

CARTAS AL DIRECTOR

Evidencia clínica procedente de comparaciones indirectas y mixtas: algunas consideraciones prácticas

Clinical evidence from indirect and mixed-treatment comparisons: some practical considerations

Sr. Director:

La evaluación de medicamentos requiere de análisis rigurosos que puedan contribuir a tomar decisiones clínicas. Ello puede implicar la aplicación de estrategias de búsqueda sistemáticas, de modo que se reduzcan posibles sesgos y errores aleatorios, y de la síntesis de la mejor evidencia procedente de los estudios disponibles, pudiendo también incorporarse técnicas cuantitativas de meta-análisis para combinar y resumir los resultados. Ante la evidente falta de información de ensayos clínicos con comparaciones directas entre medicamentos que compiten entre sí, viene siendo cada vez más frecuente el uso de técnicas que permiten establecer comparaciones indirectas.

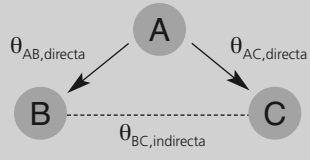
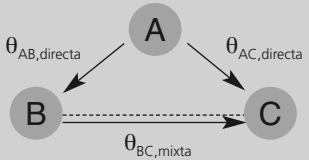
El excelente trabajo, y su editorial, publicado en el último número de la revista^{1,2}, describe los resultados sobre la utilización de comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos llevados a cabo por el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GÉNESIS). Opinamos que los autores exponen sus datos claramente pero nos gustaría aprovechar la oportunidad para aportar alguna información adicional y complementar algunas consideraciones metodológicas sobre las comparaciones indirectas.

Tal y como afirman los autores^{1,2}, si a partir de datos procedentes de ensayos clínicos primarios (o meta-análisis) sabemos cuanto mejor es un medicamento B respecto a un medicamento A y conocemos cuanto mejor es un medicamento C respecto al mismo comparador A, entonces en ausencia de estudios que presenten comparaciones directas de B respecto a C, es posible establecer una comparación indirecta y obtener una estimación de la medida del efecto θ de la forma³:

$\theta_{BC,indirecta} = \theta_{AC,directa} - \theta_{AB,directa}$ (tabla 1). De la misma manera, cuando se dispone de evidencia (generalmente limitada) de estudios que presentan comparaciones directas de B respecto a C, es posible combinar la evidencia directa e indirecta en una comparación mixta (en inglés, *mixed-treatment comparison*) ponderando θ por el inverso de su varianza (tabla 1). Una de las ventajas de las comparaciones indirectas y mixtas, y su extensión en los meta-análisis en red (en inglés, *network meta-analysis*) radica en que cuando la evidencia directa es limitada o insuficiente pueden permitir aproximarse a cuestiones clínicamente relevantes (p.ej., ¿qué medicamento es más seguro en una indicación determinada?). Sin embargo, es importante remarcar que la evidencia indirecta es de carácter observacional, generalmente exploratoria (generadora de hipótesis), puede presentar serios problemas de validez interna⁴ y requiere emitir sobre ellas las asunciones de transitividad y consistencia.

La transitividad es una propiedad que debe cumplirse para obtener evidencia indirecta. De hecho, para establecer una comparación indirecta del tipo θ_{BC} es necesario conocer θ_{AC} y θ_{AB} . En la literatura, la propiedad transitiva también se ha denominado similitud⁵. El concepto de similitud puede llevar al lector a pensar sobre la necesidad de que todas las características de los estudios, de los pacientes, etc. sean semejantes, cuando en realidad una comparación indirecta podría establecerse aun cuando existan características distintas entre estudios siempre y cuando no existan factores modificadores del efecto. Sin embargo, el concepto de transitividad describe mejor su alcance (comparar dos tratamientos a través de un tercero). De hecho, también se puede hablar de transitividad cuando los ensayos AC y AB son comparables por no diferir en relación a la distribución de factores modificadores del efecto. La violación de la asunción de transitividad puede producirse especialmente cuando se comparan tratamientos 'antiguos' respecto a tratamientos 'nuevos' debido a que pueden existir variables no observadas que pueden diferir entre las comparaciones (p.ej., diseño de los estudios, tratamientos concomitantes, etc.), si bien es posible identificar a priori posibles factores modificadores del efecto y comparar sus distribuciones. También es posible que no se cumpla la transitividad cuando los tratamientos han sido estudiados en indicaciones terapéuticas diferentes. Aunque existen excepciones, esto puede suceder cuando A es un medicamento de se-

Tabla 1. Consideraciones prácticas sobre las comparaciones indirectas y mixtas

	Comparaciones indirectas	Comparaciones mixtas
Gráfico conceptual		
Asunciones	Transitividad	Transitividad Consistencia
Magnitud del efecto	$\theta_{BC,indirecta} = \theta_{AC,directa} - \theta_{AB,directa}$	$[\theta_{BC,mixta}] = \frac{\theta_{BC,directa} \times (1/V[\theta_{BC,directa}]) + \theta_{BC,indirecta} \times (1/V[\theta_{BC,indirecta}])}{(1/V[\theta_{BC,directa}]) + (1/V[\theta_{BC,indirecta}])}$
Medidas de dispersión	$V[\theta_{BC,indirecta}] = V[\theta_{AC,directa}] + V[\theta_{AB,directa}]$ $EE[\theta_{BC,indirecta}] = \sqrt{V[\theta_{BC,indirecta}]}$ IC 95%: $\theta_{BC,indirecta} \pm 1,96 \times EE[\theta_{BC,indirecta}]$	$V[\theta_{BC,mixta}] = \frac{1}{(1/V[\theta_{BC,directa}]) + (1/V[\theta_{BC,indirecta}])}$ $EE[\theta_{BC,mixta}] = \sqrt{V[\theta_{BC,mixta}]}$ IC 95%: $\theta_{BC,mixta} \pm 1,96 \times EE[\theta_{BC,mixta}]$
	Donde: $V[\theta_{AC,directa}] = ((IC_{superior} - IC_{inferior})/3,92)^2$ $V[\theta_{AB,directa}] = ((IC_{superior} - IC_{inferior})/3,92)^2$	Donde: $V[\theta_{BC,directa}] = ((IC_{superior} - IC_{inferior})/3,92)^2$ $V[\theta_{BC,indirecta}] = V[\theta_{AC,directa}] + V[\theta_{AB,directa}]$
	θ : diferencia absoluta del riesgo (DR), logaritmo del riesgo relativo (log RR), logaritmo de la razón de odds (log OR), diferencia de medias (wmd) o diferencia de medias estandarizadas (smd); V: varianza; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar.	

gunda línea, mientras que B y C son de primera y segunda línea, lo cual hace que no pueda asumirse que los pacientes del ensayo BC podrían haber sido aleatorizados en el ensayo AC.

Diversos autores⁶ formulan la transitividad diciendo que si los ensayos AC no tienen un brazo B y los ensayos AB no tienen un brazo C, puede considerarse que los brazos B o C han sido excluidos debidos al azar. De este modo, la transitividad no se cumplirá si la elección de la comparación está asociada con el efecto relativo de las intervenciones. Esto pone de manifiesto la fuerza de la asunción que ha de adoptarse, pues es sabido que la elección de los tratamientos que se evalúan en los estudios son raramente elegidos al azar.

Otro aspecto importante de las comparaciones mixtas e indirectas es la consistencia, que se refiere al nivel de acuerdo en un bucle, o ciclo cerrado, entre la evidencia procedente de comparaciones directas e indirectas (tabla 1). Es decir, se habla de consistencia cuando no existen discrepancias entre los estimadores θ de la comparación directa e indirecta ($\theta_{directa} = \theta_{indirecta}$). Como sucede con la transitividad, los estudios combinados en las comparaciones no deben presentar diferencias en relación a la distribución de los factores modificadores del efecto para que los resultados sean consistentes. Del mismo modo, la ausencia de tratamientos en un estudio incluido en el bucle, o ciclo cerrado, debe ser aleatorio o haberse producido al azar.

Algunos autores^{7,8}, han manifestado que las comparaciones mixtas e indirectas pueden sobre- o infraestimar los efectos de los tratamientos en relación a la evidencia procedente de comparaciones directas. Otros autores sugieren lo contrario⁹. Detrás de las comparaciones indirectas, existen otras limitaciones metodológicas que son comunes con las técnicas de meta-análisis (p.ej., falta de homogeneidad, sesgo de publicación, sesgo de selección, etc.). Los propios metodólogos reconocen abiertamente que es muy probable que las técnicas tengan que seguir desarrollándose y evaluándose rigurosamente para aumentar el conocimiento disponible antes de su amplia generalización¹⁰. En nuestra opinión, las comparaciones indirectas pueden ser perfectamente válidas en los procesos de evaluación de medicamentos siempre que se consideren los supuestos antes mencionados. De hecho, a falta de mejores evidencias algunas agencias gubernamentales como el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) en Reino Unido, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) o el *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* en Australia, ya están considerando los resultados de las comparaciones indirectas como una fuente de información complementaria (no excluyente) para guiar la toma de decisiones en distintos niveles.

Conflicto de intereses

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesaria-

mente el punto de vista de los organismos en los que trabajan. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp*. 2012. 10.1016/j.farma.2011.11.005
2. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp*. 2012. 10.1016/j.farma.2011.06.007
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
4. Baker SG, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: if A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:13. Erratum in: *BMC Med Res Methodol*. 2003;3(1):23.
5. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *PLoS One*. 2010;5(11):e11054.
6. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc*. 2006;101:447-59.
7. Chou R, Fu R, Huffman LH, Korhuit PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet*. 2006;368:1503-15.
8. Mills EJ, Ghement I, O'Regan C, Thorlund K. Estimating the power of indirect comparisons: a simulation study. *PLoS One*. 2011;6(1):e16237.
9. Madan J, Stevenson MD, Cooper KL, Ades AE, Whyte S, Akehurst R. Consistency between direct and indirect trial evidence: is direct evidence always more reliable? *Value Health*. 2011;14(6):953-60.
10. 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.

F. Catalá-lópez^{1,2,3*} y A. Tobías⁴

¹ Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, España. ² Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España. ³ División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España. ⁴ Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA), Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ferran_catala@hotmail.com (F. Catalá-López).

Recibido el 30 de enero de 2012; aceptado el 8 de febrero de 2012.
DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.58