

Cómo lidiar con la pérdida en el seguimiento. Parte 8

How to deal with loss to follow-up. Part 8

Bottaro F⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾Jefe de Emergencias Hospital Británico

⁽²⁾Servicio de Clínica Médica Hospital Británico

⁽³⁾Coordinador Comité de Revisión Institucional Hospital Británico

febottaro@hotmail.com

Fecha de recepción: 18/02/2016
Fecha de aprobación: 25/03/2016



COMO SE LEE
UN ARTÍCULO
CIENTÍFICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 1: 133-137
Enero - Abril 2016

Palabras clave: pérdida seguimiento, prospectivo, peor escenario.

Keywords: loss to follow-up, worst case scenario, prospective

“La duda es uno de los nombres de la inteligencia” - Jorge Luis Borges

Un aspecto de radical importancia en el desarrollo de cualquier estudio prospectivo, ya sea observacional o experimental (un estudio de cohortes o un ensayo controlado de grupos paralelos respetivamente) es que la mayor cantidad de participantes completen y posean seguimiento hasta el final del estudio. Decimos que un estudio tuvo un “seguimiento completo” cuando al finalizar el mismo sabemos con certeza si el punto final primario (o evento de interés) ha ocurrido, o no, en todos los participantes que ingresaron al estudio. Los pacientes en los que se desconoce el estado (“status”) en relación al punto final primario deben ser tratados como “pérdida en el seguimiento” (en inglés: “loss to follow-up”).

¿Por qué es importante tener en cuenta la pérdida en el seguimiento?

Es un aspecto central en la interpretación de los resultados de estudios prospectivos, ya que si la pérdida en el seguimiento es suficientemente elevada puede alterar dramáticamente la validez del estudio y, por lo tanto, sus conclusiones quedan severamente comprometidas. La razón es porque los participantes que son clasificados como “pérdida en el seguimiento” suelen tener un “outcome” diferente de los pacientes que son seguidos hasta al final, y frecuentemente suelen ser diferentes en sus factores pronósticos basales para la ocurrencia del punto final⁽¹⁾. Es decir, que nuestra principal reacción al

evaluar la pérdida en el seguimiento es asumir que, si ésta existió, los pacientes en los que se desconoce su estado al final del estudio pueden ser diferentes en sus condiciones basales y por lo tanto también la chance de sufrir el punto final del estudio.

Por todo esto es de extrema importancia hacer el mayor esfuerzo para disminuir o evitar desconocer el estado de los participantes que ingresaron al estudio.

¿Cómo evaluamos la pérdida en el seguimiento en un estudio?

Usualmente la pérdida en el seguimiento debe obligatoriamente ser reportada por los autores de cualquier estudio; como así también la forma en que se trató este problema. Los autores deben además reportar las características basales de estos pacientes, el grupo al que pertenecían (rama control o intervención) y el análisis sobre estos pacientes es “diferente” del resto de los cuales se tiene certeza sobre su estado al final del estudio.

Si todos los pacientes que ingresaron al estudio fueron seguidos hasta el final, entonces el seguimiento será del 100% y no habrá problemas en el análisis de los resultados. Aún si un pequeño grupo de pacientes es perdido en el seguimiento esto podría no alterar la validez del estudio.

Ahora, ¿cuánto es una pérdida en el seguimiento aceptable en un estudio de investigación? Algunos autores han intentado responder esta pregunta sugiriendo que una pérdida en el seguimiento menor al 5% del tamaño del estudio sería insignificante y no modificaría la validez del mismo. Mientras que un valor mayor a 20% pondría en serio riesgo de

sesgo y comprometería seriamente la validez del estudio⁽²⁾. Por lo que sugieren que una pérdida al seguimiento “tolerable” debería representar menos del 20% del total de los pacientes incluidos en el estudio, y a su vez el grupo “perdido en el seguimiento” debería estar igualmente balanceado en las dos ramas del estudio (control y tratamiento). Sin embargo, esto puede conducirnos a un error grosero en la interpretación de los resultados de un estudio, y pequeñas variaciones en el número de eventos podría modificar seriamente el valor de esos pacientes perdidos en el seguimiento⁽³⁾.

La pregunta más importante que nos debemos hacer al analizar la pérdida en el seguimiento **no es** ¿cuántos pacientes fueron perdidos (pacientes perdidos en el seguimiento/total de participantes)? sino que deberíamos preguntarnos y analizar **¿en qué medida la pérdida en el seguimiento amenaza la validez de los resultados de la investigación?** Para esto deberemos analizar los pacientes perdidos en el seguimiento en relación al número de eventos observados en el estudio⁽⁴⁾.

Veamos un ejemplo que lo represente. Un hipotético estudio que evalúa el efecto de una droga para disminuir la mortalidad por una determinada condición reclutó 1000 pacientes en la rama control y 1000 pacientes en la rama tratamiento (n total del estudio: 2000 participantes). Los autores reportan que en la rama tratamiento observaron 30 pacientes fallecidos y a su vez 30 pacientes perdidos en el seguimiento (desconocimiento del estado al final del estudio). En la rama control observaron 60 pacientes fallecidos, y a su vez 30 participantes perdidos en el seguimiento (**figura 1 y tabla 1**).

Tabla 1: Ejemplo 1. Análisis erróneo de resultados iniciales de un estudio hipotético (A).

	Grupo tratamiento Droga A	Grupo control
Total de pacientes	1000	1000
Muerte	30	60
Pérdida seguimiento	30	30

RR contemplando pérdida en el seguimiento:

Incidencia muerte en grupo tratamiento: $30/970=0,0309$

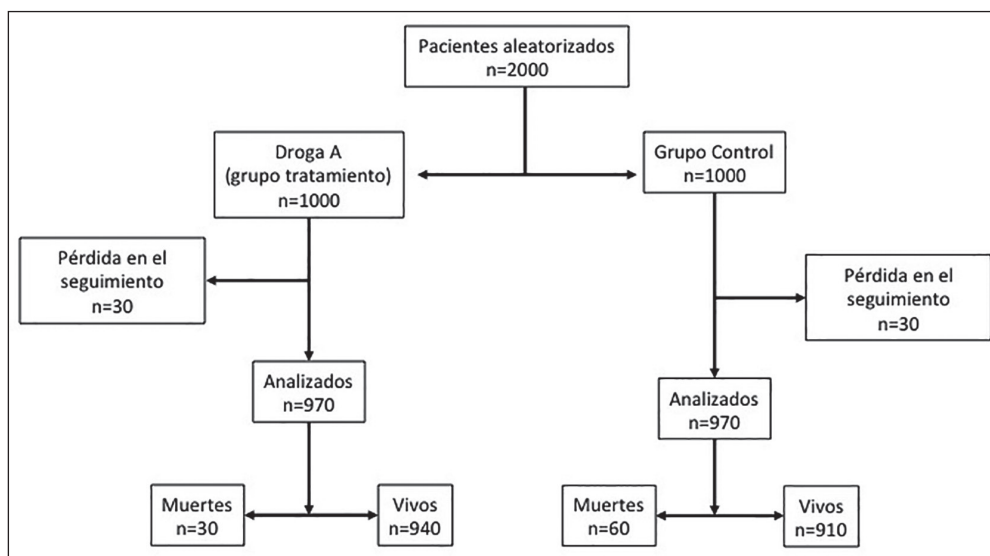
Incidencia muerte en grupo control: $60/970=0,0618$

RR: $0,0309/0,0618=0,5$

NNT: $1/(0,0618-0,0309)=33$

Valor de $p=0,002$

Figura 1: Esquema de estudio ejemplo 1



En este ejemplo la incidencia de muerte en el grupo tratamiento y control es 0,03 y 0,06 respectivamente. Sin embargo, podemos observar que los autores reportan además 30 pacientes perdidos en el seguimiento en cada uno de los dos grupos. Rápidamente podemos observar que la pérdida en el seguimiento representa menos del 20% del total de los participantes del estudio ($60/2000=0,06$ o 6%). Además podemos ver que la pérdida se encuentra balanceada entre los grupos, ya que es menor del 20% e igual (3%) en cada uno de los dos grupos. Por lo que una primera interpretación ligera sobre los resultados de este estudio es que la droga A (rama tratamiento) es efectiva y disminuye en un 50% la chance de ocurrencia de muerte (riesgo relativo 0,5) y que es necesario tratar a 33 pacientes para evitar una muerte (valor de $p=0,002$). En principio impresiona ser un excelente tratamiento con un impacto importante en la reducción de la mortalidad.

Sin embargo, este abordaje (**tabla 1**) no es adecuado, ya que solo “elimina” de la interpretación a los pacientes cuyo estado al final del estudio se desconoce. Observemos qué ocurre con los resultados si asumimos el “**peor escenario**” posible para esos pacientes de los que desconocemos si realmente sufrieron el punto final. Como el estudio potencialmente favorece a la intervención, en el “peor escenario” asumiremos que los pacientes perdidos al seguimiento del grupo tratamiento (droga A) fallecieron a lo largo del estudio, y que los pacientes perdidos al seguimiento del grupo control permanecieron vivos. Esto implicaría que al final del estudio 60 pacientes fallecieron en ambos grupos, sobre el total de pacientes en riesgo (1000 pacientes en cada grupo) (**ver tabla 2**).

En este escenario observamos que el riesgo relativo es ahora igual a 1 y que, obviamente, esta diferencia no es significativa. Al realizar este re-análisis de los datos observamos que los resultados del estudio se modifican de acuerdo a cómo potencialmente interpretemos qué pudo haber pasado con los pacientes perdidos en el seguimiento.

Obviamente este re-análisis de los datos está basado en una presunción extrema poco probable que pueda ser real, pero nos indica que no podremos confiar plenamente en los resultados del estudio, y que la pérdida en el seguimiento podría modificar severamente nuestra interpretación. Si el análisis del “peor escenario” no modificase los resultados del estudio (ver ejemplo 2 en **figura 2 y tabla 3**), entonces diremos que éstos son robustos y podremos confiar en que la pérdida en el seguimiento no es significativa. En este segundo ejemplo vemos cómo el riesgo relativo del peor escenario sufre una leve modificación sin alterar consistentemente la interpretación de los resultados del estudio ($RR=0,5$ y RR peor escenario= $0,575$), por lo que en este ejemplo estaremos confiados en que la pérdida en el seguimiento es irrelevante, independientemente de si estuvo balanceada entre los grupos y que además fuera menor al 20% del tamaño de la población; y que ésta no invalida las conclusiones del estudio.

Tabla 2: Ejemplo 1. Análisis peor escenario de resultados iniciales de un estudio hipotético (A).

	Grupo tratamiento Droga A	Grupo control
Total de pacientes	1000	1000
Muerte	30	60
Pérdida seguimiento	30	30
Peor escenario: Muerte	60	60

Riesgo relativo

Incidencia muerte en grupo tratamiento: $60/1000=0,06$

Incidencia muerte en grupo control: $60/1000=0,06$

RR: $0,06/0,06=1$

Valor de $p=1$

Figura 2: Esquema de estudio ejemplo 2

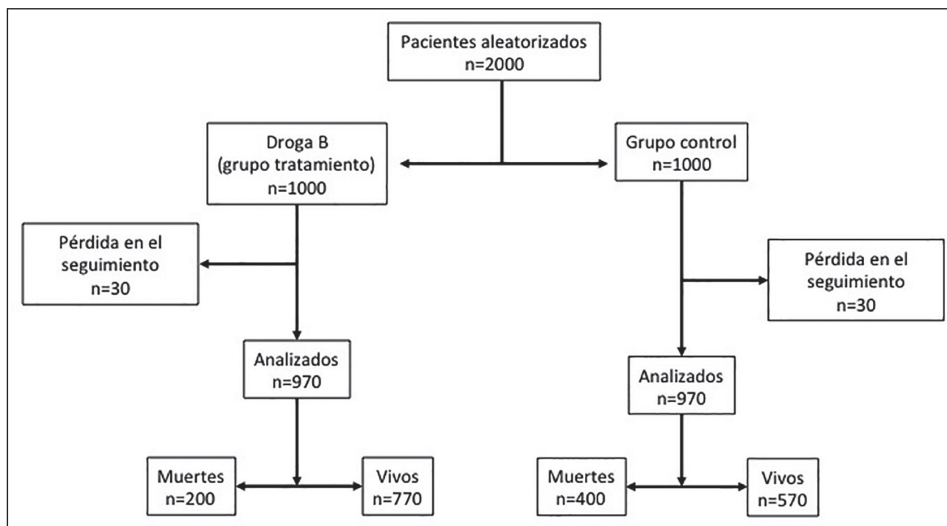


Tabla 3: Ejemplo 2. Análisis de resultados iniciales y peor escenario de un estudio hipotético (B).

	Grupo tratamiento Droga B	Grupo control
Total de pacientes	1000	1000
Muerte	200	400
Pérdida seguimiento	30	30
Peor escenario: Muerte	230	400

Riesgo relativo

Incidencia muerte en grupo tratamiento: $200/970=0,206$

Incidencia muerte en grupo control: $400/970=0,412$

RR: $0,206/0,412=0,5$

NNT=5

Valor de $p<0,0005$

Riesgo relativo peor escenario

Incidencia muerte en grupo tratamiento: $230/1000=0,23$

Incidencia muerte en grupo control: $400/1000=0,4$

RR: $0,23/0,4=0,575$

Valor de $p<0,0005$

Ejemplos en la literatura de pérdidas en el seguimiento que pueden amenazar la validez de un estudio.

Un ejemplo concreto sobre alteraciones en el reporte de la pérdida en el seguimiento se puede observar en los resultados del estudio ARISTOTLE (Apixaban versus warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation)⁽⁵⁾. ARISTOTLE fue un estudio aleatorizado, controlado (control activo warfarina con RIN entre 2 y 3), doble ciego que comparó la eficacia del apixaban versus warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) en 18201 pacientes con fibrilación auricular. Apixaban demostró una reducción significativa de los eventos de sangrado y mortalidad⁽⁵⁾. Sin embargo estos resultados deberían ser interpretados con cuidado⁽⁶⁾. De acuerdo con la publicación, el estado vital al finalizar el estudio fue desconocido en cerca de 380 pacientes. Tampoco consta el tiempo hasta la pérdida en el seguimiento o cómo ésta fue tratada para el análisis de los resultados. Los investigadores reportan 199 pacientes que retiraron su consentimiento informado (grupo apixaban n=92, grupo warfarina n=107) y pérdida en el seguimiento en 69 pacientes (grupo apixaban n=35, grupo warfarina n=34). Sin embargo, quedan 112 pacientes (surgen de la ecuación 380 pacientes reportados con desconocimiento del estado vital al fin del estudio – (199+69)) de los cuales se desconoce a qué grupo fueron aleatorizados y obviamente si sufrieron o no el evento primario. Tampoco los autores proporcionan las características clínicas de estos pacientes para valorar si son diferentes del resto de los que participaron del estudio (¿pacientes más enfermos?). Un análisis de un escenario hipotético simulado asumiendo el “peor escenario” (que los 112 pacientes fueron aleatorizados al grupo apixaban y que sufrieron el punto final del estudio) arroja que el grupo apixaban tendría más casos de ACV que el grupo warfarina y similar mortalidad. Un análisis de “peor escenario” posible más conservador: asumiendo que los 112 pacientes restantes fueron distribuidos equitativamente en ambos grupos y que todos ellos sufrieron el punto final, diluiría las diferencias significativas en el punto final primario (ACV y embolia sistémica) y mortalidad que fueran publicadas en el artículo original⁽⁶⁾. Por lo que si bien muchas veces, como en este caso, el “peor escenario” es poco probable; cuando éste altera la interpretación del análisis ori-

ginal, la validez de los resultados debe ser interpretada con cautela.

Conclusiones

La pérdida en el seguimiento puede alterar radicalmente la interpretación de los resultados y la validez de un estudio. Requiere para su análisis un abordaje analítico que asuma diferentes escenarios. Solamente después de esto podremos confiar en que los hallazgos de una investigación son robustos y válidos.

Bibliografía

1. Prasad K. Therapy: critical appraisal: Part 1 (Validity) in “Fundamentals of Evidence-Based Medicine”. Springer India 2013. Segunda Edición.
2. Sacket DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. (1997) Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. New York: Churchill Livingstone.
3. Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF. (2001) User’s guide to the orthopaedic literature: how to use an article about a surgical therapy. J Bone Joint Surg Am. 2001;83(6):916–926.
4. Guyatt G, Straus SE, Meade M, Kunz R, Cook DJ, Devereaux PJ, Ioannidis J. Therapy (Randomized Trials). In: Guyatt G, Drummond R, Meade MO, Cook DJ, editors. User’s Guide To The Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. JAMA & Archives Journals, American Medical Association; 2008. p. 67-86.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray y col. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981–992.
6. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Achilles’ heel of Aristotle. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(3):351-2.