



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



EDITORIAL

Comparaciones indirectas

Indirect comparisons

A. Ortega Eslava^{a,*}, M.D. Fraga Fuentes^b, E.J. Alegre Del Rey^c y P. Ventayol Bosch^d

^a Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Recibido el 27 de mayo de 2011; aceptado el 3 de junio de 2011

Disponible en Internet el 17 de enero de 2012

Cuando se evalúan medicamentos para su uso en los hospitales el principal objetivo que se persigue es su posicionamiento en la terapéutica de los pacientes, lo que requiere la comparación frente a las alternativas existentes. Hoy, los ensayos clínicos comparativos con asignación aleatoria y las revisiones sistemáticas y/o metanálisis se consideran las mejores fuentes de evidencia, pero no carecen de limitaciones.

Cuando se trata de evaluar nuevos fármacos es muy difícil que haya metanálisis o revisiones sistemáticas, pero cabría esperar que existieran ensayos clínicos comparativos frente a las alternativas activas. Sin embargo, como se puede apreciar en el artículo publicado en este mismo número¹, en muchas ocasiones estos estudios no existen, probablemente porque la legislación no lo exige o no interesa a los que realizan la investigación.

Esta situación lleva a los clínicos a tener que comparar la evidencia existente en ausencia de estudios comparativos. Sin embargo, sí que existen en muchas ocasiones, por ejemplo, estudios de cada uno de los fármacos frente a un comparador común que puede ser placebo, el comparador de referencia cuando se empezaron los estudios pero no el actual, etc. En estas situaciones pueden ser de gran utilidad lo que se conoce como comparaciones indirectas. Estas también serían de utilidad, cuando hay comparaciones

directas, pero no son concluyentes, resultan insuficientes o son de mala calidad.

Una comparación indirecta hace referencia a una comparación de diferentes intervenciones en salud usando datos de estudios separados. Dentro de estas, se hace referencia a comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas cuando se comparan directamente los resultados de los brazos individuales de diferentes estudios como si se tratara de brazos de un mismo estudio, sin considerar el grupo control de ninguno de los estudios. Este método no debería utilizarse por los sesgos que conlleva².

Las comparaciones indirectas ajustadas, incluyendo las comparaciones de tratamientos múltiples (*mixed treatment comparisons*), son comparaciones indirectas de diferentes tratamientos ajustados de acuerdo con los resultados de su comparación directa con un control común, de modo que la fortaleza de los ensayos con asignación aleatoria se mantiene en cierta medida. Por ejemplo, si hay 2 ensayos clínicos comparativos uno de A vs. C y otro de B vs. C, podemos comparar A vs. B, comparando el efecto relativo de A vs. C con el de B vs. C. La evidencia indica que en muchas ocasiones los resultados de una comparación indirecta ajustada y una comparación directa son consistentes. Este tipo de comparaciones indirectas es más adecuado².

Poder aplicar comparaciones indirectas requiere ciertas asunciones importantes: la similitud clínica y metodológica, la consistencia y la homogeneidad. Cualquier violación de una de estas puede invalidar la comparación indirecta.

La similitud hace referencia a que los pacientes, tratamientos, duración del seguimiento, etc., y los métodos de

Véase contenido relacionado en DOI:

10.1016/j.farma.2011.11.005

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aortega@Unav.Es (A. Ortega Eslava).

los estudios combinados, con especial atención a la medición de los resultados, deben ser similares. Es importante que todas las covariables que puedan modificar el efecto relativo sean similares en los estudios combinados.

La consistencia hace referencia a que si existe evidencia de estudios comparativos directos y de comparaciones indirectas los resultados de ambos deben ir en la misma dirección, en caso contrario se deben investigar las causas de la discrepancia.

Por último, si en la comparación indirecta se van a utilizar resultados obtenidos de un metanálisis, es necesario que los estudios que se combinan sean similares y sus resultados sean homogéneos. La heterogeneidad de los estudios incluidos en el metanálisis se puede comprobar estadísticamente mediante Chi^2 y cuantificar mediante I^2 .

Una vez seleccionados los estudios que se van a comparar de modo indirecto, es necesario combinar sus resultados. La comparación informal de los intervalos de confianza de los riesgos relativos, las razones de odds, los hazard ratio o reducciones absolutas de riesgo de cada uno de los estudios es una práctica inadecuada. Existen métodos más adecuados, a la vez que sencillos, para combinar estos resultados de los estudios, como el método de Bucher³. Este método se puede utilizar cuando hay un comparador común, si hay un estudio o metanálisis de A vs. C y otro de B vs. C y queremos estimar el efecto relativo de A vs. B y la incertidumbre de esta estimación. En este método se toma el logaritmo de las razones de odds (odds ratio, OR), u otra medida del efecto relativo, siendo $\text{OR}_{AB} = \text{OR}_{AC} / \text{OR}_{BC}$, por tanto $\text{Ln OR}_{AB} = \text{Ln OR}_{AC} - \text{Ln OR}_{BC}$ y por tanto EE (Ln OR_{AB}) = $\sqrt{[\text{EE}(\text{Ln OR}_{AC})^2 + \text{EE}(\text{Ln OR}_{BC})^2]}$. Siendo EE el error estándar. Así con el EE se puede estimar el intervalo de confianza de la estimación de la OR para la comparación A vs. B.

En internet existe una calculadora creada por Wells et al.⁴ para poder realizar estos cálculos de modo sencillo.

Existen otros métodos de comparaciones indirectas ajustadas más complejos como son los llamados *mixed treatment comparisons* y los *network metanalysis*, aunque los primeros pueden considerarse como un caso especial de los segundos. Las *mixed treatment comparisons* son aquellas que combinan evidencia de comparaciones directas e indirectas. Si la evidencia disponible consiste en una red o *network* de múltiples ensayos clínicos incluyendo comparaciones directas, indirectas o ambas, estas se pueden combinar en los *network metanalysis*⁵. Cuando se comparan más de 2 tratamientos mediante más de 2 estudios, puede ser más adecuado realizar entonces un *network metanalysis* en lugar de compararlos 2 a 2⁶. Estos métodos son más complejos y requieren programas más sofisticados para combinar los estudios, en ellos generalmente se utilizan métodos bayesianos y recomiendan realizar análisis de sensibilidad modificando las covariables, el método de combinación de los estudios, etc. Estos métodos ordenan los tratamientos y estiman la probabilidad de que cada tratamiento sea el mejor.

En cualquier caso, las comparaciones indirectas tienen un hueco en la evaluación de medicamentos pero tampoco hay que darles más valor que el que tienen, ni tienen que sustituir a las evaluaciones en ensayos clínicos

comparativos. Las comparaciones indirectas tienen muchas limitaciones y hay que ser muy conscientes de ellas para saber cuándo se pueden utilizar y en qué medida se puede uno apoyar en sus resultados. Es imprescindible analizar su validez interna y externa, como con todo tipo de estudios o modelos⁵. Para analizar la validez externa, se considera en qué medida se pueden extrapolar los resultados a un ámbito particular.

Los pilares básicos para evaluar la validez interna de la comparación indirecta son tres⁵. El primero, que los estudios que se combinan sean los adecuados, es decir, sean estudios frente a los comparadores adecuados y que se hayan elegido todos los estudios relevantes. Por ello tiene mucha importancia cómo se ha realizado la búsqueda de los estudios y si se han considerado los posibles sesgos, como el de publicación, etc. Si no se han seleccionado adecuadamente los estudios a combinar, de nada sirve que la combinación se haga de modo adecuado; se habrá dejado de incorporar la evidencia relevante, lo mismo que ocurre cuando seleccionamos estudios para un metanálisis.

El segundo pilar básico de la validez es la calidad de los estudios combinados. Si los estudios que existen, aunque estén bien seleccionados, son de baja calidad, no se puede obtener un resultado de alta calidad de su combinación. Es importante fijarse en aspectos como la asignación a los tratamientos, la ocultación de la secuencia de aleatorización, la exclusión tras la aleatorización, el ciego, las pérdidas de seguimiento, etc.

Por último, es importante evitar el sesgo de confusión por violación de la asunción de similitud y consistencia. Es importante valorar la similitud entre los estudios combinados en las características de los pacientes, la unidad de medida del resultado, el protocolo (por ejemplo, posibles tratamientos complementarios), la duración del tratamiento, el tiempo de seguimiento, el tratamiento de las pérdidas, el momento en que se realiza el estudio, etc.

Si hay sospecha de sesgo, no es necesario descartar la evaluación por completo, pero es importante valorar en qué sentido puede influir en el resultado, o incluso existen técnicas para poder corregir por ciertas variables: por ejemplo, cierta heterogeneidad se puede corregir mediante análisis de subgrupos, metarregresión, etc., aunque estas medidas también tienen sus limitaciones.

En conclusión, al evaluar nuevos medicamentos para su uso en el hospital, van a darse con frecuencia situaciones en las que las comparaciones indirectas pueden resultar útiles y antes que hacer las comparaciones de forma subjetiva y arbitraria, es mejor realizarlas con mayor rigor metodológico. Es importante recordar que las comparaciones indirectas ayudan a tomar la decisión entre alternativas a comparar, pero no serán mejores que los estudios de los que parten y habrá que velar porque se hagan sin sesgos y sin violación de las asunciones para no llegar a conclusiones erróneas. A pesar de la complejidad de los métodos que existen para su realización, cuando se tienen que comparar 2 tratamientos y se dispone de poco tiempo, como es la realidad de la selección en el hospital, existen métodos sencillos como el de Bucher que pueden ayudar a manejar los datos de una forma más fiable que la simple comparación de intervalos de confianza.

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.*
2. Song F. What is indirect comparison? What is...? Series. February 2009 [consultado 22 Feb 2011]. Disponible en: http://www.whatisseries.co.uk/whatis/pdfs/What_is_ind_comp.pdf
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;50:683-91.
4. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [consultada 28 May 2010]. Disponible en: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/884>
5. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barret A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices:-part 1. *Value Health.* 2011;14:417-28.
6. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices-Part 2. *Value Health.* 2011;14:429-37.