

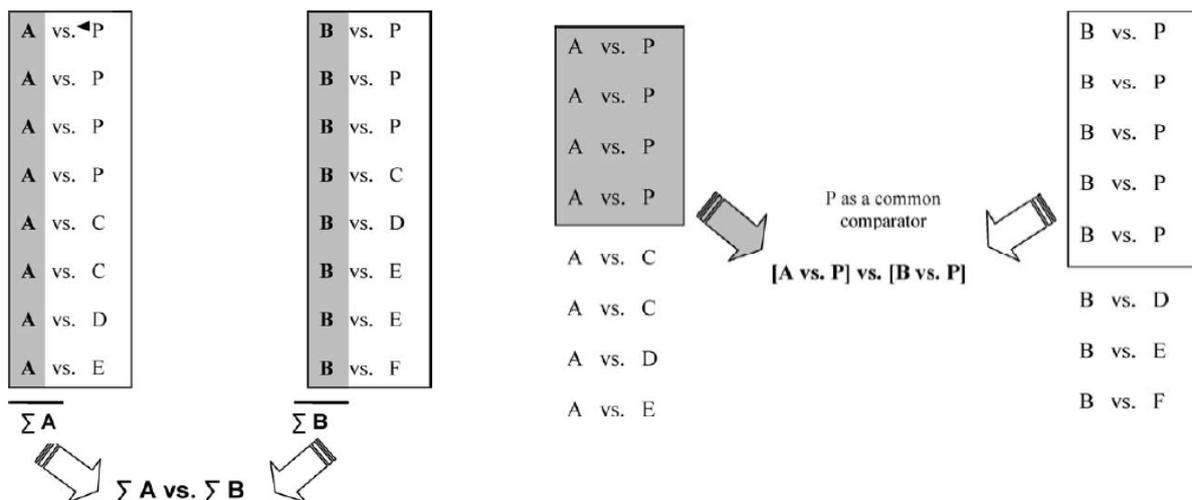
COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA

En el caso de las intervenciones terapéuticas, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) y la revisión sistemática-metaanálisis de los mismos proporcionan uno de los niveles de evidencia más altos y permiten recomendar la mejor opción.

Si queremos comparar la eficacia de un tratamiento A y un tratamiento B en una determinada enfermedad, debemos realizar una búsqueda bibliográfica de los ECAs que comparan directamente ambos tratamientos (*head-to-head*). Sin embargo, en numerosas ocasiones no existen comparaciones directas o son insuficientes y/o de mala calidad metodológica. En estos casos se puede intentar resolver la cuestión mediante su comparación indirecta (*indirect comparison*).

La comparación indirecta no ajustada (*unadjusted indirect comparison* o *naïve method*) entre la eficacia de ambos tratamientos (pacientes tratados con A en diferentes estudios vs. tratados con B en otros estudios), como si se tratara de dos cohortes, es inaceptable por los numerosos sesgos que conlleva.

Por el contrario, a partir de ECAs que valoren por separado la eficacia de los dos tratamientos de interés (A y B) frente a un control común C (A vs. C y B vs. C), podemos indirectamente comparar la eficacia de A vs. B. Con la comparación indirecta ajustada (*adjusted indirect comparison*), en la que se compara la eficacia de A vs. C frente a la de B vs. C, se preserva la aleatorización original de los pacientes incluidos en los diferentes ECAs. La validez de los resultados de este método implica asumir que el efecto de ambos tratamientos es consistente entre los ECAs de ambos grupos (los resultados de A y B vs. C deberían ser intercambiables). Esta condición exige que no existan diferencias importantes en las características de los pacientes y en la calidad de los estudios incluidos. Aunque muchas de estas posibles diferencias pueden ser fácilmente verificadas o controladas mediante modelos de regresión, otras requieren asunciones que no pueden demostrarse. Por otra parte, como las comparaciones indirectas son esencialmente estudios observacionales, en ellas siempre puede existir confusión (*confounding*) residual. Pese a estas limitaciones, se ha comprobado que los resultados de las comparaciones indirectas tienen un grado de concordancia bastante aceptable respecto a las comparaciones directas e incluso, en algunos casos, pueden estar menos sesgados.



Comparación indirecta no ajustada

Comparación indirecta ajustada

Aunque existen otros procedimientos estadísticos (meta-regresión, *network meta-analysis*, métodos Bayesianos), el método de Bucher es uno de los más utilizados para la comparación indirecta ajustada debido a su menor complejidad, pudiendo aplicarse con

diversos estimadores (diferencias de medias, riesgos relativos, *odds ratios*, diferencias de riesgos, *hazard ratios*). En el caso de que varios estudios se integren mediante metaanálisis es preferible utilizar el método de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. Los cálculos matemáticos básicos del método de Bucher, claramente detallados por Altman y Bland, son los siguientes:

$$\ln RR_{AB} = \ln RR_{AC} - \ln RR_{BC}$$
$$RR_{AB} = RR_{AC} / RR_{BC}$$

$$\text{Varianza } \ln RR_{AB} = \text{Varianza } \ln RR_{AC} + \text{Varianza } \ln RR_{BC}$$

En caso de revisiones sobre la eficacia de dos fármacos sobre los que no existen evidencias suficientes, se ha recomendado que se incluyan los resultados de la comparación directa y de la indirecta, tratando de explicar las posibles discrepancias entre ellos (la discrepancia entre ambos estimadores puede valorarse estadísticamente calculando la razón de los riesgos relativos y su intervalo de confianza, siguiendo el método descrito por Altman y Bland y Song et al.). Incluso, cuando sea razonable hacerlo (estudios suficientemente parecidos), se pueden combinar ambos resultados, ponderados por el inverso de la varianza, con el objetivo de aumentar el poder estadístico y mejorar la precisión de la estimación.

BIBLIOGRAFÍA

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.

Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.

Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472-6.

Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134.

Song F, Altman DG, Glenny AM, Eastwood A, Deeks JJ. Adjusted indirect comparison for estimating relative effects of competing healthcare interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: MR000020. DOI:10.1002/14651858.MR000020.pub2.

Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol* 2008;61:455-63.

Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24:170-7.

Anexo

| | A vs C | B vs C | | |
|---|--------|-------------|-------|---------|
| Estimador (RR) directo: | 0,39 | 0,68 | | |
| Varianza In estimador directo: | 0,0268 | 0,0254 | | |
| Estimador (RR) ajustado indirecto A vs B: | 0,57 | 0,37 a 0,90 | z | p |
| | | | -2,43 | 0,01496 |

- 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.

| | A vs C | B vs C | | |
|---|--------|-------------|-------|---------|
| Estimador (RR) directo: | 0,39 | 0,68 | | |
| Límite inferior IC 95% estimador directo: | 0,29 | 0,49 | | |
| Límite superior IC 95% estimador directo: | 0,54 | 0,92 | | |
| Estimador (RR) ajustado indirecto A vs B: | 0,57 | 0,37 a 0,89 | z | p |
| | | | -2,46 | 0,01381 |

- Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. BMJ 2003;326:219.

| | Directo A vs B | Indirecto A vs B | | |
|---|----------------|------------------|-------|---------|
| Estimador (RR): | 0,79 | 0,57 | | |
| Límite inferior IC 95% estimador: | 0,67 | 0,37 | | |
| Límite superior IC 95% estimador: | 0,94 | 0,90 | | |
| Estimador (RR) combinado: | 0,76 | 0,65 a 0,89 | z | p |
| | | | -3,43 | 0,00060 |
| Discrepancia entre estimador directo e indirecto: (Razón de riesgos relativos) | 1,39 | 0,86 a 2,23 | z | p |
| | | | 1,35 | 0,17859 |

- Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005;9:1-134.

- Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003;326:472-476.

Hemos diseñado una calculadora Excel que permite realizar con facilidad los cálculos del estimador (en este caso riesgo relativo) indirecto ajustado y combinar éste con el estimador directo. Además, se obtiene un valor de z y el grado de significación estadística (p) asociada.

Las dos calculadoras superiores realizan la comparación indirecta ajustada por el método de Bucher. En la primera (Bucher et al.) se precisan conocer los estimadores de ambos grupos (A vs. C y B vs. C) y las varianzas de sus respectivos logaritmos neperianos. Como éstas no suelen comunicarse en las publicaciones es necesario reproducir los cálculos de los metaanálisis para obtenerlas (hoja RR DerSimonian-Laird). La ventaja de la segunda calculadora (Altman y Bland) es que los cálculos se realizan a partir de los estimadores y sus intervalos de confianza, datos estos que sí se comunican en las publicaciones.

La calculadora inferior (Glenny et al., Song et al.) permite combinar los resultados de la comparación directa (si existe) y de la indirecta, así como valorar su discrepancia.