

Limitaciones y virtudes del ensayo TRILUMINATE y del nuevo concepto metodológico Win ratio, tasa de vencedores

Limitations and Virtues of the TRILUMINATE Trial and the Win Ratio, a New Methodological Concept

CARLOS TAJER^{MTSAC}, JUAN MARIANO STATTI^{MD}, MARIANO ADAMOWSKI, MARIANO DE ABREU^{MTSAC}, JAVIER MARIANI^{MTSAC}

En el Congreso 2023 del American College of Cardiology se presentó el estudio TRILUMINATE, publicado en forma simultánea en el *New England Journal of Medicine*, (1) que evaluó con un diseño randomizado la utilidad de un nuevo dispositivo para corregir la insuficiencia tricuspídea grave. El punto final del ensayo era un combinado de muerte, reinternación por insuficiencia cardíaca y un puntaje de calidad de vida. Se utilizó como método de análisis el *win ratio*, una propuesta de Stuart Pocock en 2012, (2) aún poco conocida por los profesionales. El trabajo se presenta como exitoso, con un *win ratio* (tasa de vencedores, cuyo significado explicaremos en el curso de este artículo) de 1,48 (IC 95% 1,06 a 2,13), lo que indica que, en forma global, la intervención fue mejor en un 50% que el control. La lectura crítica nos mostrará las limitaciones de esta interpretación en el ensayo, y una mirada un poco más prudente de sus resultados.

Partamos del problema médico: la insuficiencia tricuspídea es una valvulopatía que en la mayor parte de los casos acompaña a otras cardiopatías estructurales. Una de las grandes preguntas frente a un paciente con esta disfunción es en qué medida, si pudiéramos corregirla, modificaríamos su evolución y calidad de vida. De tal forma que, si la intervención fuera eficaz en reducir la magnitud de la insuficiencia en forma marcada, tendríamos información clave sobre el rol de la misma en la clínica del paciente. Este estudio brinda una respuesta clara a la pregunta, aunque a nuestro juicio no coincidente con la interpretación de los autores.

El segundo punto metodológico es la validez del punto final elegido para configurar el *win ratio* o tasa de ganadores. Conviene aquí una descripción conceptual y técnica de este método.

En los estudios de duración breve, como la fase aguda del infarto, obtenemos una tasa de eventos en cada grupo y podemos calcular en forma confiable el riesgo relativo. Así, si la mortalidad en el grupo intervenido resulta 8% y en el grupo control 10%, el riesgo relativo es $8/10 = 0,8$, o lo que es lo mismo, una reducción del 20% del evento. En los estudios de seguimiento prolongado los eventos pueden transcurrir en momentos diferentes; no es lo mismo la muerte en el

primer mes que a los cinco años, aunque en el análisis crudo a los cinco años ambos eventos se expresen con un paciente fallecido, lo que requiere una corrección actuarial. Uno de los problemas en el análisis de puntos combinados es que los métodos habituales utilizan el primer evento sin priorizar si se trata de muerte u otros. La comparación se hace en forma actuarial, es decir, ajustando los tiempos en los cuales se produce el evento, y el análisis que permite estimar el riesgo relativo es el riesgo proporcional de Cox, expresado como hazard ratio, que también tiene limitaciones cuando el efecto no es constante a través del tiempo.

Pocock propuso en 2012 un abordaje diferente para superar varias de estas limitaciones, el denominado *win ratio* o tasa de vencedores, que prioriza al evento de muerte en forma jerárquica respecto de cualquier otro. El ejemplo que publicó en el trabajo original era un estudio con un punto final combinado de muerte y reinternación por insuficiencia cardíaca.

El *win ratio* propone un análisis comparativo por pares de pacientes entre el grupo intervenido y el grupo control. Pueden en este caso darse dos alternativas, que ejemplificamos a través de un estudio de 100 pacientes por grupo.

Alternativa A: los pacientes son apareables por criterios de riesgo en forma sencilla.

En ese caso haremos 100 comparaciones en forma jerárquica. El primer evento será el más grave, en este caso mortalidad. ¿Quién es el vencedor? Varias posibilidades sencillas.

- 1) No falleció ninguno del par: empate
- 2) Falleció uno del grupo control: es un vencedor del grupo intervención (y viceversa)
- 3) Fallecieron ambos: el que fallece después es el vencedor.

Supongamos que con este análisis en 30 casos obtuvimos ganadores, 20 en el grupo intervención y 10 en el grupo control.

Continuamos con la comparación sobre el evento internación sobre los restantes 70 casos, con los mismos criterios que en el anterior. Supongamos que en otros 30 casos obtuvimos ganadores, 18 en el grupo intervención y 12 en el grupo control.

El *win ratio* se calcula comparando los ganadores en cada grupo.

En el ejemplo el grupo intervención suma 20 ganadores en mortalidad y 18 en internaciones, un total de 38, y el grupo control 10 y 12 respectivamente, total 22. $Win\ ratio = 38/22 = 1,73$, es decir, 73% más ganadores en el grupo intervención. Los programas estadísticos calculan el intervalo de confianza y nos dan la significación: *win ratio* 1,73 (IC 95% 1,05-3,1), $p = 0,04$. Este cálculo puede efectuarse en la planilla adjunta. (apéndice)

<https://gedic.files.wordpress.com/2023/03/calculador-win-ratio.xlsx>.

Alternativa B: no genera pares por riesgo, sino compara todos contra todos. Fue la aplicada en este ensayo.

En la mayoría de los estudios no es fácil adoptar criterios de apareamiento, que podrían resultar subjetivos o erróneos, y se propone alternativamente comparar cada paciente de un grupo con todos los pacientes del otro. Con 100 pacientes en cada grupo tendríamos 100×100 comparaciones = 10 000 en total. El cálculo del *win ratio* es similar pero el análisis estadístico requiere un abordaje de mayor complejidad.

El *win ratio* es reconocido por la FDA como método válido para la evaluación y patentamiento de fármacos y dispositivos, y se ha aplicado en estudios prospectivos con resultados sólidos. (3,4)

El empleo del Win ratio en el estudio TRILUMINATE

Los autores aplicaron en forma prospectiva el diseño de análisis de pares no apareados por características basales, incluso para el cálculo de la muestra. Cada uno de los 175 pacientes de cada grupo fue comparado con cada paciente del otro grupo. El total de comparaciones fue de $175 \times 175 = 30\ 625$.

El punto final jerárquico combinado fue muerte, internación por insuficiencia cardíaca y cambio de por lo menos 15 puntos en el *score* de calidad de vida.

Primera crítica conceptual: dado que el win ratio aporta un punto por vencedor, es obvio que vencer en no fallecer o evitar internaciones es mucho más relevante que vencer por puntos en un puntaje de calidad de vida en un estudio abierto, es decir, donde los pacientes saben si han sido intervenidos o no. Mucho más si los eventos no van en el mismo sentido, como ocurrió en este ensayo.

Veamos los resultados informados (Tabla): el total final fue: vencedores, en el grupo intervención 11348, en el grupo control 7643, empate 11638. La suma $11348 + 7643 + 11638 = 30625$, es decir, número total de comparaciones posible.

Aunque no se muestra en el trabajo principal la comparación de sobrevida libre de internaciones aparece en un gráfico del suplemento del artículo, donde queda clara la ventaja evolutiva del grupo control respecto de la intervención. (Figura 1)

Segundo planteo conceptual: el punto final principal favorece al grupo de intervención a expensas de una

	Vencedores intervención	Vencedores Control	Diferencia a favor intervención	Win ratio	Win ratio acumulado
Mortalidad	2884	2644	240	1,09	1,09
Internación	1948	2871	-923	0,68	0,88
Cambio <i>score</i> ≥ 15	6516	2128	4388	3,06	1,48
	11348	7643	3705		

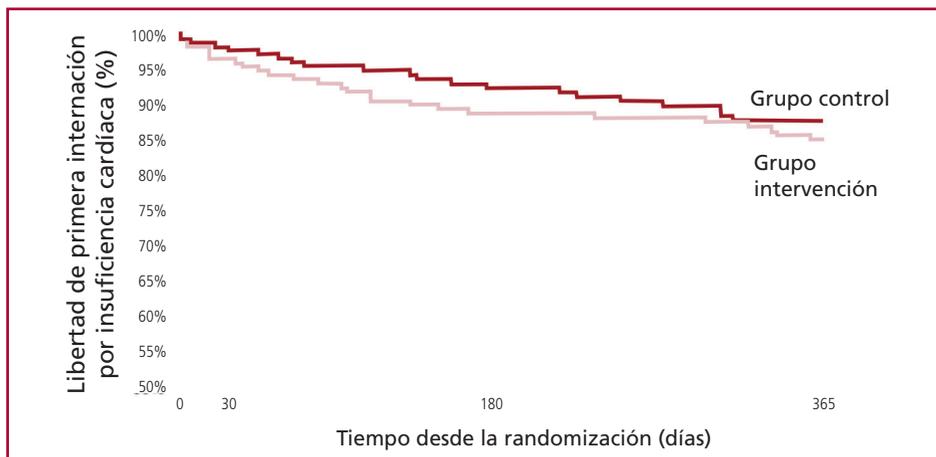


Fig. 1. Curva actuarial de libertad de internación por insuficiencia cardíaca. Se observa una mejor evolución el grupo control. (Cita 1 – Suplemento)

gran mejoría en el puntaje de calidad de vida, 3 veces mayor, aunque la tendencia de los dos primeros eventos agrupados de muerte y reinternaciones favorece al grupo control. Dado que la calidad de vida tiene una carga de subjetividad que podría ser potenciada por tratarse de un estudio abierto sin “sham”, es decir, sin procedimiento simulado, la conclusión del beneficio del procedimiento queda debilitada.

Trataremos de enunciar preguntas que a nuestro entender el trabajo responde, aunque no exactamente como plantean los autores.

1) ¿Fue exitoso el procedimiento de colocación del dispositivo para corregir la insuficiencia tricuspídea?

La insuficiencia tricuspídea mejoró extraordinariamente con el procedimiento. El 87% quedó con insuficiencia moderada o menos. Como era de esperar muy pocos cambiaron en el grupo control, sólo 4,8% modificaron su severidad a moderada o menos.

2) ¿La corrección de la insuficiencia tricuspídea jugó un rol importante en la evolución de los pacientes?

La respuesta es opinable, dado que los eventos que podríamos considerar mayores, mortalidad y reinternaciones, favorecieron tendencialmente al grupo control, mientras que los índices de calidad de vida y la caminata de seis minutos favorecieron al grupo intervención. La diferencia en la caminata de seis minutos fue similar a la que se suele ver en otros estudios con fármacos por ejemplo para hipertensión pulmonar, que tampoco impactan en eventos mayores como internaciones o mortalidad. Esta observación brinda un mensaje importante sobre el rol clínico de la insuficiencia tricuspídea: el estudio demuestra que con el dispositivo se reduce mucho la insuficiencia tricuspídea sin un impacto clínico fuerte sobre la evolución. Sin duda para justificar esta intervención con sus eventuales costos se requerirán ensayos de mayores dimensiones.

3) ¿Qué aspectos de la presentación de los resultados pueden considerarse inusuales o criticables para este tipo de ensayo?

- a) Un aspecto inicial es que el estudio no fue efectuado por un grupo de investigación independiente, sino que cada uno de los pasos tuvo la participación del laboratorio de producción de la prótesis, sesgado por sus obvios intereses corporativos.
- b) En ninguna tabla del trabajo se muestra la tasa de mortalidad y de internaciones en forma comparativa, como tampoco los gráficos de sobrevida y sobrevida libre de eventos. Se dejan para el suplemento.
- c) En el resumen no se aportan los datos de mortalidad e internaciones con sus riesgos relativos,

sino sólo se afirma que no fueron diferentes entre ambos grupos. Esa omisión obviamente es atribuible a que la tendencia asociada de ambos eventos era negativa para el grupo intervención.

- d) La falta de análisis parcial del *win ratio*, que favorece en los eventos mayores al grupo control y sólo en calidad de vida, no se expresa claramente. Incluso, en la tabla se formula en forma bastante confusa los ganadores y perdedores, lo que implica que para analizarlo se requiere dedicar mucho tiempo.

Dado que los profesionales tienen tiempos breves para la lectura, estas omisiones contribuyen a aumentar la confusión y llevar a creer la opinión de los autores expresada en sus conclusiones. Es interesante observar, como comentario final, la redacción de las conclusiones: *la reparación de la válvula tricúspide con el dispositivo fue segura para los pacientes, redujo la gravedad de la regurgitación tricuspídea y se asoció a una mejoría de la calidad de vida.*

Los estudios randomizados tienen su mayor fortaleza en ser métodos validados para demostrar causalidad. Si basalmente los dos grupos del ensayo (grupo intervención y grupo control) son idénticos, la única diferencia entre ambos es la intervención en estudio; la mejor evolución en un grupo indica que dicha intervención es la causa de esa diferencia evolutiva. En este caso, los autores fueron prudentes en no atribuir al tratamiento efectuado la causalidad de la mejoría en la calidad de vida, utilizando la frase “se asoció a una mejoría” como fenómeno observacional. Posiblemente esa haya sido la propuesta del grupo editorial para aceptar la publicación de este trabajo con sus limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. TRILUMINATE Pivotal Investigators. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023;4. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
2. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2012;33:176-82. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr352>.
3. Redfors B, Gregson J, Crowley A, McAndrew T, Ben-Yehuda O, Stone GW, et al. The win ratio approach for composite endpoints: practical guidance based on previous experience. *Eur Heart J* 2020;41:4391-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa665>
4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>