



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

Análisis "win ratio": Sacubitril/Valsartan “gana” frente a Ramipril en el análisis *post-hoc* del ensayo PARADISE-MI

Hace ya algunos meses se realizó el ensayo PARADISE-MI que evaluó el efecto de sacubitrilo/valsartán (SV) frente a ramipril para la reducción de eventos cardiovasculares tras un infarto agudo de miocardio. Este ensayo tuvo como desenlace principal la muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Como conclusión, no hubo diferencias entre SV y ramipril. Recientemente, en el Congreso Europeo de Cardiología 2022, se presentó un estudio donde se realizó un análisis *post-hoc* del PARADISE-MI utilizándose la fórmula del *win ratio* o análisis de ganancia(1,2).

Entonces, a raíz de este estudio, nos hacemos la pregunta, ¿es el análisis *win ratio* confiable?, ¿se puede aplicar a nuestros pacientes?, ¿cómo saber cuándo es necesario hacer este análisis?. El análisis de ganancia o *win ratio* es una técnica estadística que hace una relación entre los ganadores y perdedores (**figura 01**), se ha utilizado por varios años para poder singularizar los **desenlaces combinados** (en inglés *composite endpoint* o *composite outcome*).

¿qué son los desenlaces combinados? Expliquémoslo con un ejemplo, si uno quisiera saber si el fármaco A es superior al fármaco B reduciendo la mortalidad, o reduciendo la proporción de infartos de miocardio, o reduciendo el número de accidentes

cerebrovasculares, tendríamos tres desenlaces primarios: muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; estos tres desenlaces primarios se agrupan en un sólo desenlace, el cual es conocido como desenlace combinado, que tiene como objetivo minimizar errores o sesgos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Además, también singularizamos para conocer qué evento ocurrió primero. Sin embargo, hoy en día los ECAs especialmente en el área cardiológica utilizan muy a menudo esta técnica(3,4). Los ECAs de ICC utilizan desenlaces combinados que incluyen los desenlaces de mortalidad y de hospitalización por ICC(5). Ahora, respondiendo la primera pregunta, la respuesta es “depende”, el análisis se vuelve controversial cuando fármacos nuevos que no muestran eficacia frente a placebos u otros, son reanalizados en un estudio *post hoc* sin antes haberse aclarado en el protocolo inicial, por ello siempre debe de incluirse una lectura crítica a estos tipos de estudios. Si se puede aplicar a los pacientes, la respuesta vuelve a ser “depende”, primero de saber si el análisis *win ratio* se ha llevado correctamente; segundo, de valorar los riesgos beneficios y por último la costoefectividad de estos fármacos. Otro término que tenemos que tener presente en el análisis de este *post hoc* son los desenlaces que están bajo un consenso por el comité de Clasificación de Eventos Clínicos (CEC, *Clinical Event Classification*), que son desenlaces que se proponen cada cierto tiempo por las partes interesadas (*stakeholders*) que vienen a ser, por ejemplo, investigadores de ensayos clínicos, personal de empresas reguladoras, organizaciones académicas, farmacéuticas y médicas. Estos CEC son propuestos debido a que en ciertos desenlaces en la interpretación pueden ser muy heterogéneos y por ende, se necesita un consenso para llegar a una definición(6). Cuando leemos una análisis *win ratio* tenemos que saber que existen dos modos de llevarlos a cabo, estos son: pareados (*matched*) y no pareados (*unmatched*). Aquello depende de la agrupación de los pacientes, es decir, un emparejamiento de acuerdo a edad, sexo, etc., esto debido a que sería injusto comparar pacientes de 75 años frente a uno de 50 años, por ello se suelen utilizar en su mayoría de veces *scores*, que permiten hacer un emparejamiento equilibrado entre ambos grupos(5).

$$R = \frac{N_w}{N_L}$$

R= resultado, N_w = número de ganadores, N_L = número de perdedores. Los valores suelen oscilar entre $<1, 0$ y > 1 .

Fig. 01
Fórmula simplificada del *win ratio*

Entonces, en el análisis *post hoc* del PARADISE-MI primero se analizó el resultado primario de acuerdo al siguiente orden jerárquico: 1) muerte por causas cardiovasculares; 2) primera hospitalización por ICC; 3) primer episodio ambulatorio de ICC sintomática. Los resultados se analizaron mediante el análisis de *win ratio*, mediante el cual cada paciente en el grupo de estudio que recibió SV se comparó individualmente con cada paciente que recibió ramipril, después del cual se asignó un ganador y un perdedor. Una relación de victorias que superó los 1,0 significaba que el resultado favoreció al grupo que recibió SV. (2) El análisis jerárquico del resultado primario demostró entonces un mayor número de victorias para el grupo de SV con respecto a la muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca ambulatoria (1.265.767 [15,7%] victorias y 1.079.502 [13,4%] pérdidas), para una relación de victorias totales de 1,17 (IC del 95% 1.03-1.33). La relación de victorias fue impulsada principalmente por la muerte por causas cardiovasculares y la hospitalización por insuficiencia cardíaca(2). "Estos análisis exploratorios no alteran los resultados neutros primarios del medicamento en el infarto agudo de miocardio" -dijo el Dr. Berwanger en el congreso ESC- "pero proporcionan evidencia de apoyo para guiar las decisiones de reemplazar los inhibidores de la ECA por SV una vez que se haya desarrollado una insuficiencia cardíaca sintomática"(7).

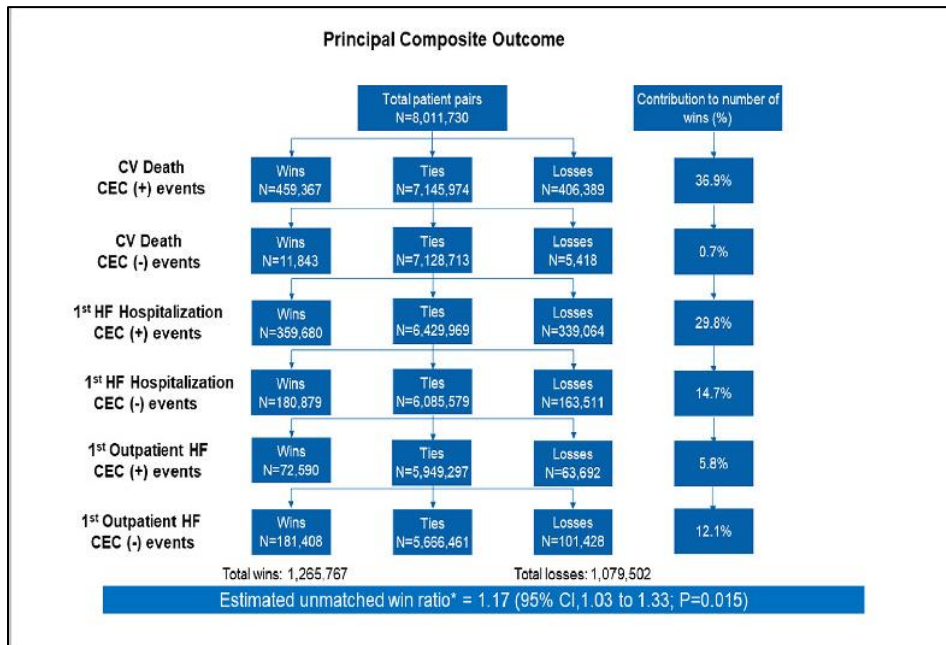


Fig. 01
Fórmula simplificada del *win ratio*



Autor:

Dr. Fabián Andrés Chávez Ecos

Ciudad: Ica-Perú

Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica – Facultad de Medicina Humana Daniel Alcides Carrión

Líder emergente SIAC

Referencias:

1. Pathak P. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor in Acute Myocardial Infarction. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–2.
2. Berwanger O, Pfeffer M, Claggett B, Jering KS, Maggioni AP, Steg PG, et al. Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win-ratio analysis of the PARADISE-MI trial. *Eur J Heart Fail*. 2022
3. Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvany A, Alonso J, et al. Composite Endpoints in Clinical Trials. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008;61(3):283–90.
4. Huque MF, Alesh M, Bhore R. Addressing Multiplicity Issues of a Composite Endpoint and Its Components in Clinical Trials. 2011;21(4):610–34.
5. Sci-Hub | The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *European Heart Journal*, 33(2), 176–182.
6. Sharma A, Mahaffey KW, Gibson CM, Hicks KA, Alexander KP, Ali M, et al. Clinical events classification (CEC) in clinical trials: Report on the current landscape and future directions — proceedings from the CEC Summit 2018. *Am Heart J*. 2022;246:93–104.
7. PARADISE-MI results obscured as post hoc analysis finds flaws | MDedge Cardiology. Available from: <https://www.mdedge.com/cardiology/article/257830/acute-coronary-syndromes/paradise-mi-results-obscured-post-hoc-analysis>