

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....**SÍ** **SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLÍNICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- La población de estudio.
- La intervención realizada y la comparación
- Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)

Puntúa su importancia según GRADE (NO RELEVANTES 1-3; IMPORTANTES 4-6; CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9)

Las guías clínicas recomiendan el tratamiento con ACOD (anticoagulantes orales de acción directa) sobre los antagonistas de vitamina K (AVK) para la prevención del ictus en la mayoría de pacientes con fibrilación auricular (FA), pero los pacientes ancianos frágiles están infrarrepresentados en los estudios de referencia, lo que supone un déficit de conocimiento para esta creciente población.

El objetivo del estudio es evaluar si la estrategia del cambio de AVK guiados por INR a ACOD es segura en pacientes mayores frágiles con FA.

P: deben cumplir 4 criterios de inclusión:

- >= 75 años
- tratados en el momento de inclusión en el estudio con AVK guiados por INR por 1 de los 8 servicios de Hematología holandeses participantes
- el indicador de Fragilidad de Groningen (GFI) alto, >=3
- voluntad o deseo de AVK a ACOD como estrategia de tratamiento.

Criterios de exclusión:

- FA valvular (válvula mecánica cardíaca y/o estenosis valvular mitral grave)
- tasa de FG estimada < 30 ml/min/1,73m²
- tomar parte en otro programa científico de investigación
- no quiere o no es capaz de otorgar consentimiento informado.

Los pacientes se obtuvieron de registros de pacientes tratados con AVK.

I: se asignan de forma aleatoria a

- *grupo tratamiento (estrategia de tratamiento basada en ACOD e interrumpir AVK si INR bajo) o
- *grupo control (continuar con AVK guiados por INR, con 1 mg de acenocumarol o fenprocumon 3 mg buscando un objetivo de INR de 2-3).

La decisión del ACOD concreto a tomar la hizo su médico tratante, y si precisaba, con la colaboración del equipo del estudio. Pero se intentó que la opción de ACOD usado se hiciera de forma variada para que el porcentaje de uso de los distintos ACOD no fuese muy diferente.

En el grupo al que le tocó ACOD inicialmente se interrumpió AVK y cuando INR fue <2 se inició ACOD; en uno de los primeros análisis intermedios el comité de monitorización de seguridad de los datos (DSMB) encontró una tendencia a mayor sangrado en ese grupo, por lo que se decidió cambiar el protocolo y que el nivel de INR necesario para realizar el cambio fuese < 1,3. Las dosis y ajustes de dosis de ACOD se hizo según las guías de tratamiento del producto

O: RESULTADO PRINCIPAL: que ocurriera una complicación hemorrágica importante o clínicamente relevante no importante (CRNM), lo que primero suceda antes, según la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). DEFINICIÓN ESTANDARIZADA

- complicación hemorrágica importante:

* **sangrado fatal (mortal) y/o**

* **sangrado en un órgano o área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico) y/o**

* **sangrado con descenso de Hb \geq 2 g/dl y/o**

* **sangrado que conduzca a transfusión de \geq 2 concentrados de hemáties.**

- **CRNM: sangrado no importante pero que cumpla algún supuesto de los siguientes:**

* **que suponga una consulta en persona;**

* **que precise una intervención por un profesional de la salud; o**

* **que conduzca a ingreso hospitalario o aumento del nivel de cuidado.**

RESULTADOS SECUNDARIOS:

- **mortalidad por todas las causas**

- **complicaciones hemorrágicas importantes (separadas de las CRNM)**

- **complicaciones CRNM (separadas de complicaciones hemorrágicas importantes)**

- **presencia de eventos tromboembólicos de cualquier causa (ictus isquémico, AIT, tromboembolismo periférico arterial)**

- compuesto de eventos tromboembólicos, y sangrado importante o CRNM

- compuesto de ictus isquémicos o hemorrágicos

Valoración del grado de fragilidad de los pacientes con la escala GFI

Supplementary Table 1. Content of the Groningen Frailty Indicator

Mobility. Can the patient perform the following tasks without assistance from another person (walking aids such as a can or a wheelchair are allowed)		
	YES	NO
1. Grocery shopping	0	1
2. Walk outside house (around house or to neighbour)	0	1
3. Getting (un)dressed	0	1
4. Visiting restroom	0	1
Vision		
5. Does the patient encounter problems in daily life because of impaired vision?	1	0
Hearing		
6. Does the patient encounter problems in daily life because of impaired hearing?	1	0
Nutrition		
7. Has the patient unintentionally lost a lot of weight in the past 6 months (6kg in 6 months or 3kg in 3 months)?	1	0
Co-morbidity		
8. Does the patient use 4 or more different types of medication?	1	0

Cognition			
	YES	NO	SOMETIMES
9. Does the patient have any complaints on his/her memory (or diagnosed with dementia)?	1	0	0
Psychosocial			
10. Does the patient ever experience emptiness around him? e.g. You feel so sad that you have no interest in your surroundings. Or if someone you love no longer love you, how do you feel?	1	0	1
11. Does the patient ever miss the presence of other people around him? Or do you miss anyone you love?	1	0	1
12. Does the patient ever feel left alone? e.g. You wish there is someone to go with you for something important.	1	0	1
13. Has the patient been feeling down or depressed lately?	1	0	1
14. Has the patient felt nervous or anxious lately?	1	0	1

Physical Fitness		
15. How would the patient rate his/her own physical fitness? (0-10; 0 is very bad, 10 is very good) 0-6 = 1 7-10 = 0	1	0

TOTAL SCORE GFI

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí

- ¿Se generó adecuadamente la secuencia?

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización (OSA)?

- ¿Son iguales en línea basal?

Se hizo una aleatorización con una ratio 1:1, por ordenador y por bloques, estratificado por Servicio de Trombosis (hospital) y por función renal basal (tasa de FG estimada 30-50 y ≥ 50 ml/min/1,73m²). este tipo de aleatorización teóricamente permite mantener la OSA.

Las características de los 2 grupos de población son similares (tabla 1): edad media 83 - 82,8 años (DE 5,1 años), 41,4-36,2% mujeres, la mayoría (aprox 60%) es FA permanente o persistente, con una duración de 12 - 13 años (DE 9,2-9,9 años). Media de GFI 4 (rango intercuartil 3-6), con los dominios más habituales el uso de ≥ 4 tipos distintos de medicación (89-87,9%), alteraciones de audición (57,4-53,4%), alteración de visión (44,9-42,2%), quejas de memoria (35,8-39,5%) y incapaz de caminar fuera de casa (16,9 %). Hipertensos 55,1-50,8%, fallo cardiaco 19,5-22,7%. Tasa de FG estimado 62,5-62,7 ml/min/m². CHADS2-VASC idéntico (mediana 4, con rango intercuartil 3-5)

3. **¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....Sí**
- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
 - Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
 - (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

La figura del flow chart muestra pérdidas de seguimiento escasas, aparentemente similares en cada grupo. Sólo reseñar que la proporción de pacientes que se cruzaban de la rama a la que se les había sorteado a la otras es del 12,25 % (30+51= 81/661) en el grupo que les toca permanecer con AVK y acaban recibiendo ACOD, y del 21,6 % (70+73 = 143/662) en la rama que les toca cruzarse a ACOD pero que acaban recibiendo AVK. (Quizá la mayor tasa de complicaciones en la rama ACOD puede justificar el mayor paso final a AVK).

Preguntas de detalle

4. **¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? Valora.....Sí**
- ¿Difieren según el grupo?
 - Las pérdidas pueden depender de su valor
 - ¿Se hace análisis de sensibilidad?

Seguimientos telefónicos protocolizados al mes, 3 meses, 6, 9 y 12 meses, y cuando sucedió algún eventos definido en Resultados.

Dice que hace análisis por intención de tratar: en los resultados obtenidos no hace exactamente ese tipo de análisis porque no incluye pérdidas (7) tras ser aleatorizados. Pero los autores indican que se repiten los análisis incluyendo esas pérdidas, y los resultados son análogos.

Cualquier evento que ocurre en el periodo de transición de AVK a ACOD se incluye en este periodo en los análisis oportunos.

Hay 8 pérdidas de seguimiento (gráfico de flujo) y realiza análisis excluyendo esas pérdidas, y también por intención de tratar (AIT) manteniendo los datos de esos pacientes de los que no se dispone seguimiento y los analiza en el grupo al que se aleatorizaron.

5. **¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?.....Sí**
- Tipo de desenlaces medido y método usado
 - Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
 - Es diferencial la medición o no

Los eventos son de peso, no modificables, de acuerdo a definiciones estándar.

No es ciego (open-label), está hecho con idea de "estudio en la vida real". pero siendo los efectos medidos "de peso" podría ser poco relevantes, sin llegar a existir una sobreestimación. El artículo

de BMJ de métodos aclara que ni los pacientes ni el médico tratante estará ciego a la terapia a la que se aleatoriza. La forma de medir los desenlaces en ambas ramas de tratamiento parece similar.

Incluye la valoración de la escala GFI como frágil (>3) y no como >4 en una escala de 0 a 15, pero no tiene en cuenta esa escala que los pacientes con FA son más vulnerables que otros pacientes con la misma edad sin FA.

6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos)SÍ

- ¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?

Revisamos el protocolo (artículo BMJ): se planea recoger datos de calidad de vida y de coste-efectividad. En los resultados finales del estudio no constan: desconocemos si no se hicieron porque el estudio se suspendió en un análisis intermedio, o si se hizo pero no se citaron esos resultados.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

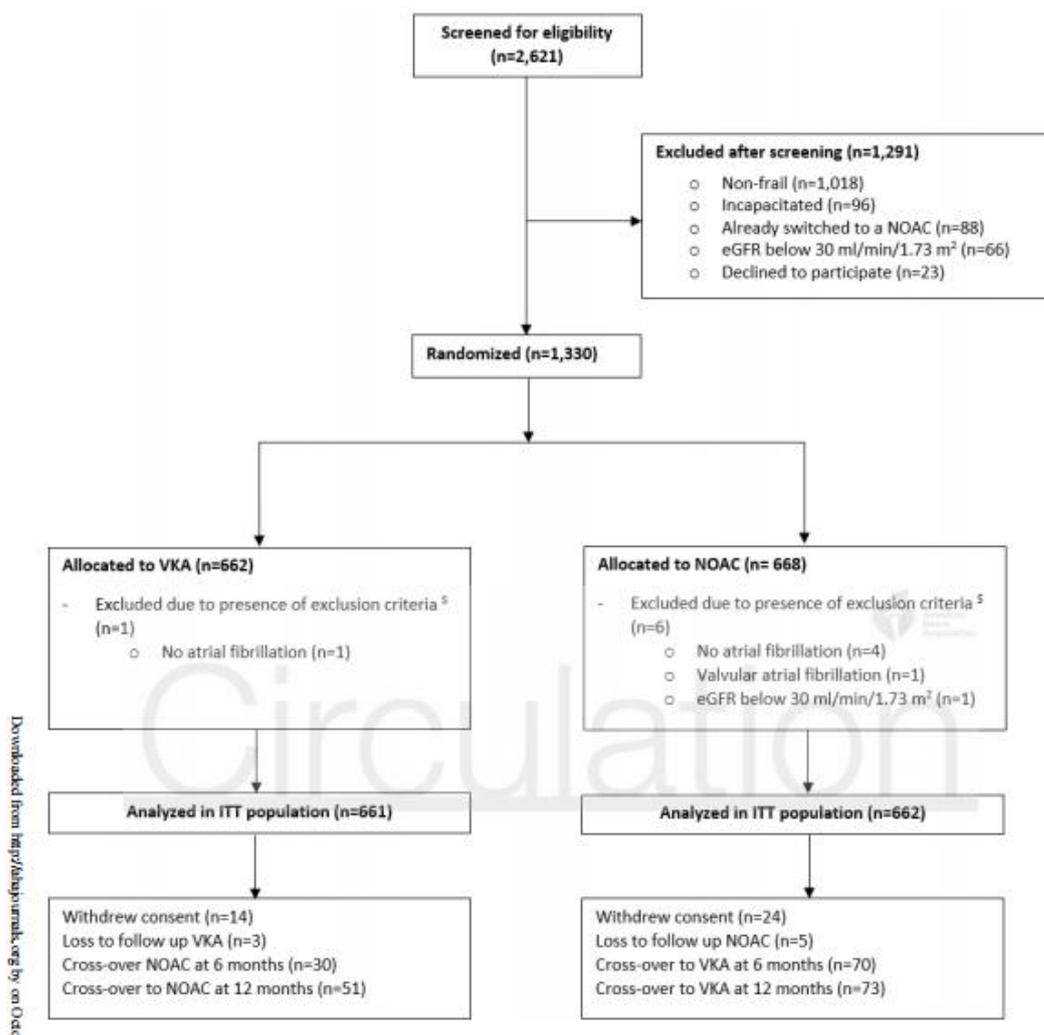
El comité de monitorización de la seguridad de los datos (DSMB) tuvo acceso a los datos acumulados y evaluar completamente la seguridad de esta población frágil y deliberadamente no se dejó ciego a la asignación de los pacientes a una u otra rama. Se permitió que este comité DSMB avisase al comité director del estudio de detener o modificar el ensayo si una estrategia se veía, a la luz de los resultados parciales, claramente indicada o claramente contraindicada. También, se plantea una reunión de seguridad, un análisis intermedio, para valorar la eficacia y efectos secundarios posibles en ambas ramas de tratamiento, tras ocurrir los primeros 160 eventos primarios.

Cálculo de tamaño muestral: incidencia anual de sangrados importantes y CRNM se asumió del 10-15% en pacientes ancianos frágiles con FA que usan AVK. Se espera una reducción relativa (RR) del 20-30% al cambiarse a ACOD. Test alfa de 2 colas 0,05, ratio de localización 1:1, con 1250 pacientes en cada rama, se consigue una potencia estadística de al menos 0,8 si la incidencia de sangrados importantes o CRNM fue del 11-15% en la rama AVK y 7-11,2% en la rama ACOD. Se planteó un estudio de superioridad; hipótesis nula H_0 el cruce a ACOD no es superior; hipótesis alternativa H_1 el cruce a ACOD es superior. Nos encontramos con que no se acepta la H_1 (que es falsa) con lo que el resultado se puede enunciar como que el cruce a ACOD no es superior que mantener AVK.

Regresión de Cox: modelo predictivo del tiempo de espera hasta que ocurre un evento. Función de supervivencia que pronostica la probabilidad de ocurrir un evento en un momento dado según los valores de las variables predictivas.

El resultado primario en ambas ramas de tratamiento se comparó con una hazard ratio (HR, una especie de riesgo relativo RR con perspectiva temporal) en una análisis de regresión causal-específica de Cox, considerando la muerte por causas distintas de sangrado como evento competitivo. Se incluyeron como variables independientes de ese análisis el estrato de función renal y cada servicio de Hematología (cada hospital puede tener un riesgo diferencial). En los pacientes sin sangrado y que no tuvieron un evento competitivo el seguimiento se censuró (detuvo) en el último día de seguimiento. Se consideró realizar análisis de subgrupos: sexo, edad, tipo de ACOD prescrito, distintos niveles de GFI, estrato de función renal.

Pacientes valorados y finalmente incluidos (figura 1)



Pacientes incluidos entre Enero 2018 y Abril 2022 (4 años, en un periodo de tiempo reciente). Se valoraron para inclusión 2621. Se descartaron 1291 (entre ellos, 1018 porque no se consideraron frágiles y 66 con una tasa de FG estimada < 30 ml/min/1,73m²). Se aleatorizaron 1330, 662 a permanecer con AVK y 668 a cambio a ACOD. De esos, 6 fueron excluidos del análisis por intención de tratar (AIT) por varios motivos (no tenían FA, FA valvular, o tasa de FG estimada < 30). Al final se incluyeron en el AIT 661 en la rama AVK y 662 en la rama de cambio a ACOD. 81 pacientes se cruzan de la rama AVK a la rama de cambio a ACOD, y 143 se cruzan de la rama cambio a ACOD a otra vez AVK.

La mediana del tiempo desde aleatorización hasta cambio a ACOD fue 52 días (rango intercuartil 35-72). 22 (3,3%) pacientes finalmente no se pasaron a ACOD, 57 (8,6%) pasaron a dabigatran, 332 (50,2%) a rivaroxaban, 115 (17,4%) a apixaban, y 109 (16,5%) a edoxaban; no se encontró información sobre qué ACOD se recibió en 3 pacientes; en total 638 pacientes. Si sumamos los 24 con retirada de consentimiento, tenemos los 662 totales (las 5 pérdidas de seguimiento no se incluyen en el cálculo). 44 pacientes (6,6%) de pacientes de la rama de cambio a ACOD redujeron la dosis fuera de recomendación habitual (off-label). El seguimiento medio en ambas ramas fue 344 días, y hubo 90 pacientes que fallecieron en el seguimiento (44 -6,6%- en la rama intervención y 46 -7%- en el grupo control). hasta 31 muertes fueron de origen cardiovascular (12 en el grupo ACOD y 19 en el grupo AVK). Hubo 10 fallecimientos por sangrado (5 en cada rama). Hubo sólo 8 pérdidas de seguimiento.

Tras observar una tasa de eventos primarios de 101 (15,3%) en rama ACOD y 62 (9,4%) en rama AVK, se interrumpe el estudio (cuya hipótesis inicial era demostrar la superioridad de ACOD frente a AVK) y se decide dejar de incluir pacientes. Con un planteamiento de calcular la reducción absoluta de riesgo, RAR = 9,4 - 15,3 = -5,9%; lo que supone una estimación de NNH = 1/0,059 = 17 (11 - 43).

ENSAYO CLÍNICO: cruce a ACOD versus mantener AVK
 Evento evaluado: sangrado importante o clínicamente relevante
 Referencia: FRAIL-AF

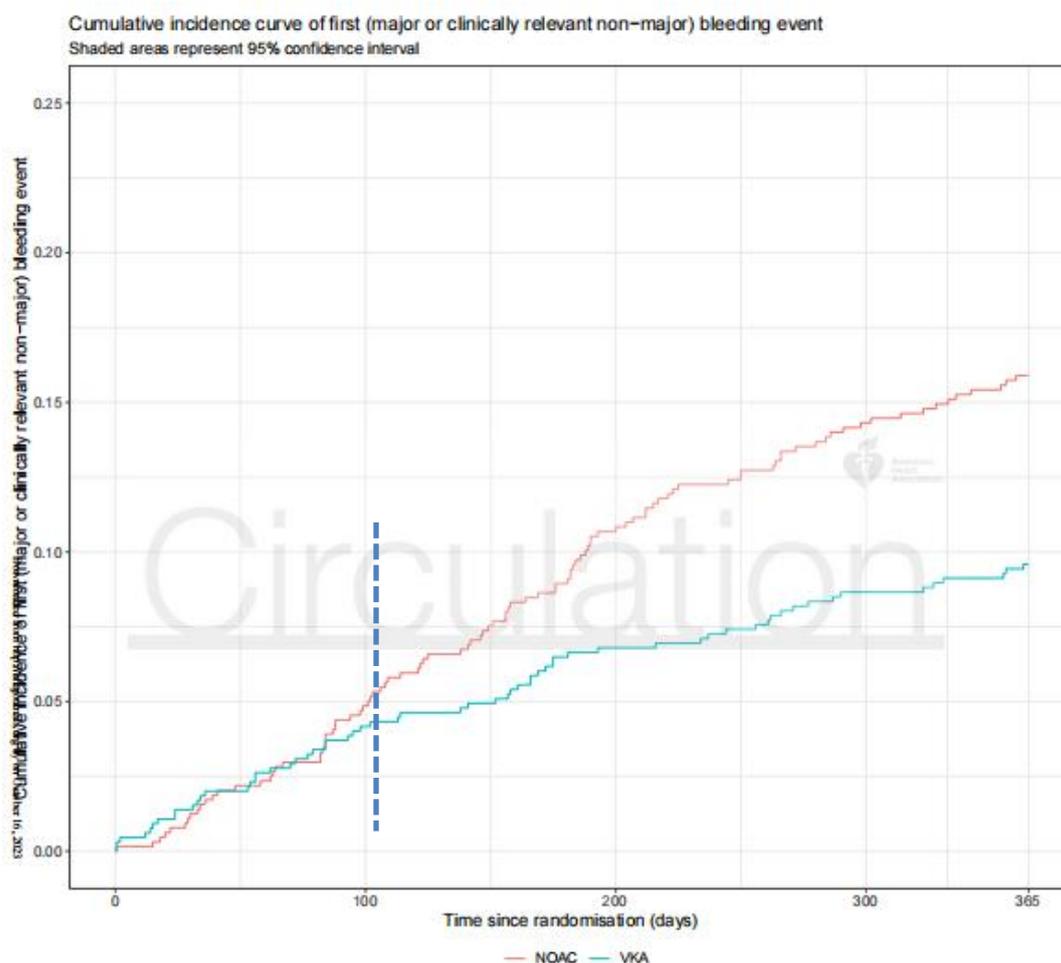
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	661	662
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	62	101
Pacientes evaluados	661	662
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	9,4%	7,2% a 11,6%
RA experimental	15,3%	12,5% a 18,0%
RR	1,63	1,21 a 2,19
RRR	62,7%	20,8% a 119,0%
RAR	5,9%	2,3% a 9,4%
NNT	17	11 a 43
OR	1,74	1,24 a 2,44

Tras completar el seguimiento, se obtiene un HR 1,69 (1,23 - 2,32). El número de eventos por 100 pacientes y año es: 17,8 (14,5 - 21,6) en grupo ACOD versus 10,5 (8 - 13,4) en el grupo AVK. Los sangrados menos importantes, CRNM, sí tienen una diferencia estadísticamente significativa (12,7 vs 7,4%), no los sangrados importantes (3,6 vs 2,4%). Los eventos tromboembólicos son similares en ambas ramas (siempre algo mayores en la rama ACOD).

Localizaciones de sangrado distintas: más número de gastrointestinales (1,4 vs 0,2% de sangrados importantes, y 1,2 vs 0,5% de sangrados CRNM) y urogenitales en el grupo ACOD (3% versus 1,7%). igual incidencia de ictus hemorrágicos.

Curvas de incidencia acumulada: se produce la separación de tendencias en el día 100, aproximadamente. El HR (el RR durante el periodo) es 1,17 (IC 95% 0,7-1,96) en los primeros 100 días, y 2,1 (1,4 - 3,16) en los días siguientes.



Los análisis de subgrupos se muestran en la figura 3. Rivaroxaban y apixaban aumenta de forma significativa el riesgo de sangrados (resultado primario) y de forma no significativa dabigatran y edoxaban. En los hombres la diferencia entre ambas ramas es significativa, no en mujeres. En pacientes con FG estimado mayor parece haber diferencia a favor del grupo control. Estos resultados siempre hay que tomarlos con cautela.

Que el estudio se plantee en una dirección, y se haya interrumpido de forma precoz “en la otra dirección” nos hace que tengamos un poder estadístico insuficiente para poder extraer conclusiones clínicamente relevantes.

En el estudio de métodos se describen resultados de calidad de vida (medida 6 y 12 meses tras inclusión, con el cuestionario EQ5D5L) y datos de coste efectividad e identificación de factores de riesgo de sangrado, que no se describen en los resultados del estudio final.

c. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....Sí

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Son enfermos típicamente geriátricos con un nivel de fragilidad no pequeño. Aunque son procedentes de registros de los servicios de Hematología (quizá haya cierta selección de pacientes, pensamos que no deben incluir a priori los enfermos más-más frágiles de que disponen); además para su inclusión, precisan del criterio positivo de su médico responsable, con lo que se podría hacer una selección positiva de pacientes no demasiados enfermos.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

El aspecto ya comentado de prever valorar la calidad de vida.

Quizá se podría haber valorado la fragilidad de los enfermos con una escala más objetiva como la escala de BARTHEL o el índice frágil-VIG. Ésta última permite la valoración integral geriátrica y nos permiten medir de forma cuantitativa el grado fragilidad y su correlación con la mortalidad.

La escala GFI puede adolecer de complejidad y de un grado importante de subjetividad por parte de quien la valora.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....Sí

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

El coste de los ACOD es mayor que los AVK (necesidad de visado de inspección), pero se compensa con los costes de monitorización que precisan los AVK (visitas cada 15-30 días a los servicios de Hemostasia, necesidades frecuentes de ajustes de dosis, etc). El coste de los ACOD a nivel social ahora mismo está plenamente aceptado.

El estudio es NO CEGADO. Lo que quiere decir que hay cierto riesgo a sobreestimar el efecto de la intervención que queremos valorar (en este caso cruce a ACOD). pese a ello, sigue sin ser una opción mejor el paso a ACOD que mantener AVK.

Si la opción de curce a ACOD no es superior, quizá no tenga sentido plantearse la opción de tratamiento con ACOD; son fármacos más incómodos de manejar, 2 de ellos sin antídoto, y cuyo efecto no se puede revertir de forma rápida como es el caso de los AVK.

Se modifica el protocolo de inclusión de pacientes durante el desarrollo del estudio. Inicialmente se recomienda añadir ACOD cuando INR sea < 2. Pero tras incluir 102 pacientes en la rama

“cruce a ACOD” se observa un exceso de riesgo hemorrágico en esa rama, por lo que se decide reducir el INR que permite el cruce a ACOD hasta $< 1,3$. Esta modificación tiende a reducir el riesgo de eventos hemorrágicos en la rama “cruce a ACOD”. Pero ni por esas, tras ese cambio, la frecuencia de eventos hemorrágicos en la rama “cruce a ACOD” sigue siendo mayor que en la otra, por lo que se opta por suspender precozmente el estudio. Esa suspensión precoz puede influir en que muchos análisis intermedios carezcan de significación estadística, y que este estudio sólo muestre “tendencias en resultados” y no resultados concluyentes.

Tras la lectura del estudio, no parece indicado la opción de realizar un cambio de AVK a ACOD en los enfermos ancianos con mayor fragilidad.

IDEAS SOBRE INTERRUPCIÓN PRECOZ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los [ensayos clínicos](#) plantean estrictos protocolos cuyo número de visitas, tratamientos y procedimientos, están detallados y los cuales deben seguirse pormenorizadamente sin ninguna desviación. Un ensayo clínico finaliza cuando el último paciente incluido, finaliza todas sus visitas y seguimientos. No obstante, un ensayo clínico puede finalizar prematuramente por diversas causas.

Las causas que pueden llevar a que un **ensayo clínico termine prematuramente**, deben centrarse en razones relacionadas con la eficacia y la seguridad de las intervenciones en estudio. Además del promotor, como responsable de tomar este tipo de decisiones, en los ensayos clínicos grandes existe un Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) de seguridad y eficacia. Este Comité maneja de forma confidencial los resultados que se van recogiendo y que analiza y evalúa a lo largo del estudio, en los llamados análisis intermedios.

Tras cada evaluación intermedia, se decide si el ensayo clínico debe continuar, ser modificado o ser interrumpido prematuramente. En el caso de que la decisión sea la interrupción prematura, el promotor deberá informar rápidamente a todos los investigadores participantes, a los gestores de los centros donde se llevan a cabo, al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) que aprobó el ensayo y a las autoridades reguladoras, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el caso de que sólo se lleve a cabo en España y a las agencias internacionales como la Agencia Europea del Medicamento (AEM), en el caso de Europa, o a la Food and Drug Administration (FDA), en el caso de Estados Unidos. Además, deberá explicar los motivos de esa decisión.

Causas de finalización prematura de un ensayo clínico

- **Pérdida de interés estratégico** porque el potencial de mercado sea insuficiente, porque se hayan aprobado nuevos fármacos con la misma indicación, o porque se esté pensando en un posicionamiento en otras indicaciones.
- **Problemas logísticos** debidos a que no se consigue reclutar a los sujetos previstos. Publicar de este tipo de estudios indicando los problemas detectados y las causas que llevaron a la terminación prematura son importantes, ya que pueden evitar que otros investigadores se encuentren con los mismos problemas y repitan los mismos errores.
- **Demostrarse prematuramente el beneficio del medicamento**, por lo que no es ético continuar el ensayo con los pacientes control, especialmente, los tratados con placebo. El principal problema de esta terminación temprana es que se den por buenos unos resultados que en realidad no lo sean. Esto puede reducir la validez científica del estudio e incrementar la posibilidad de obtener resultados erróneos, magnificando las diferencias con otros tratamientos. Además, la rápida difusión de los resultados puede influir en la práctica clínica y hacer que persistan en el tiempo estrategias terapéuticas que no son realmente las mejores.
- **Demostrarse prematuramente la ineficacia del medicamento**, por no presentarse el beneficio esperado. El tratamiento no obtiene un resultado igual o superior al tratamiento con el que es comparado.
- **Demostrarse prematuramente (en un análisis intermedio) que el medicamento causa daño**, por lo que presenta un riesgo para los pacientes que participan en el ensayo.

En conclusión, los criterios para **interrumpir prematuramente un ensayo clínico** deben ser muy exigentes a la hora de determinar la magnitud del efecto. Esta situación sólo suele encontrarse con un número de eventos acumulados superior a 200. Por otra parte, también debe tenerse en cuenta que tanto el ajuste como la precisión de la estimación (o el [valor de p](#)) — basados en el número de análisis intermedios de los datos— pueden proporcionar una comprensión del verdadero efecto del tratamiento en los ensayos clínicos que terminan de forma prematura.