

# ¿Cómo afectan las pérdidas de seguimiento en un ECA?

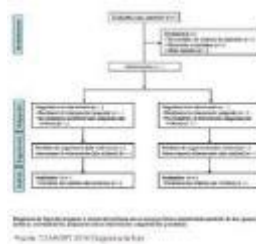
12/02/2016

Fuente: JAMA Intern Med

Con frecuencia, durante la realización de un ensayo clínico se producen desviaciones del protocolo del ensayo como pueden ser el incumplimiento o interrupción del tratamiento, el abandono del ensayo por falta de eficacia, efectos adversos o *éxitus*, entre otras causas.

El número de casos incluidos en el análisis del estudio es un dato crítico para interpretar los resultados. En principio, para evaluar la efectividad de las intervenciones, es aconsejable realizar análisis por intención de tratar (ITT), es decir, con la inclusión de todos los casos aleatorizados y manteniéndolos en el grupo al que se les asignó inicialmente, porque así se evitan posibles sesgos debidos a pérdidas o exclusiones no aleatorias. Sin embargo, cuando se pretende demostrar la equivalencia de ambas intervenciones o la no inferioridad de una respecto a otra, la estrategia por ITT pueden sesgar los resultados a favor de la hipótesis de equivalencia o no inferioridad. Por esta razón, en estos ensayos se recomienda realizar, también, un análisis por protocolo (PP) que incluya solo los casos en que se administró la intervención tal como estaba previsto en el protocolo.

La guía [CONSORT](#) -referencia internacional de calidad de la comunicación de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)- recomienda indicar las pérdidas en el seguimiento de los individuos aleatorizados y sus motivos (ver [diagrama de flujo](#)) pero, sin embargo, no define su aplicabilidad en los resultados. Hasta la fecha, no existe una metodología definida para cuantificar la extensión de los datos perdidos.



Un [artículo](#) reciente de la revista JAMA (Marciniak et al.) compara la tasa de pérdidas de seguimiento obtenida por la FDA con la publicada para 21 ensayos clínicos de antitrombóticos (n=270.000). Para el cálculo de dicha tasa, la FDA aplicó una metodología específica que desarrollaron y publicaron en una [revisión](#) en marzo de 2015.

El análisis de Marciniak et al. demuestra que la media de las tasas de pérdida de seguimiento publicadas (0,4%; mediana; 0,3%; rango 0,005-2%) fue muy inferior a la obtenida por la FDA (12%; mediana 13%, rango 2-23%), sin observarse correlación alguna entre ambas ( $R=0,07$ ;  $p=0,76$ ). Incluso considerando todos los datos de falta de seguimiento, independientemente de la causa (pérdidas, no contacto, retirada de consentimiento, causa desconocida), las tasas publicadas siguieron siendo inferiores a las calculadas por la FDA.

Los autores recomiendan considerar las tasas de seguimiento incompletas como criterio de fiabilidad de los resultados de los ECA, a semejanza de cómo se considera el p-valor.

Así por ejemplo, en el ensayo ATLAS (rivaroxabán) las pérdidas por seguimiento calculadas por la FDA (20%) fueron muy superiores a las publicadas por el laboratorio (0,3%). Este hecho junto a otros recogidos en el informe del [Comité asesor](#), llevaron a la FDA a [no aprobar](#) la indicación de rivaroxabán en síndrome coronario agudo.

En la tabla siguiente, además de este caso, se puede observar diferencias de magnitud similar para los estudios ROCKET-AF (rivaroxabán), CURE (clopidogrel) y TRILOGY (prasugrel):

Table. Drug Discontinuation, Follow-up Completeness, and End Point Differences in Oral Antithrombotic Trials

Trial	Drug	Patients, No.	Median Follow-up, mo	%			
				Drug Discontinuation	Publication Loss to Follow-up	FDA-Calculated Incomplete Follow-up	Primary End Point Difference Between Arms
APPRAISE-2	Apixaban	7392	8	23.5	0.7	2	0.4
ARISTOTLE	Apixaban	18 201	21	25.3	0.4	15	0.6
RELY	Dabigatran	18 113	24	21.0	0.1	9	0.7
ENGAGE	Edoxaban	21 105	34	33.7	0.005	10	0.9
ATLAS	Rivaroxaban	15 526	14	28.2	0.3	20	1.2
ROCKET-AF	Rivaroxaban	14 264	22	23.7	0.2	22	0.7
SPORTIF-III	Ximelagatran	3407	15	18.1	1.3	12	0.9
SPORTIF-V	Ximelagatran	3922	20	36.6	0.6	17	0.7
ACTIVE-A	Clopidogrel	7554	43	39.4	0.6	18	2.4
ACTIVE-W	Clopidogrel	6706	15	12.4	0.3	6	2.2
CAPRIE	Clopidogrel	19 185	23	21.3	0.2	13	1.0
CHARISMA	Clopidogrel	15 603	28	20.4	0.5	14	0.5
CREDO	Clopidogrel	2116	12	39.0	1.1	9	3.0
CURE	Clopidogrel	12 562	10	21.1	0.1	23	2.1
PRoFESS	Clopidogrel	20 332	30	22.6	0.6	4	0.2
SPS3	Clopidogrel	3020	41	30.0	2.0	13	0.9
TRILOGY	Prasugrel	9456	17	24.0	0.1	21	2.1
TRITON	Prasugrel	13 608	15	7.2	0.1	6	2.2
PLATO	Ticagrelor	18 624	10.5	23.4	0.01	14	1.9
TRA2P	Vorapaxar	26 449	30	24.0	0.1	4	1.2
TRACER	Vorapaxar	12 944	16	28.2	0.1	6	1.1

Abbreviation: FDA, Food and Drug Administration.

Adaptado de [Marciniak, 2016](#)

Por otra parte, se analizaron también las pérdidas de seguimiento por abandono de la medicación. La tasa media de abandono de la medicación fue de 24,9% (mediana 23,7%, rango: 7,2-39,4%). Estas tasas no mostraron correlación con las publicadas ( $R=0,28$ ;  $p=0,22$ ) o calculadas por la FDA ( $R=0,25$ ;  $p=0,27$ ). En este sentido, sugieren que el abandono de la medicación puede ser una explicación a la pérdida de seguimiento ya que los pacientes no precisan volver a recoger la medicación, perdiéndose así el contacto con ellos.

La información de las pérdidas por falta de seguimiento es crítica para juzgar la validez interna de un ECA. Un seguimiento incompleto elevado puede generar más diferencias entre grupos en la variable principal que el propio efecto del fármaco. Sería deseable mejorar la recogida y posterior información de los datos de seguimiento para aportar mayor fiabilidad a los resultados de los ECA.

Comentario elaborado por: *M<sup>a</sup> Isabel Jiménez Serranía y Belén Calabozo Freile*