

WIN RATIO EN ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS: HERRAMIENTA CLAVE PARA ENDPOINTS COMPLEJOS Y SU INTERPRETACIÓN CLÍNICA

MIRTA CIOCCA¹, RICARDO MASTAI¹, ARTURO CAGIDE²

¹Hospital Alemán de Buenos Aires, ²Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Mirta Ciocca, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina

E-mail: mciocca@intramed.net

Recibido: 8-VI-2025

Aceptado: 9-IX-2025

Resumen

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) constituyen una herramienta fundamental para la evaluación de variadas estrategias de intervención. Su diseño es un aspecto crítico que define la validez de sus conclusiones. De los numerosos condicionantes a contemplar, el punto final es de primordial importancia. Representa el efecto de la intervención sobre la evolución de la entidad clínica considerada. La mortalidad, de cualquier causa o la específica de la enfermedad, las complicaciones de cierta gravedad y las internaciones, son clínicamente incuestionables. Cuando el método estadístico es el tiempo al evento (Modelo de Cox), se considera solo el primer episodio. Si este es internación y el posterior de mayor relevancia, es muerte, no será considerado. Además, el Modelo de Cox no permite incluir episodios repetidos. Ahora bien, ¿cuál es la necesidad de incluir en el punto final varios componentes? El objetivo es que el ensayo alcance suficiente potencia, evitando los falsos negativos. En el caso de enfermedades infrecuentes, se puede incrementar el número de pacientes o extender el período de observación, con las complicaciones e implicancias económicas derivadas. El método de la relación de ganadores o win ratio (WR) soslaya esos inconvenientes, ya que en un punto final combinado prioriza los eventos en un ordenamiento jerárquico, permitiendo además computar episodios repetidos. Con el WR es posible también incluir algún subrogante de las complicaciones principales. En este manuscrito se analiza en un ECCA ficticio, la interpre-

tación clínica del efecto de una intervención farmacológica expresado por el WR, describiendo la mecánica conceptual del procedimiento estadístico.

Palabras clave: ensayos clínicos aleatorizados, puntos finales, win ratio, análisis de supervivencia, resultado del tratamiento.

Abstract

Win ratio in randomized clinical trials: a key tool for complex endpoints and their clinical interpretation

Randomized controlled clinical trials (RCTs) are a fundamental tool for evaluating various intervention strategies. Their design is a critical aspect that defines the validity of their conclusions. Of the numerous factors to be considered, the endpoint is of primary importance. It represents the effect of the intervention on the outcome of the clinical entity considered. Mortality, from any cause or disease-specific, complications of a certain severity, and hospitalizations, are clinically unquestionable. When the statistical method is time to event (Cox model), only the first episode is considered. If this is hospitalization and the subsequent, more significant event is death, it will not be considered. Furthermore, the Cox model does not allow for the inclusion of repeated episodes. However, why is it necessary to include multiple components in the endpoint? The objective is for the trial to achieve sufficient power, avoiding false negatives.

In the case of rare diseases, the number of patients can be increased or the observation period extended, with the resulting complications and economic implications. The win ratio (WR) method circumvents these drawbacks, as it prioritizes events in a hierarchical order within a combined outcome, also allowing for the computation of repeated episodes. With the WR, it is also possible to include some surrogate for major complications. This manuscript analyzes the clinical interpretation of the effect of a pharmacological intervention expressed by the WR in a fictitious RCT, describing the conceptual mechanics of the statistical procedure.

Key words: randomized controlled trials, endpoints, win ratio, survival analysis, treatment outcome.

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Los *endpoints* combinados en ensayos clínicos, al incluir varios componentes incrementan su incidencia, y el tamaño muestral se reduce significativamente.
- Si los *endpoints* combinados se analizan con el *hazard* ratio solo se considera el primer evento.
- Esta limitación es crítica cuando los desenlaces incluyen componentes de relevancia desigual (p. ej., muerte e internación).

Aporte del artículo al conocimiento actual

- Describe cómo el win ratio permite priorizar eventos según su impacto clínico en *endpoints* jerárquicos.
- Analiza ventajas, limitaciones y claves para interpretar ensayos que reportan resultados usando win ratio, facilitando su aplicación a la práctica clínica.

En las comunicaciones bibliográficas actuales, no es infrecuente emplear el método de relación de ganadores o win ratio (WR), como procedimiento estadístico alternativo al modelo de Cox de riesgos proporcionales (Cox).

Es por ello que es fundamental para el médico clínico conocer sus bases conceptuales, sus fortalezas y debilidades, y el traslado de las conclusiones de los ensayos que emplearon esta metodología.

Tal vez, una forma de introducir el tema, es considerar una historia ficticia que ejemplifique como y bajo qué condiciones podría emplearse el WR.

Probable historia de ficción

En un estudio clínico en Fase 2, se demostró el beneficio de una nueva intervención para el tratamiento de la hipertensión portal. Se planteó la necesidad de confirmar ese hallazgo en un estudio clínico en Fase 3, controlado con placebo y aleatorizado, que demuestre el beneficio del tratamiento sobre eventos evolutivos (*outcomes*), clínicamente incuestionables, así como sus efectos colaterales y el beneficio clínico neto.

En el protocolo, se definieron los criterios de inclusión, y exclusión. Se eligió como *endpoint* un punto final combinado que incluyó mortalidad de cualquier causa e internación no fatal por hemorragia digestiva. Los resultados serían analizados mediante el Cox.

Sin embargo, los autores concluyeron que era necesario modificar el protocolo inicial, ya que debido a la baja incidencia del punto final, el cálculo de la muestra requeriría un elevado número de pacientes y/o un extenso período de seguimiento, lo cual haría impracticable el ensayo.

En el nuevo protocolo, el punto final quedó integrado por mortalidad de cualquier causa, frecuencia de internaciones no mortales y variación del gradiente de presión portal (GPP), (diferencia entre la presión enclavada en suprahepática y la presión en vena cava inferior) entre los registros basal y a los dos años de seguimiento. En el análisis de resultados se aplicó el método WR.

Concluido el ensayo, se demostró un beneficio clínico definido del nuevo tratamiento en su comparación con el placebo. La relación de ganadores fue a favor del tratamiento con un WR de 1.7 (1.3-2.1), altamente significativo ($p < 0.001$) (Fig. 1). Como información adicional los autores presentaron la tabla de las comparaciones sucesivas de tratamiento vs. placebo (Fig. 2). (habitualmente, en los ensayos reales comunicados en la bibliografía, este tipo de gráfico suele acompañar al resultado principal del mismo).

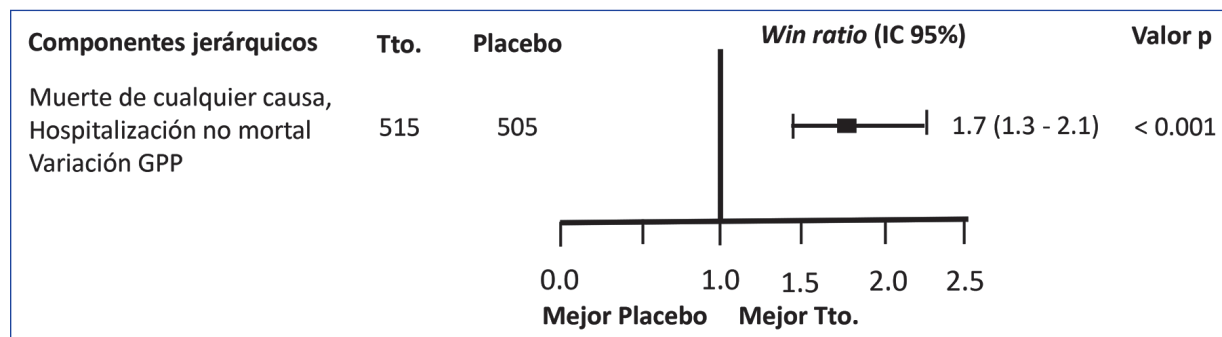
Aquí se plantearon varios interrogantes:

¿Por qué se modificó el punto final?

¿Qué ventajas ofrece el WR?

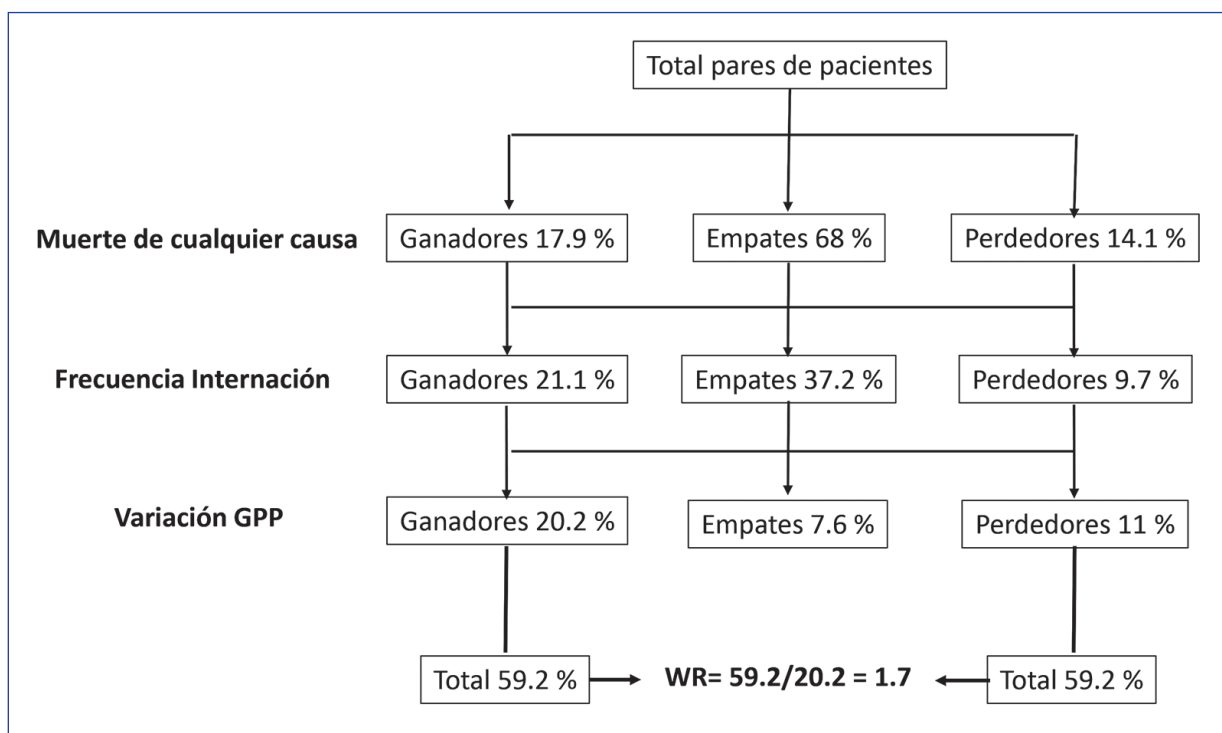
¿Cómo interpretar clínicamente el resultado?

Figura 1 | Ejemplo teórico de un ensayo clínico controlado con placebo y aleatorizado. El resultado, expresado por el *win ratio* con su intervalo de confianza y valor de p, indica la superioridad del tratamiento con relación al placebo



Tto.: tratamiento; GPP: gradiente de presión portal

Figura 2 | Ejemplo teórico de ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, cuyo resultado se ilustró en la Figura 1. El gráfico representa la secuencia de comparaciones para cada uno de los componentes del punto final y el *win ratio* global de 1.7 como expresión de la relación de ganadores/perdedores del grupo tratamiento



GPP: gradiente de presión portal

Win ratio y tiempo al evento (modelo de Cox)

El Cox permite calcular la relación de incidencias del punto final (*hazard ratio*, HR) en función del tiempo, entre los grupos con tratamiento y con placebo. Además con este procedimiento, es posible ajustar las variables de confusión.

Si el punto final es combinado incluyendo varios componentes, el modelo registra el tiempo al primer episodio, no considerando los que ocurren con posterioridad. Por ejemplo, en el caso de que el *outcome* combinado es muerte de cualquier causa o internación no mortal, si la internación es seguida, algún tiempo después de

muerte, el Cox evalúa exclusivamente el tiempo a la internación descartando el episodio fatal. En esta situación extrema podría ocurrir, que con tratamiento la mortalidad resulte menor, pero con muchas más internaciones. En este caso es factible concluir, que la intervención no difiere del placebo aun cuando redujo una variable mucho más relevante como la mortalidad (Fig. 3). Al aplicar el WR a dicho ejemplo, se tiene que comparar por pares todos los individuos del grupo tratado con todos los del control¹⁻³.

Para ello es necesario colocar en un orden jerárquico según el impacto clínico, los componentes del punto final, para el caso, primero muerte y luego internación no mortal.

Al comparar todos los individuos del grupo tratado con todos los del grupo placebo, se disponen inicialmente de 100 comparaciones (10 x 10 = 100 pares) (Fig. 3). Según lo señalado, si un paciente se interna y luego fallece se considera solo este último episodio.

En el primer paso se compara mortalidad: los 9 no fallecidos del grupo tratado le ganan a los 3 fallecidos del grupo placebo (9 x 3 = 27 “ganadores” del tratado), y los 7 no fallecidos del placebo al único muerto en del tratado (7 x 1 = 7 “ganadores” de placebo o “perdedores” del tratado). En 66 comparaciones se registra “empate”, que con los 4 fallecidos determinan que el número de empates que pasa a la segunda vuelta será de 63.

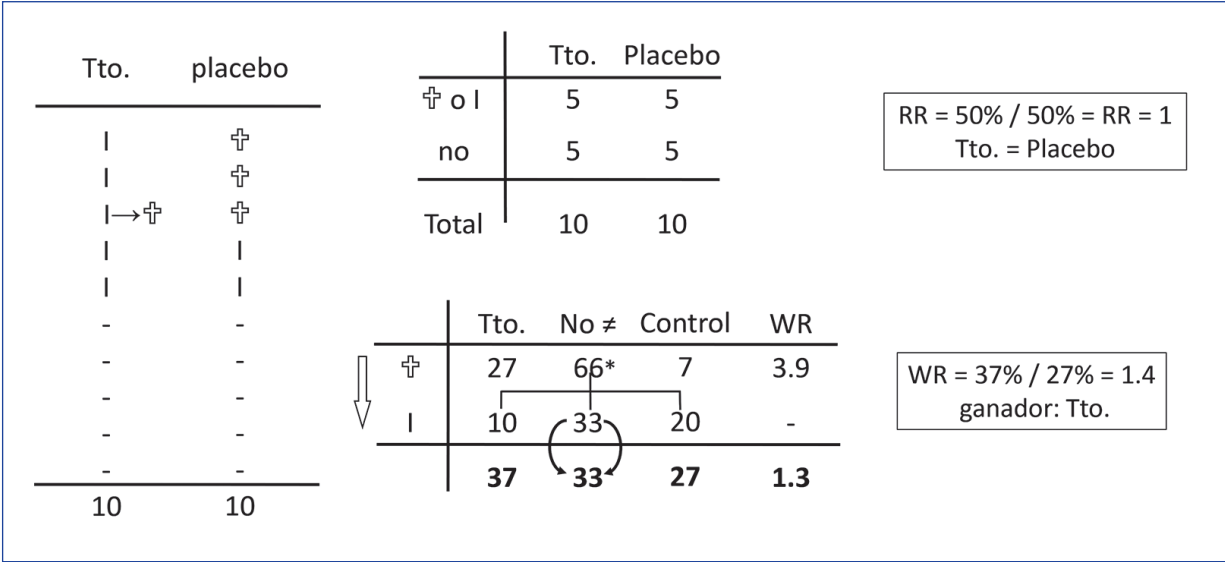
Figura 3 | Ejemplo teórico de un ensayo de tratamiento vs. control con 10 observaciones por grupo, y punto final (*outcome*) combinado de muerte (†) o internación (I). Obsérvese que en el grupo tratado un paciente es internado, dado de alta, y algún tiempo después fallece (I→†). Se trata de un ejemplo extremo con la sola finalidad comparar en un aspecto puntual el modelo de Cox con el *win ratio*

Si se emplea el modelo de COX (parte superior), es decir, tiempo al primer episodio, hay 3 muertes en control, y 5 internaciones en el tratamiento, ya que el paciente con I→† es considerado solo como internación. El tratamiento, en relación al placebo, aumentó 70% el número de los episodios del punto final. El efecto “negativo” del tratamiento es exclusivamente debido a internaciones no fatales; sin embargo, la mortalidad en el grupo placebo fue 30%, y solo 10% con tratamiento

En la parte inferior los mismos datos son evaluados por la metodología de *win ratio*. Se compara, según el posicionamiento jerárquico predeterminado primero la mortalidad (100 comparaciones), “ganando” los pares no fallecidos y luego, con los pares restantes que “empataron” (No ≠), (excluidos los 4 fallecidos), se comparan las internaciones (63 comparaciones) (el asterisco en 66 indica que deben restarse las 3 comparaciones de fallecidos), ganando quienes no se internaron.

El cociente entre la suma de ganadores en tratamiento y ganadores en placebo (o perdedores con tratamiento) indica el *win ratio*, en este caso 1.4 efecto claramente a favor del tratamiento.

Es posible calcular el *win ratio* de cada componente del punto final, † o I. Los No ≠ al finalizar el análisis, (“empates residuales”) son 33.



WR: win ratio; Tto.: tratamiento

En un segundo paso se comparan las internaciones con los casos en los que hubo empate, de modo que el grupo tratado “compite” con 9 participantes y el placebo solo con 7. Se registran 20 ganadores en el placebo y ninguno en el tratado, con 33 empates finales. En total hay 37 ganadores en el tratado y 27 ganadores en el placebo (o perdedores en el tratado, como se prefiera). El WR o relación de ganadores sobre perdedores es 1.4 ($37/27 = 1.4$). El tratamiento es superior porque ganó en un 40% más de las comparaciones efectuadas. Es claro que se superó el inconveniente que se plantea con el tiempo al primer evento, cuando el punto final está compuesto de dos componentes, uno de los cuales es incuestionablemente superior desde la perspectiva de su impacto clínico.

El ordenamiento jerárquico de los componentes del punto final es de vital importancia, no aplicable en este ejemplo por ser uno de ellos mortalidad, pero sí en episodios no terminales, como por ejemplo internación con otras variables. En el ejemplo no se consideró la variable tiempo, luego se volverá sobre este punto.

Una segunda ventaja del WR es que, a diferencia del Cox, se puede incluir en el *endpoint* variables numéricas, como el número de internaciones o, para el caso en discusión, la variación de la GPP, lo cual eleva significativamente la incidencia del punto final.

En el siguiente ejemplo teórico (Fig. 4), se describe el procedimiento, donde las variables del punto final combinado son muerte, número de internaciones no mortales y variación en mm Hg del GPP, las cuales se posicionan en ese orden jerárquico por su significación clínica.

En el primer paso, se compara mortalidad, pero a diferencia del ejemplo de la Figura 3, se considera el tiempo a la muerte, de modo que en la comparación se “gana” con mayor tiempo de evolución al episodio final. Obsérvese que aunque algunas muertes ocurrieron tiempo después de una internación, en la comparación de fallecidos solo interesa el tiempo a la muerte y no la internación previa.

En el segundo paso, se comparan los no fallecidos, en este caso internación, pero consiguando su número, de modo que se “gana” con menor número de internaciones.

Finalmente, en el tercer paso se analiza en quienes no se internaron, el GPP en mm Hg, (va-

riación con respecto al registro basal a los dos años de seguimiento). En este caso se “gana” con mayor descenso de dicho valor.

Según se adelantó, el cálculo del WR es la relación entre ganadores con tratamiento y ganadores con placebo (o si se prefiere perdedores con tratamiento), luego de efectuadas todas las comparaciones posibles. Para el ejemplo de la Figura 4, el cálculo correspondiente es: $WR = 54\%/33\% = 1.6$, lo cual indica la superioridad del tratamiento con respecto al placebo. Obsérvese que finalizados los tres niveles o pasos de comparaciones, se registran un 13% de empates “residuales”. Con 20 pacientes (10 por grupo), el número total de comparaciones es de 215. En el ejemplo ficticio de las Figuras 1 y 2, con 1020 pacientes, se incluyen varias decenas de comparaciones.

La significación estadística, descartando que el hallazgo sea consecuencia del azar, requiere aplicar un test específico, en este caso Finkelshtein-Schoenfeld, que permite estimar el valor de *p* y el intervalo de confianza del WR.

Es factible estimar el WR de cada componente, muerte, internación no fatal y variación de GPP, que en el caso de mortalidad fue 2.1. En el ejemplo de la Figura 4, al finalizar el análisis quedan solo 14% de empates, número relativamente reducido que le da consistencia al resultado, ya que en el 87% de las comparaciones hubo un ganador o perdedor.

Win ratio: “empates”

Como se señaló, una elevada tasa de empates residuales limita la validez del resultado pese a haberse alcanzado significación estadística.

Algunos autores sugieren que, con una alta tasa de empates se asigne por partes iguales ese porcentaje a los grupos tratamiento e intervención, lo cual resulta que los ganadores y perdedores se incrementen significativamente. Con este criterio, la relación de ganadores/perdedores denominada *Win Odds* se reduce, resultando una mejor aproximación del efecto real de la intervención.

Win ratio: tiempo al evento y suspensión de exposición

El tiempo al evento define la posibilidad de “ganar o perder” en la comparación de pares, en mortalidad e internación. El tratamiento gana si

Figura 4 | Ejemplo teórico de un ensayo aleatorizado de tratamiento vs. placebo, con metodología de *win ratio* con punto final combinado (*outcome*) de muerte de cualquier causa (\dagger), número de internaciones (I_n) y variación del gradiente de presión portal con respecto al registro basal (GPP_{Δ}), según el siguiente criterio:

\dagger_{t3} indica mayor tiempo a la ocurrencia a la muerte que \dagger_{t2} y éste mayor que \dagger_{t1} .

I_{n1} , I_{n2} y I_{n3} indican el número de internaciones, 1, 2, y 3 o más, respectivamente.

$GPP_{\Delta4}$, $GPP_{\Delta3}$, $GPP_{\Delta1}$ indican la variación en mm Hg de la GPP, donde $GPP_{\Delta1}$ es ≤ 1 mm Hg.

Hay una \dagger precedida de internación ($I \rightarrow \dagger$) en cada grupo y una internación seguida de medición del GPP ($I_n \rightarrow GPP_{\Delta3}$) también en cada grupo.

La flecha indica el orden jerárquico de las comparaciones, primero \dagger , seguida de I , y luego GPP_{Δ} , aplicando el siguiente criterio:

\dagger_{t3} gana a \dagger_{t2} y éste a \dagger_{t1} ;

I_{n1} gana a I_{n2} y éste a I_{n3}

$GPP_{\Delta4}$ gana a $GPP_{\Delta3}$ y éste a $GPP_{\Delta1}$

Luego de comparar \dagger quedan 72 pares empatados que se compararán por I , y luego 43 que se comparan por GPP_{Δ} ; finalmente hay 13 "empates".

El *win ratio* de 1.6 (cociente entre ganadores con tratamiento y ganadores con placebo o perdedores con tratamiento), indica la superioridad del tratamiento con respecto al placebo; al finalizar el análisis quedan 13 empates "residuales". Se muestran los *win ratio* parciales de mortalidad, internaciones y GPP_{Δ} .

No \neq indica empates; G/C (a) indica el cociente acumulativo de ganadores en tratamiento y en placebo.

Tto.	Placebo
$I \rightarrow \dagger_{t2}$	\dagger_{t1}
$I_{n1} \rightarrow GPP_{\Delta3}$	$I \rightarrow \dagger_{t3}$
I_{n3}	I_{n2}
$GPP_{\Delta4}$	$I_{n1} \rightarrow GPP_{\Delta3}$
$GPP_{\Delta3}$	$GPP_{\Delta3}$
$GPP_{\Delta2}$	$GPP_{\Delta2}$
$GPP_{\Delta2}$	$GPP_{\Delta2}$
$GPP_{\Delta1}$	$GPP_{\Delta1}$
$GPP_{\Delta1}$	$GPP_{\Delta1}$
$GPP_{\Delta1}$	$GPP_{\Delta1}$
10	10

	Tto.	No \neq	Placebo	G/P (a)	WR
\dagger	19	72	9	19/9	2.1
I	15	43	14	36/22	1.1
GPP	20	13	10	20/10	2.0
	54	13	33	54/33	1.6

WR = 54% / 33% = 1.6
Ganador Tto.

WR: win ratio; Tto.: tratamiento; GPP: gradiente de presión portal

el episodio ocurre algún tiempo posterior en relación al placebo, de modo que la significación clínica del hallazgo queda supeditada a esa diferencia temporal. En otros términos, una diferencia mínima de unos pocos días puede definir al ganador. En consecuencia, además del resultado expresado por el WR, debe consignarse el tiempo al evento (mortalidad/internación) presentando la gráfica de la progresión temporal de esos episodios, lo cual permite respaldar la conclusión derivada de aquel indicador.

La censura de datos, tanto en el Cox como en el WR, representa una limitación en el análisis de resultados. La existencia de un sesgo en la censura afecta por igual a ambos procedimientos.

Es claro que los pares en comparación requieren tener igual tiempo de exposición: no es posible comparar un par en el que el episodio ocurre durante la exposición, con otro ya no expuesto (fin de seguimiento, pérdida de información, etc.). En este caso la censura de información

puede artificialmente elevar la tasa de empates restando consistencia al resultado.

Los individuos en los que se suspende la exposición (*censored*) plantean una problemática particular. Se han descriptos mecanismos de ajuste de WR para obviar ese inconveniente.

Win ratio y ajuste de covariables

El punto final es dependiente del tratamiento y de otras variables denominadas de confusión, de modo que el tratamiento puede ganarle al control porque esas otras variables “juegan” a su favor.

En los estudios aleatorizados el azar, habitualmente aunque no siempre, asegura un balance entre los grupos tratado y control, si bien el tamaño de la muestra condiciona ese balance.

En los estudios observacionales puede haber diferencias sustanciales en las variables de confusión que, por asociarse al tratamiento, inhabilitan toda conclusión al respecto.

Para ajustar dichas variables existen diferentes alternativas:

- **Análisis estratificado:** Consiste en definir las variables a controlar, por ejemplo, edad con un determinado valor de corte, y sexo. En cada subgrupo se estiman la relación de ganadores y luego el valor global del WR. El número de variables a ajustar es limitado, ya que la combinación de subgrupos conduce a un número reducido de observaciones en cada uno de ellos.

- **Propensity score (PS):** Es la probabilidad de recibir tratamiento, definiéndose dicha probabilidad mediante un análisis multivariado. Un activo con un control con similar PS, se agrupan en pares para luego definir entre ellos el ganador y, de todos ellos, el WR global. La limitación de este procedimiento es que una proporción de los individuos quedará fuera del análisis por no disponer del par correspondiente.

- **Inverso de la probabilidad ponderada (IPTW, en inglés):** Luego de calcular el PS y mediante un procedimiento matemático (no detallado en esta presentación) se genera una población teórica (“pseudopoblación”). Incluye mayor número de individuos que la muestra original. Las variables de confusión incluidas en el PS quedan ajustadas y a continuación se estima el WR. Este método es habitualmente el más empleado.

Más allá de estas consideraciones técnicas, el clínico debe retener un concepto: el WR en esencia, no es un método multivariado que implique por sí mismo el ajuste de covariables, por lo que en estudios observacionales su empleo debe complementarse con un análisis *ad hoc*.

Win ratio y puntos finales secundarios

El punto final primario de un ensayo de investigación debe definirse *a priori*, durante su diseño. El efecto de la intervención queda exclusivamente expresado por el WR aplicado a ese *endpoint*. Si el resultado es positivo, cabe analizar a continuación puntos secundarios según un orden jerárquico predeterminado, efectuando las comparaciones correspondientes. Al alcanzar un WR significativo, el resultado puede tomarse como tal, pero luego de una $p < 0.05$ toda diferencia significativa obtenida a continuación sobre otro punto secundario, no tendrá valor estadístico. Nuevamente, el orden jerárquico de los puntos secundarios debe definirse *a priori*.

Comparación entre el modelo de Cox y el win ratio

✓ Tipo de análisis

Cox: Tiempo al primer evento.

WR: Comparación de eventos por relevancia.

✓ Expresión del resultado

Cox: Hazard ratio (HR), relación de riesgo instantánea en función del tiempo.

WR: Relación de ganadores, proporción de ganadores entre los grupos en comparación.

✓ Punto final, componentes

Cox: Simple o compuesto, pero siempre con variables dicotómicas.

WR: Habitualmente compuesto, pueden ser variables dicotómicas o continuas.

✓ Análisis jerárquico

Cox: No aplicado, todos los eventos tienen igual jerarquía.

WR: Jerarquización según su importancia clínica.

✓ Eventos recurrentes

Cox: No los incluye, solo considera el primer evento en cada individuo.

WR: Los incluye, permitiendo incorporar eventos recurrentes y múltiples.

✓ Factor tiempo

Cox: Tiempo exacto al primer evento (aspecto central).

WR: “Gana” quien tuvo el evento con posterioridad al comparador

(aspecto secundario)

✓ Interpretación clínica

Cox: El resultado es fácilmente trasladable a la clínica; si el HR es 0.80, el tratamiento reduce el punto final un 20%. Si el riesgo en el grupo tratado es del 8% y en el control del 10%, el número necesario para tratar es 50 en el tiempo considerado.

WR: Su traslado a la decisión clínica es más dificultoso. Si el WR es 1.2, el tratamiento “gana” un 20% más en relación al control, al comparar el punto final.

✓ Ajuste de variables de confusión

Cox (multivariado): El ajuste es intrínseco al procedimiento estadístico.

WR: En sí mismo no ajusta las covariables, se requiere una estrategia adicional.

✓ Análisis exploratorios

Cox: Suele ser el procedimiento de elección al diseñar un ensayo clínico aleatorizado.

WR: Frecuentemente se emplea en análisis post hoc.

✓ Ubicación en la plataforma CONSORT

Cox y WR: Para cubrir el estándar requerido, el procedimiento es básicamente similar, con las diferencias referidas a la base conceptual de ambos procedimientos metodológicos.

Ensayos clínicos con metodología win ratio

✓ Estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo y punto final que incluyen episodios recurrentes

• *Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*⁴.

• *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial*⁵.

• *Applying the win ratio method in clinical trials of orphan drugs: an analysis of data from the CO-MET trial of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease*⁶.

• *Effect of sotagliflozin on early mortality and heart failure related events. A post hoc analysis of SOLOIST-WHF*⁷.

✓ Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo y punto final con componentes de datos no dicotómicos (numéricos)

• *Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*⁸.

• *Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure*⁹.

• *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial*⁵.

• *Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win-ratio analysis of the PARADISE-MI*¹⁰.

✓ Estudios clínicos controlados con placebo, análisis secundario con win ratio

• *Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win-ratio analysis of the PARADISE-MI*¹⁰.

• *Use of Win Statistics to Analyze Outcomes in the DAPA-HF and DELIVER Trials*¹¹.

• *Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*⁸.

✓ Ensayos observacionales

• *The win ratio: A novel approach to define and analyze postoperative composite outcomes to reflect patient and clinician priorities*¹².

Win ratio: análisis de ensayos

Para interpretar correctamente el resultado de un ensayo con metodología de WR, el clínico debería considerar los siguientes puntos:

• ¿Los componentes del punto final fueron definidos a priori? ¿Cuál es su impacto clínico?

• ¿Cuál es el número de componentes? A mayor número, menor contundencia del resultado en cuanto a su traslado a la clínica.

• ¿Se ajustaron probables variables de confusión mediante un análisis estratificado?

• ¿El valor del WR, indicativo de la superioridad del tratamiento con respecto al placebo, es elevado?

• ¿Cuál es el porcentaje de empates al final del procedimiento?

• ¿Los puntos finales secundarios se predefinieron según una definición jerárquica? ¿Hubo corrección por comparaciones múltiples?

• ¿Cuál fue el WR parcial con los eventos de mayor significación como muerte e internación?

El análisis de los criterios mencionados define la fortaleza metodológica de ensayo y la validez del resultado cuando el mismo es expresado por el WR.

Limitaciones de la metodología win ratio

El WR solo indica en qué proporción de las comparaciones ganó el tratamiento, sin definir

cuál fue el efecto de la intervención, expresado por una reducción de riesgo, ni cuál la reducción absoluta y su inversa, el número necesario a tratar. Su traslado a la clínica se dificulta: el tratamiento es superior al placebo, pero esa superioridad no es cuantificable en términos clínicos.

Además, puede ocurrir que sobre un componente del punto final, mortalidad por ejemplo, el WR resulte elevado pero sin alcanzar significación estadística por falta de potencia, debido a que el cálculo de la muestra se efectuó considerando la totalidad de los componentes.

Al incluir un elevado número de componentes en el punto final, según un orden que prioriza su impacto clínico, suele considerarse una ventaja del método ya que al elevarse su incidencia se reduce el tamaño muestral. Sin embargo en ocasiones, este aspecto es una limitación en cuanto a la fortaleza de la conclusión alcanzada.

Por ejemplo, en el estudio DAPA-MI (2) el elevado número de componentes del punto final, siete (muerte, hospitalización, infarto no fatal, fibrilación auricular, diagnóstico nuevo de diabetes, clase funcional, pérdida de peso) impide conocer el impacto real de la intervención en la evolución de la enfermedad. El efecto sobre las variables de mayor significación es diluido por otras de menor relevancia clínica.

Referente al cálculo del tamaño muestral, la estimación para el método del WR es más complicada y menos estandarizada que para el Cox. En efecto, en su fórmula deben incluirse condiciones menos predecibles como la probable tasa de ganadores, perdedores y empates. Tal vez, por esta razón el WR es empleado frecuentemente en análisis secundarios.

Conclusiones

Los resultados de ensayos expresados por el WR son frecuentes en el presente y lo serán en los próximos años.

La utilización del WR en ensayos clínicos está en pleno crecimiento y se consolidará como una herramienta de gran utilidad en el análisis de desenlaces jerárquicos. Al priorizar eventos clínicamente relevantes e incluir episodios recurrentes lo convierte en una alternativa valiosa al modelo tradicional de tiempo al primer evento.

De hecho, los ensayos clínicos aleatorizados con metodología WR, son frecuentemente incluidos como evidencia A y recomendación grado I en las guías de práctica clínica. Sin embargo, para interpretar correctamente sus resultados es esencial conocer no solo sus fortalezas sino sus limitaciones. Se deben evaluar cuidadosamente los componentes del punto final, el orden jerárquico y el porcentaje de empates.

Lejos de ser un concepto estadístico inaccesible, el WR debe ser comprendido y utilizado por el médico clínico como parte de su análisis crítico de la evidencia. Es simplemente conocer las bases conceptuales del método.

El profesional debe poder analizar críticamente un ensayo con este diseño metodológico, sin concluir *a priori* que se trata de una cuestión estadística que le resulta ajena a su exclusivo interés como médico clínico.

Se espera que esto contribuya a una mejor toma de decisiones basada en resultados que reflejan la verdadera relevancia clínica para los pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno por declarar

Bibliografía

1. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390:132-42.
2. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *N Engl J Med*. Evid 2024; 3:EVIDoa2300286.
3. Gregson J, Taylor D, Owen R, Collier T, Cohen DJ, Pocock S. Hierarchical composite outcomes and win ratio methods in cardiovascular trials: a review and consequent guidance. *Circulation* 2025; 151:1606-19.
4. Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B, Elliott P, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007-16.
5. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 826-34.
6. Boentert M, Berger KI, Díaz-Manera J, et al. Apply-

- ing the win ratio method in clinical trials of orphan drugs: an analysis of data from the COMET trial of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19:14.
7. Pitt B, Bhatt D, Bhatt DL, Szarek M, et al. Effect of sotagliflozin on early mortality and heart failure-related events. a post hoc analysis of SOLOIST-WHF. *J Am Coll Cardiol* 2023; 11: 879-89.
 8. Gillmore J, Juez DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390:132-42.
 9. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid* 2024; 3:EVIDoA2300286.
 10. Berwanger O, Pfeffer M, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win ratio analysis of the PARADISE-MI. *Eur J Heart Fail* 2022; 24:1918-27.
 11. Kondo T, Gasparyan SB, Jhund, PS, et al. Use of win statistics to analyze outcomes in the DAPA-HF and DELIVER trials. *NEJM Evid* 2023; 2:EVIDoA2300042.
 12. Hyer JM, Diaz A, Pawlik TM. The win ratio: A novel approach to define and analyze postoperative composite outcomes to reflect patient and clinician priorities. *Surgery* 2022; 172:1484-9.