



Artículo especial

Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas

Clinical evidence synthesis and network meta-analysis with indirect-treatment comparisons

Ferrán Catalá-López^{a,b,c,*} y Aurelio Tobías^d^a Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, España^b Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España^c División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España^d Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA), Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2012

Aceptado el 6 de septiembre de 2012

On-line el 21 de noviembre de 2012

Introducción

Las aproximaciones clásicas de síntesis de los resultados de la investigación han consolidado a las revisiones sistemáticas y los metaanálisis como herramientas metodológicas que ofrecen estimaciones del efecto de los tratamientos con un elevado nivel de calidad y rigor científico^{1,2}. Durante décadas, los metaanálisis han estado dirigidos mayoritariamente a evaluar la eficacia o seguridad de un tratamiento (o grupo) en comparación con un único comparador, quizás influenciados excesivamente por la falta de información procedente de estudios que comparan directamente alternativas que compiten entre sí en la práctica clínica.

En los últimos años, se vienen desarrollando nuevos métodos analíticos que permiten obtener estimaciones del efecto relativo (eficacia o seguridad comparada) de los distintos tratamientos a partir de comparaciones indirectas, teniendo en cuenta la «red completa» de estudios disponibles. Las comparaciones indirectas y su extensión en los metaanálisis en red (*network meta-analysis*)³⁻⁷, también conocidos como metaanálisis con comparaciones múltiples (*multiple-treatment comparisons*), pueden ser especialmente útiles en situaciones en las que existen varios tratamientos que se han comparado frente a un comparador común (por ejemplo, placebo), pero la información procedente de comparaciones directas es escasa o inexistente, proporcionando estimaciones sobre el efecto de cada tratamiento en relación con los demás.

En el presente artículo se exponen de manera sencilla aspectos básicos de los metaanálisis en red con comparaciones indirectas, con el fin de familiarizar a los clínicos con estas técnicas de síntesis de la evidencia.

Consideraciones generales de los metaanálisis en red

En el contexto de una revisión sistemática, los metaanálisis en red son una extensión de los metaanálisis convencionales (clásicos) en los que, en lugar de realizar un metaanálisis por separado de los estudios $n_1, n_2, n_3, \dots, n!$ para el tratamiento A respecto al comparador B (A frente a B) o para el tratamiento C respecto al comparador B (C frente a B) (fig. 1a), se lleva a cabo una valoración completa de la información disponible combinando las comparaciones directas e indirectas entre diversos tratamientos (A frente a B, C frente a B, D frente a B, B frente a C, etc.) (fig. 1b), lo cual aumenta el poder estadístico de las estimaciones generadas. Brevemente, a partir de datos procedentes de distintos estudios, sabemos cuánto mejor es un tratamiento A respecto al comparador B y conocemos cuánto mejor es un tratamiento C respecto al mismo comparador B. Entonces, en ausencia de información que permita conocer el efecto del tratamiento A respecto al tratamiento C, es posible establecer una comparación indirecta y obtener una estimación del efecto e de la forma: $e_{CA, indirecta} = e_{CB, directa} - e_{AB, directa}$ (por ejemplo, $\log RR_{CA, indirecta} = \log RR_{CB, directa} - \log RR_{AB, directa}$). Teniendo en cuenta la red de evidencia para las diferentes comparaciones directas entre tratamientos, se podrán obtener estimaciones indirectas de los efectos $e_{CA, indirecta}$, $e_{CB, indirecta}$, $e_{AB, indirecta}$, $e_{DC, indirecta}$, $e_{DB, indirecta}$ (fig. 1b).

Geometría de las redes de evidencia

En la figura 2 se muestran ejemplos de redes que pueden representarse en los metaanálisis en red. Cada arista o línea conecta 2 o más tratamientos, y la presencia de una línea significa que estos tratamientos se han comparado directamente en al menos un estudio (idealmente, el ensayo clínico aleatorizado y controlado). La más simple de las redes es una comparación de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferran_catala@hotmail.com (F. Catalá-López).

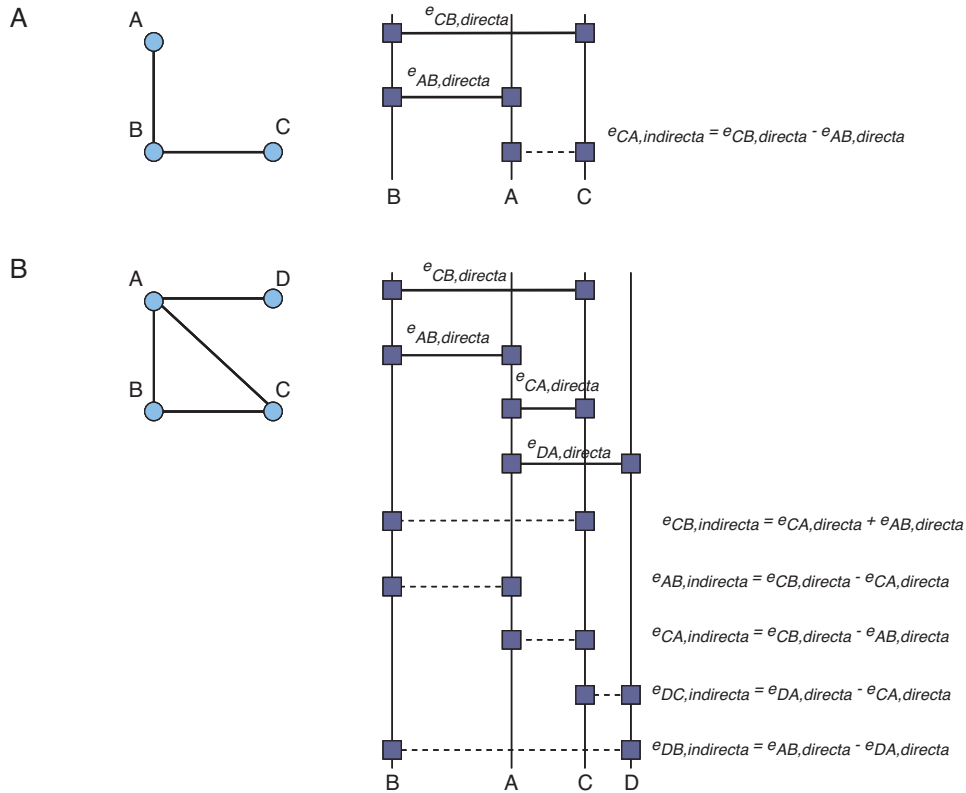


Figura 1. Ejemplos de comparaciones directas e indirectas. Inspirada en la propuesta de Wells et al.⁷

pares (fig. 2a). La red en estrella (fig. 2b) y la cadena (fig. 2c) son estructuras que ya permiten establecer comparaciones indirectas entre tratamientos. Concretamente, la red en estrella contiene estudios en los que se comparte un comparador común B (por ejemplo, placebo) que se ha evaluado con los tratamientos A, C y D, pudiéndose establecer comparaciones indirectas A frente a C, A frente a D y C frente a D a partir de comparaciones directas A frente a B, C frente a B y D frente a B. Del mismo modo, la red en cadena permite establecer el efecto de los tratamientos sobre la base de estudios con comparaciones directas A frente a B, B frente a C y C frente a D. Existen redes más complejas, como la red triangular

(fig. 2d), en cuadrado (fig. 2e) y otras combinaciones (figs. 2f y g), que pueden resolverse a través de modelos de regresión más complejos.

La forma (geometría) de la red puede verse afectada por múltiples factores⁸. Por ejemplo, a veces existen pocos tratamientos disponibles para un determinado problema de salud, y/o el desarrollo clínico de los diferentes tratamientos ha sido muy variable en el tiempo, lo que puede hacer que no existan comparaciones entre ellos o incluso la cantidad y calidad de la información sea heterogénea a lo largo del tiempo, pudiendo producirse potenciales sesgos. Por otro lado, el escaso interés por presentar y exigir evidencia directa frente a comparador activo en

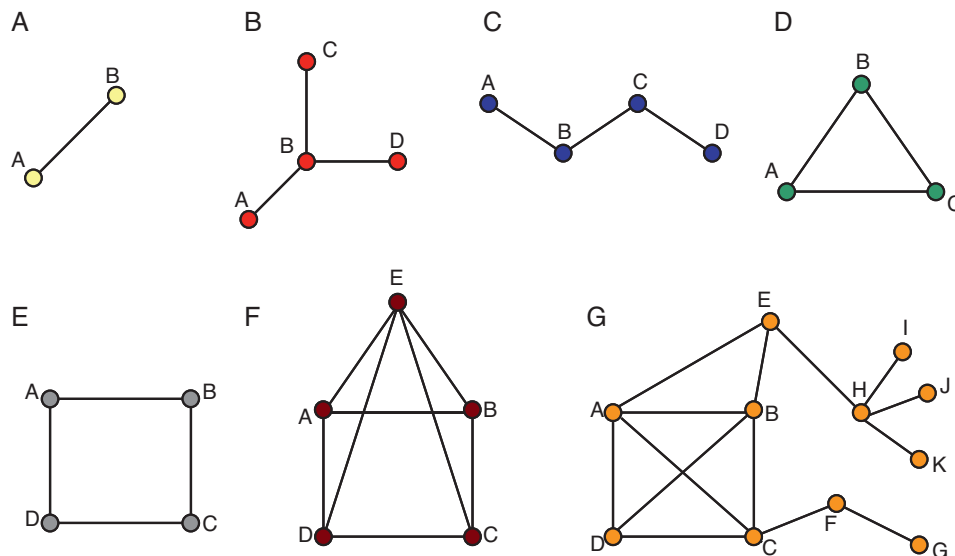


Figura 2. Ejemplos de la geometría de redes.

los procesos de autorización de medicamentos tampoco parece haber contribuido al deseable desarrollo de estudios que examinen eficacia y seguridad comparada⁹. De hecho, es muy frecuente encontrar ensayos clínicos controlados con placebo y, en ocasiones, estudios en los que el promotor establece comparaciones con tratamientos de dudosa efectividad clínica. Por este motivo, un primer paso al examinar la geometría de la red es establecer la idoneidad de las comparaciones realizadas y detectar si para alguna comparación existe escasa o ninguna evidencia^{8,10}.

Principales asunciones: transitividad y consistencia

Aunque los metaanálisis en red permiten establecer comparaciones coherentes y aparentemente intuitivas como las mencionadas en el apartado anterior, deben establecerse supuestos o asunciones que han de conocerse y tenerse en cuenta a la hora de interpretar sus resultados¹¹.

Dada una red de evidencia procedente de estudios que comparan tratamientos entre sí, el objetivo del metaanálisis en red será valorar críticamente y resumir los resultados de cada uno de los estudios, obteniendo de una manera conjunta estimaciones de los efectos del tratamiento en relación a las comparaciones por pares (por ejemplo, A frente a B, C frente a B, etc.). Aunque exista un comparador común en los estudios que forman la base estructural de la red, para producir resultados coherentes en las comparaciones indirectas los estudios también deberán ser comparables en aspectos como su diseño, las poblaciones estudiadas, duración del tratamiento, la definición de la variable de resultado analizada o la distribución de factores que puedan afectar o modificar el efecto de los diferentes tratamientos.

La transitividad es una propiedad que deberá asumirse y, por tanto, cumplirse para obtener información del efecto de los tratamientos procedente de metaanálisis en red con comparaciones indirectas. Esto significa que para establecer una comparación indirecta del tipo A frente a C es necesario conocer A frente a B y B

frente a C, de modo que $e_{CA, indirecta} = e_{CB, directa} - e_{AB, directa}$. En la figura 1a se muestran las comparaciones más sencillas que intervienen en la asunción de transitividad para una comparación indirecta.

Otro aspecto importante es la consistencia^{4,12}, que se refiere a la necesidad de que no existan discrepancias entre el efecto de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas (por ejemplo, $e_{CA, directa} = e_{CA, indirecta}$). Al contrario de lo que sucede con la transitividad, la consistencia puede comprobarse estadísticamente comparando las diferencias (prueba Z) en las estimaciones resultantes (por ejemplo, mediante el método de Bucher³ o a través de factores de inconsistencia^{4,12}). Es importante remarcar que la combinación de estimaciones inconsistentes procedentes de distintas fuentes puede proporcionar resultados engañosos que dejan de tener validez en los procesos de toma de decisiones.

Para que se cumplan la transitividad y la consistencia, los efectos combinados en las comparaciones directas e indirectas no deben presentar diferencias en relación con la distribución de los factores modificadores del efecto. Por ejemplo, la violación de las asunciones subyacentes puede producirse especialmente cuando se comparan tratamientos «antiguos» frente a novedades terapéuticas debido a que pueden existir variables no observadas que pueden diferir entre las comparaciones (tratamientos concomitantes, gravedad de las poblaciones tratadas, calidad de los estudios, etc.). Del mismo modo, algunos autores¹³ sugieren que la ausencia de tratamientos en un estudio incluido en el bucle, o ciclo cerrado de la red, debe ser aleatorio o haberse producido al azar.

Aproximaciones metodológicas en los metaanálisis en red

Los pasos a seguir en la elaboración de un metaanálisis en red incluyen la selección de los estudios, la extracción de la información relevante y los métodos estadísticos para obtener las comparaciones indirectas y para combinar los resultados de los

Tabla 1
Guía para la elaboración y evaluación crítica de un metaanálisis en red

Sección	Pregunta
1. Introducción	¿Está justificada suficientemente la realización de un metaanálisis en red y se describen los objetivos de forma clara y precisa? ¿Son relevantes los objetivos para la práctica clínica?
2. Material y métodos	¿Se especifican claramente la población diana, los tratamientos evaluados (competidores) y la(s) variable(s) de resultado del efecto de los tratamientos? ¿Se ha realizado una revisión sistemática (siguiendo la declaración PRISMA)? ¿Se describen con detalle los métodos de búsqueda, las estrategias de búsqueda complementarias, los criterios de inclusión/exclusión y los métodos de extracción de estudios? ¿Se tienen en cuenta la calidad y validez de los artículos siguiendo criterios explícitos y reproducibles? ¿Se discute la transitividad? ¿Se describen claramente los métodos utilizados para los análisis estadísticos incluyendo la justificación del modelo estadístico para comparaciones directas (por ejemplo, modelos de efectos fijos frente a efectos aleatorios) e indirectas (por ejemplo, metarregresión, modelos bayesianos, modelos de efectos fijos frente a efectos aleatorios)? ¿Se presentan estimaciones de comparaciones directas, indirectas o la combinación de ambas (si es posible y apropiado)? ¿Se presentan los efectos de los tratamientos (por ejemplo, riesgo relativo combinado) para cada alternativa evaluada frente al tratamiento de referencia de acuerdo con la red de evidencia definida? ¿Se describen métodos para abordar posibles sesgos (por ejemplo, selección, publicación)? ¿Se describen los métodos para evaluar la heterogeneidad y la (in)consistencia? ¿Cómo se aplicaron todos estos criterios? ¿Se establecieron a priori? ¿Se presentaron análisis de sensibilidad para valorar el efecto de la incertidumbre?
3. Resultados	¿Se presentan los resultados de los estudios en una red de evidencia (con información sobre el número de estudios y el número de pacientes para cada comparación)? ¿Se presenta una figura con la red de evidencia? ¿Se presenta (en un anexo, si es necesario) la información de cada estudio por separado? ¿Se presentan los resultados del metaanálisis en red de forma clara, objetiva y transparente? ¿Se discuten las limitaciones?
4. Discusión	¿Se hace una descripción o resumen de los principales hallazgos? ¿Se discuten las limitaciones del metaanálisis en red? ¿Se discute la validez interna y externa de los análisis? ¿Se discuten las consecuencias para la toma de decisiones en la práctica clínica? ¿Se justifican de manera razonada las conclusiones del trabajo?
5. Otros	¿Se declaran los conflictos de interés y la fuente de financiación del trabajo?

estudios seleccionados. En la **tabla 1** se presenta a modo de ejemplo una guía en la que se exponen los diferentes pasos para elaborar y evaluar críticamente un metaanálisis en red. Como sucede con las revisiones sistemáticas y los metaanálisis convencionales (clásicos), la aplicación rigurosa de estas preguntas en la elaboración y evaluación crítica de los metaanálisis en red puede ayudar a mejorar su comprensión y reducir cierto grado de subjetividad implícita durante todo el proceso de investigación.

Un aspecto diferencial de los metaanálisis en red es que existen varios métodos estadísticos que pueden ser de utilidad para llevar a cabo comparaciones indirectas, como son: a) el «método de Bucher» o de comparaciones indirectas «ajustadas»³; b) la metarregresión (frecuentista o bayesiana)¹⁴, y c) los modelos jerárquicos bayesianos basados en cadenas de Markov Monte Carlo^{15,16}.

Aunque los diversos enfoques metodológicos se describen con más detalle en otros trabajos^{3,4,7,14–16}, es importante destacar que estos métodos preservan la asignación aleatoria al tratamiento dentro de cada uno de los estudios incorporados en el metaanálisis en red. En particular, la metarregresión permite establecer comparaciones indirectas ajustando las medidas del efecto de los tratamientos (variable dependiente) con diversos factores que pueden actuar como modificadores del efecto (variables independientes), permitiendo reducir y/o eliminar fuentes de sesgos e inconsistencias¹⁷. En su mayoría, los métodos permiten establecer comparaciones indirectas desde un enfoque bayesiano (metarregresión bayesiana o modelos jerárquicos basados en cadenas de Markov Monte Carlo) utilizando el conocimiento previo de los datos observados. Estos métodos también son capaces de explorar las inconsistencias en los resultados entre estudios, además de que permiten clasificar a los tratamientos de acuerdo con la probabilidad de ser el mejor tratamiento.

Presentación de resultados en los metaanálisis en red

La representación gráfica de una red de evidencia que muestre los diferentes tratamientos evaluados puede ser útil para mejorar la transparencia de los resultados en los metaanálisis en red y para determinar la fuerza de la evidencia que existe para cada una de las distintas comparaciones. Por ejemplo, Cipriani et al.¹⁸ compararon la eficacia de 12 antidepresivos de nueva generación para el tratamiento de la depresión mayor (fig. 3). La revisión de 117 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en 25.928 pacientes permitió establecer que mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y

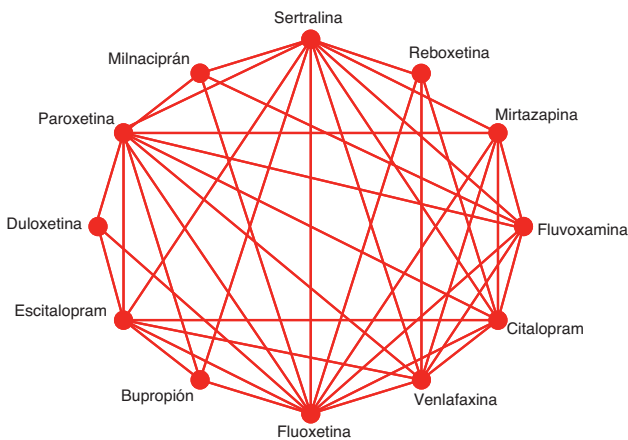


Figura 3. Ejemplo de una red de evidencia. Eficacia comparada de los antidepresivos de nueva generación. Adaptada de Cipriani et al.¹⁸. Red de comparaciones incluidas en el metaanálisis. Las líneas continuas representan las comparaciones directas dentro de los ensayos clínicos.

Tabla 2 Ejemplo de presentación de resultados en un metaanálisis en red con comparaciones indirectas. Eficacia comparada de los antidepresivos de nueva generación

Intervención	Comparador											
	Bupropión	Citalopram	Duloxetina	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Milnaciprán	Mirtazapina	Paroxetina	Reboxetina	Sertralina	Venlafaxina
Bupropión	1											
Citalopram	0,98 (0,78-1,23)	1										
Duloxetina	1,09 (0,83-1,43)	1,12 (0,87-1,44)	1									
Escitalopram	0,82 (0,67-1,01)	0,84 (0,70-1,01)	0,75 (0,60-0,93)	1								
Fluoxetina	1,08 (0,90-1,29)	1,10 (0,93-1,31)	0,99 (0,79-1,24)	1,32 (1,12-1,55)	1							
Fluvoxamina	1,10 (0,83-1,47)	1,13 (0,86-1,47)	1,01 (0,74-1,38)	1,35 (1,02-1,76)	0,99 (0,74-1,31)	0,97 (0,68-1,37)	1					
Milnaciprán	1,07 (0,77-1,48)	1,09 (0,78-1,50)	0,97 (0,69-1,38)	1,30 (0,95-1,78)	0,96 (0,76-1,23)	0,74 (0,53-1,01)	1					
Mirtazapina	0,79 (0,72-1,00)	0,80 (0,63-1,01)	0,72 (0,54-0,94)	0,96 (0,76-1,19)	0,73 (0,60-0,88)	0,71 (0,55-0,92)	0,74 (0,53-1,01)	1				
Paroxetina	1,06 (0,87-1,30)	1,08 (0,90-1,30)	0,97 (0,78-1,20)	1,30 (1,10-1,53)	0,98 (0,86-1,12)	0,96 (0,76-1,23)	1,35 (1,11-1,64)	1				
Reboxetina	1,60 (1,20-2,16)	1,63 (1,25-2,14)	1,95 (1,47-2,59)	1,95 (1,47-2,59)	1,48 (1,16-1,90)	1,45 (1,03-2,02)	1,50 (1,03-2,18)	2,03 (1,52-2,78)	1,50 (1,16-1,98)	1		
Sertralina	0,87 (0,72-1,05)	0,88 (0,72-1,07)	1,06 (0,88-1,27)	1,06 (0,88-1,27)	0,80 (0,69-0,93)	0,79 (0,61-1,01)	0,81 (0,60-1,11)	1,10 (0,90-1,36)	0,54 (0,41-0,71)	1		
Venlafaxina	0,85 (0,70-1,01)	0,86 (0,71-1,05)	1,03 (0,86-1,24)	1,03 (0,86-1,24)	0,78 (0,68-0,90)	0,77 (0,59-0,99)	0,79 (0,58-1,08)	1,08 (0,87-1,33)	0,79 (0,67-0,94)	0,53 (0,40-0,69)	0,98 (0,82-1,16)	1

Adaptada de Cipriani et al.¹⁸. Eficacia definida como tasa de respuesta; odds ratio (intervalo de confianza del 95%). Una odds ratio < 1 indica que el tratamiento situado en la columna de la izquierda (intervención) es mejor que el comparador. Los resultados «en negrita» indican resultados estadísticamente significativos (p < 0,05).

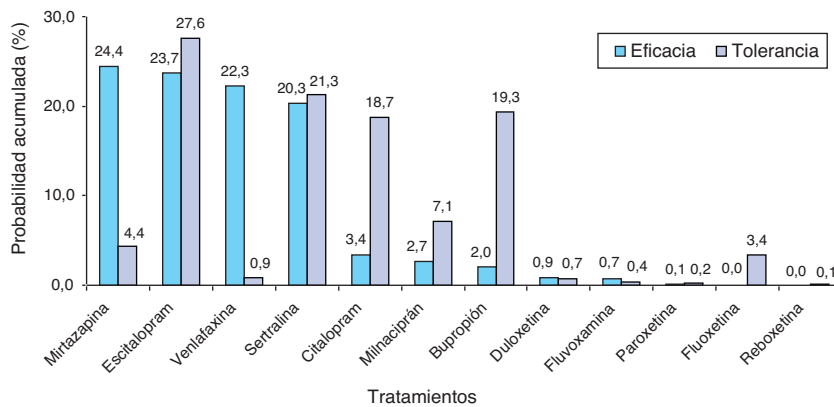


Figura 4. Probabilidades acumuladas. Eficacia y tolerancia comparadas de los antidepresivos de nueva generación.

Datos procedentes de Cipriani et al.¹⁸.

Probabilidades acumuladas de que un tratamiento sea: a) uno de los 4 más eficaces, y b) uno de los 4 mejor tolerados. Ordenados de mayor a menor según la probabilidad de ser uno de los 4 más eficaces. Eficacia: tasa de respuesta. Tolerancia: menor tasa de retirada de pacientes en el estudio.

sertralina eran significativamente más eficaces que duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y reboxetina (ver ejemplo de presentación de resultados en la tabla 2). El metaanálisis en red no solo muestra la eficacia comparada de los diferentes antidepresivos de nueva generación, sino que utilizando análisis bayesianos ilustra de manera convincente la incertidumbre de los efectos de los tratamientos en términos de sus probabilidades. En este sentido, en un metaanálisis en red puede calcularse la probabilidad de que un tratamiento sea el más eficaz respecto al resto de las alternativas comparadas. En el ejemplo presentado se estimaron las distintas probabilidades acumuladas de que un determinado antidepresivo estuviera situado entre los 4 tratamientos más eficaces (mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina) o mejor tolerados (escitalopram, sertralina, bupropión y citalopram) (fig. 4).

Limitaciones y algunas consideraciones importantes

Como sucede con los metaanálisis convencionales (clásicos), la validez de los resultados y las conclusiones de los metaanálisis en red dependerán de la calidad de los estudios individuales, la variabilidad entre estudios (heterogeneidad) y de que los sesgos de información sean mínimos. El sesgo de información abarca diversos tipos de sesgos, como el sesgo de publicación (publicación selectiva de los estudios en base a sus resultados, tanto en función de la magnitud como de la dirección de los resultados), y puede anular la validez de los resultados procedente de los metaanálisis en red. Diversos autores¹⁹ han puesto de manifiesto que el sesgo de publicación se comporta de forma diferente en los metaanálisis en red. La principal diferencia es que en un metaanálisis convencional (clásico), el sesgo de publicación solo afecta a los resultados del tratamiento de interés. En cambio, en los metaanálisis en red, la falta de información para un tratamiento concreto podría afectar al cálculo de la probabilidad de que los distintos tratamientos sean mejores o peores. De todos modos, en presencia de sesgos de este tipo, los resultados de un metaanálisis en red pueden ser válidos si se dispone de los resultados de ensayos clínicos independientes. Otro tipo de sesgo de información puede producirse cuando los metaanálisis incluyen estudios que fueron interrumpidos de forma anticipada por observarse beneficios clínicos en un número relativamente pequeño de acontecimientos, pudiendo sobreestimarse el efecto de los tratamientos.

Por otro lado, revisiones recientes^{20,21} han identificado algunos de los problemas metodológicos que se presentan con cierta frecuencia en los distintos metaanálisis en red, a la vez que se

plantean algunas críticas, como un escaso entendimiento o desconocimiento de las asunciones subyacentes, una búsqueda y selección inadecuada de estudios, la falta de objetivos y métodos validados para valorar la consistencia de las diferentes comparaciones, e incluso, una combinación inadecuada de la información procedente de las comparaciones directas e indirectas.

En conclusión, la eficacia y seguridad comparada está adquiriendo un papel cada vez más importante. Sin embargo, para la mayoría de tratamientos disponibles no se han realizado estudios comparativos de manera rutinaria. Esta necesidad ha contribuido al desarrollo de diferentes procedimientos y técnicas para sintetizar la evidencia disponible.

En este artículo se han presentado aspectos básicos de los metaanálisis en red con comparaciones indirectas, con el fin de familiarizar a los clínicos con estas técnicas de síntesis de la evidencia clínica. Los métodos de metaanálisis en red con comparaciones indirectas suponen una propuesta metodológica importante en la síntesis de la evidencia, y su potencial uso (y quizás abuso) en la evaluación clínica es considerable, ya que además de proporcionar una estimación del efecto de los tratamientos respecto a las alternativas disponibles, pueden ofrecer información relevante en situaciones en las que la evidencia procedente de comparaciones directas es escasa o inexistente. Sin embargo, esta metodología se encuentra en su etapa inicial y es altamente probable que antes de su amplia generalización se tengan que mejorar el conocimiento sobre aspectos metodológicos, la incertidumbre y los posibles sesgos presentes en los trabajos desarrollados²².

Los metaanálisis en red se deberían realizar en el marco de revisiones sistemáticas rigurosas que garanticen la calidad metodológica de los estudios incluidos. Aunque todavía no se dispone de guías nacionales para la realización de metaanálisis en red, su generalización en el contexto internacional ha planteado a diversos grupos y organismos^{7,22,23} la necesidad de planificar, ejecutar y presentar de forma sistemática las evaluaciones que incorporen comparaciones indirectas. Los resultados procedentes de los metaanálisis en red pueden resultar válidos para los procesos de evaluación o como generador de hipótesis en investigación si además se llevan a cabo de manera coherente, transparente y explícita, teniendo en consideración los supuestos subyacentes.

Por último, y a pesar de los retos futuros, el uso de los metaanálisis en red podría facilitar la aplicación de los resultados de la investigación a la práctica clínica, contribuyendo al proceso de toma de decisiones.

Declaración de los autores

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507–11.
- Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:688–96.
- 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.
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17:279–301.
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. 2005;331:897–900.
- Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23:3105–24.
- 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.
- Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ*. 2009;181:488–93.
- Catalá-López F. La mitad de los medicamentos recientemente autorizados en Estados Unidos presentan datos de eficacia comparada (o sea, la otra mitad, no). *Gest Clin Sanit*. 2011;13:18.
- Catalá-López F. Renoprotective effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in type 2 diabetes: demystifying multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55:2547–8.
- Catalá-López F, Tobías A. Evidencia clínica procedente de comparaciones indirectas y mixtas: algunas consideraciones prácticas. *Farm Hosp*. 2012;36:125–7.
- Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29:932–44.
- Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc*. 2006;101:447–59.
- Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 2002;21:1559–73.
- Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis. A comparative study. *Stat Med*. 1995;14:2685–99.
- Mavridis D, Salanti G. A practical introduction to multivariate meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2012. Epub ahead of print.
- Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:857–64.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746–58.
- Trinquart L, Abbé A, Ravaud P. Impact of reporting bias in network meta-analysis of antidepressant placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2012;7:e35219.
- Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
- Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *PLoS One*. 2010;5:e11054.
- Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K, Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis—highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*. 2011;9:79.
- Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). DSEU Technical Support Document 2: A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. London: NICE; 2011.