudios, gravedad de los pacientes, indicaciones terapéuticas, etc.). Sin embargo, sí es posible identificar *a priori* algunos de estos factores y tenerlos en cuenta en los análisis a través de técnicas más sofisticadas. En particular, las técnicas de metarregresión permiten establecer comparaciones indirectas ajustando las medidas del efecto de los tratamientos (variable dependiente) con diversos factores que pueden actuar como modificadores del efecto (variables independientes), lo que permite reducir fuentes de sesgos^{3–5}.

Por último, el uso de las comparaciones indirectas como fuente de información complementaria, no excluyente y generadora de hipótesis puede contribuir a facilitar la aplicación de los resultados de la investigación a la práctica clínica. Sin embargo, parecen recomendables más conocimiento y mayor desarrollo metodológico de las técnicas, y someterlas a evaluaciones rigurosas antes de su amplia generalización.

Nota

Las opiniones expresadas en esta carta son responsabilidad del autor, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos con los que trabaja.

Ferrán Catalá-López^{a,b,*}

^aCentro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, España

^bDivisión de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: ferran_catala@hotmail.com

On-line el 13 de diciembre de 2012

BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, Vila J, Elosua R. ¿Es apropiada la comparación de resultados de ensayos clínicos con un fármaco en común? Rev Esp Cardiol. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2012.06.024>
- Steiner S, Moertl D, Chen L, Coyle D, Wells GA. Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions. Thromb Haemost. 2012;108:318-27.

- Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. Med Clin (Barc). 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.013>
- Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62:857-64.
- Mavridis D, Salanti G. A practical introduction to multivariate meta-analysis. Stat Methods Med Res. 2012. <http://dx.doi.org/10.1177/0962280211432219>.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2012.06.024>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2012.10.002>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2012.09.015>

Evaluación del efecto de los tratamientos utilizando comparaciones indirectas. Respuesta

Evaluation of Comparative Treatment Effects Using Indirect Comparisons. Response

Sra. Editora:

Somos conscientes del debate abierto y de la posición a favor de las comparaciones indirectas de algunas sociedades científicas y en contra, o con muchas reservas, de algunas agencias evaluadoras¹, y agradecemos la oportunidad de continuarlo.

También reconocemos el esfuerzo realizado para desarrollar nuevos métodos para este tipo de comparaciones, como el metaanálisis en red². Esta metodología estadística ya se ha utilizado en el área cardiovascular, como en el mencionado trabajo de Steiner³, y en alguna ocasión los resultados no se han confirmado cuando la comparación directa de los fármacos se ha realizado en ensayos clínicos aleatorizados diseñados a tal efecto^{4,5}.

El Dr. Catalá-López afirma que este tipo de análisis tiene que basarse en revisiones sistemáticas y metaanálisis rigurosos, teniendo en cuenta una «red completa» de estudios que garanticen su calidad, lo que no parece que se cumpla en nuestra carta. Estamos de acuerdo con esta premisa, y aunque en el análisis de Steiner se incluyeron catorce estudios, únicamente tres (JUMBO [Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally], TRITON [TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction] y PLATO [PLATElet inhibition and patient Outcomes]) proporcionaron datos para la comparación de ticagrelor y prasugrel, que era el ejemplo que utilizamos. Excluimos el estudio JUMBO porque se diseñó para evaluar seguridad y únicamente realizó un seguimiento a 30 días, y creemos que no es comparable con TRITON y PLATO.

El Dr. Catalá-López afirma que este tipo de estudios «... no es aconsejable cuando existan factores que influyan en el efecto de los tratamientos». Para nosotros este criterio es el más limitante de la validez del metaanálisis en red. En nuestro ejemplo, todos los pacientes del TRITON fueron tratados con procedimientos coronarios invasivos, mientras que en el PLATO fueron el 65%. En los análisis secundarios por subgrupos del PLATO, se ha observado que la eficacia del tratamiento con ticagrelor es mayor para los pacientes tratados con procedimientos coronarios invasivos⁶. Es decir, la eficacia del tratamiento varía según una característica de los pacientes, el tratamiento con procedimientos coronarios invasivos, que es muy diferente entre los dos estudios utilizados para la comparación indirecta, por lo que los resultados de esa comparación pueden estar sesgados y no ser válidos.

Es cierto, como también comenta el Dr. Catalá-López, que para evitar estos sesgos se puede diseñar estrategias de análisis como la metarregresión, aunque esta aproximación tiene limitaciones y a

veces no es factible cuando las variables que definen las diferencias en la eficacia de las intervenciones en subgrupos no son conocidas a priori y quizá ni se han recogido en el estudio.

Por todo ello, continuamos manteniendo una postura conservadora en este debate y no creemos que las comparaciones indirectas, en este momento, sean útiles para comparar la eficacia de dos intervenciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran haber recibido en los últimos 5 años ayudas no condicionadas para investigación en su institución y honorarios para la realización de informes, conferencias y cursos de formación continuada de AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Merck Sharp & Dohme y Sanofi Synthelabo.

Jaume Marrugat*, Joan Vila y Roberto Elosua

Grupo de Investigación en Genética y Epidemiología Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jaume@imim.es (J. Marrugat).

On-line el 20 de diciembre de 2012

BIBLIOGRAFÍA

- Ades AE. ISPOR states its position on network meta-analysis. Value Health. 2011;14:414-6.
- Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K; Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9:79.
- Steiner S, Moertl D, Chen L, Coyle D, Wells GA. Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions. Thromb Haemost. 2012;108:318-27.
- Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. Eur Heart J. 2008;29:1086-92.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359:1238-51.
- Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet. 2010;375:283-93.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2012.09.015>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2012.10.002>