

Metodología

de investigación y lectura crítica de estudios

Análisis por intención de tratamiento: su importancia en psiquiatría

Carlos Gómez-Restrepo¹
Mayumi Okuda Benavides²

Resumen

Introducción: El análisis por intención de tratamiento es frecuentemente recomendado y utilizado en ensayos clínicos controlados (ECC). *Objetivo:* Hacer una breve revisión de la estrategia de análisis por intención de tratamiento en los ensayos clínicos aleatorizados y resaltar la importancia y el efecto que ésta puede tener en los resultados de un estudio. *Resultados:* Se dan explicaciones sobre el tema y se citan ejemplos para la comprensión de este concepto en el área de psiquiatría. *Conclusión:* Es importante tener en cuenta este tipo de análisis en el momento de realizar un ECC, con el fin de minimizar sesgos.

Palabras clave: ensayos clínicos controlados aleatorios, métodos epidemiológicos, proyectos de investigación.

Title: Analysis by Intention to Treat: Its importance in Psychiatry.

Abstract

Introduction: Analysis by intention to treat is frequently recommended and used in Randomized Controlled Trials (RCT). *Objective:* To briefly review the strategy of analysis based on Intention to Treat in randomized controlled trials, and highlight its importance and effect on study results. *Results:* Explanations on the topic are given and some examples are exposed for comprehension of this topic in psychiatry. *Conclusion:* It is important to take into account this type of analysis when conducting an RCT in order to minimize bias.

Key words: Intention to treat, randomized controlled trials, epidemiologic methods, research design.

¹ Médico psiquiatra, psicoanalista, MSc. en Epidemiología Clínica, profesor asociado del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental y profesor del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

² Médica, asistente de investigación de la Facultad de Medicina, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Introducción

Al hacer la lectura crítica de un estudio o al diseñar un protocolo propio, se nos dice que para garantizar la calidad de un ensayo clínico éste debe ser aleatorizado. El propósito de esta aleatorización es precisamente asegurar el balanceo o equilibrio de las diferentes características de los sujetos que participan en el estudio, con el fin de que los grupos de asignación no difieran en ninguna otra característica que la exposición. Ejemplo de ello es dar algún medicamento, o algún tipo de placebo, si es el caso, o intervenir a un grupo o al otro con lo mejor disponible en el momento para la patología estudiada.

A medida que el ensayo sigue su curso y al finalizarlo, el investigador o el revisor de un estudio se verá enfrentado a los diferentes problemas y dilemas que se derivan de la pérdida de pacientes durante el transcurso del ensayo, y cuya inclusión o no dentro del análisis podrá suscitar resultados totalmente diferentes. Por ejemplo: si hay 100 sujetos en un tratamiento A y al culminar el estudio terminan 60, de los cuales se recuperan 50, es diferente decir que se recuperaron 50 de 60 a que se recuperaron 50 de 100. En el primer caso, la tasa de recuperación sería del 83,3%, y en el segundo, del 50%. ¿Cuál de los dos análisis es correcto?

Para prevenir este tipo de dificultades, el investigador debe definir qué estrategias utilizará a la hora de

analizar los resultados obtenidos. Así, el propósito de este artículo es examinar la estrategia del *análisis por intención de tratar* (*Analyses by Intention to Treat* [AIT]), la cual forma parte de las opciones que se deben tener en cuenta a la hora de analizar e interpretar resultados cuando hay pérdida de sujetos en el seguimiento del protocolo; que en la actualidad es considerada un indicador de la calidad de un análisis.

Definición

El *análisis por intención de tratamiento* se define como la estrategia para el análisis de resultados en los ensayos clínicos aleatorizados, donde los sujetos del estudio son comparados dentro de los grupos a los que fueron originalmente asignados, de manera aleatoria. Con mayor profundidad, esto implica analizar e incluir a todos los pacientes sin importar si recibieron todo el tratamiento o si se retiraron o se desviaron del protocolo establecido originalmente (1). En otros términos: los sujetos se analizan como fueron aleatorizados, culminen o no el estudio.

Esto, debido a que el destino de los pacientes que se retiraron o desviaron del protocolo influye de manera importante en los resultados, ya que los motivos de esta falta de adherencia pueden estar relacionados con el pronóstico, la efectividad del tratamiento o las características inherentes del grupo de pacientes.

De esta forma, en un ensayo clínico aleatorizado que intenta evaluar la efectividad de un antidepresivo, los sujetos que abandonan el estudio pueden tratarse de los que más mejoraron y no vieron la necesidad de seguir, de los que no mejoraron y no quisieron seguir con un fármaco que estiman que no les funcionó, de los que tuvieron algún problema familiar y se fueron de la ciudad, de los estaban tan deprimidos que se retiraron (o aún más, se suicidaron) o de los que tenían cualquier otro motivo (2).

Este problema llega a ser mayor en protocolos de tratamiento en ensayos de dependencia a drogas, donde las tasas de falta de adherencia, suspensión y abandono del tratamiento suelen ser mucho más elevadas (3).

Por esto, declaraciones como las del Consolidated Standards of Reporting Trials (Consort) (4), que abogan por mejorar los reportes de los ensayos clínicos aleatorizados, sostienen que este punto (el hecho de realizar el análisis en la base de intención por tratar) debe declararse explícitamente en la metodología y análisis de los reportes. La declaración sostiene que este tipo de aclaraciones evita cálculos sesgados y facilita el juicio de la fiabilidad o relevancia de los hallazgos, pues respaldan la descripción clara del diseño, de la conducción, del análisis y de la interpretación de los resultados por parte de los autores.

Incluso la Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos, tiene como requerimiento análisis completos por intención de tratar para dar su aprobación médica a los medicamentos que son presentados para su evaluación (3,5). Sin embargo, algunas revisiones sobre la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (1) han encontrado que no todos usan esta estrategia o lo hacen de una manera errónea.

En cuanto a psiquiatría y abuso de sustancias, se encuentra un reporte del 2001 que indica que sólo la mitad de los ensayos sobre tratamiento, en cinco revistas reconocidas, mencionaban a los sujetos que abandonaron los protocolos, y que sólo el 18% los incluyeron en los análisis estadísticos (3,6). Estos hallazgos podrían hacer suponer errores en los análisis, en los resultados y en las conclusiones a los que se han llegado.

Cuando está indicado hacer un análisis por intención de tratar, la estrategia de *análisis por protocolo* o *per protocol analysis* (es decir, realizar el análisis sólo de los resultados en los sujetos que se mantuvieron adherentes a la intervención) puede llevar a grandes sesgos en los resultados, ya que mediante esta estrategia se podrían estar analizando sólo a los pacientes con peor o mejor pronóstico, dependiendo del estudio.

Alrededor de este tema, en algunos estudios se ha expuesto que los pacientes con mejor adherencia a los tratamientos farmacológicos

(incluso al placebo) tienden a tener un mejor pronóstico, lo cual significa que la desviación del protocolo puede derivarse del pronóstico del paciente (7-8).

Además, la exclusión de los pacientes que descontinúan por efectos secundarios pueden magnificar los resultados obtenidos. Como muestra de esto encontramos un ensayo clínico aleatorizado de doce semanas (9-10) que comparaba la desipramina con el placebo para la mejoría global de los síntomas asociados con el síndrome de colon irritable, donde las tasas de discontinuación por inconformidad y efectos secundarios fueron de 32% para el grupo de desipramina contra 16% en el grupo que recibía placebo.

Este estudio demostró un beneficio significativo ($p < 0,01$) con el uso de desipramina (73%) al compararse con el placebo (49%) en el análisis por protocolo. Sin embargo, al hacer el análisis por intención de tratamiento, no se observó beneficio (60% frente a 47% con $p = 0,16$).

Esto se debió a que si un paciente asignado a desipramina que descontinuó la droga por efectos secundarios, como estreñimiento o boca seca, debería ser considerado como una falla terapéutica (no hay mejoría de los síntomas y se retiró del estudio) y ser incluido en el análisis, a pesar de no haber culminado el protocolo, lo cual demuestra un menor efecto de la intervención.

Por otra parte, se ha sugerido que aquellos que culminan el estu-

dio podrían estar menos graves que los que lo abandonan, o viceversa, y ello puede llevar a una mayor o menor respuesta terapéutica con su sesgo respectivo.

Encontramos, además, otros estudios (11) que exponen estas variaciones, como el metaanálisis realizado por Bollini y cols., en 1999, que encontró tasas de mejoría de un 50% en ensayos de medicamentos para el tratamiento de la depresión, que contrarrestaban las tasas publicadas entre un 63% y un 73%, en los que no se seguía el análisis por intención de tratamiento, es decir, el hecho de no realizar este tipo de análisis tendía a aumentar la eficacia de los antidepresivos.

Otro estudio expuso el efecto de esta estrategia, al demostrar la variabilidad de los resultados según el método utilizado al enfrentarse a violaciones en el protocolo, y arrojó diferentes conclusiones acerca de la efectividad de un tratamiento para la dependencia a la cocaína (3).

Ventajas y limitantes

Algunos autores (12-13) describen como ventajas del análisis por intención de tratamiento el hecho de que éste ayuda a preservar el balance pronóstico en los grupos, disminuye el sesgo en el cálculo de la efectividad o no de un tratamiento, es el acercamiento más precavido —y por esto minimiza el error tipo I (dar un falso positivo o rechazar la hipótesis nula cuando ésta es ver-

dadera)— o admite desviaciones del protocolo o por falta de adherencia (lo cual refleja una situación clínica más real), y debido a esto permite una mayor generalización.

Sin embargo, para poder realizar este análisis se requiere el seguimiento de todos los pacientes, y este proceso puede llegar a ser tan “cauteloso” que se hace susceptible un incremento del error tipo II (dar un falso negativo) y tener una menor probabilidad de mostrar el efecto positivo de un tratamiento.

¿Cómo se hace el análisis por intención de tratar?

Para realizar este análisis se pueden adoptar diferentes estrategias:

1. Asumir lo mejor: todos los sujetos que se retiraron se mejoraron.
2. Asumir lo peor: ninguno de los sujetos que se retiraron se mejoró.
3. Asumir el mejor escenario para el tratamiento nuevo: todos los su-

jetos que se retiraron del grupo del fármaco nuevo se mejoraron y todos los que se retiraron del otro grupo no se mejoraron.

4. Asumir el mejor escenario para el otro tratamiento o el peor escenario para el tratamiento nuevo: ninguno de los sujetos que se retiraron del grupo del tratamiento nuevo se mejoró y todos los que se retiraron del otro grupo se mejoraron (14).

Ejemplo

En un estudio en que se comparaba el medicamento A (nueva droga) contra placebo se calculó un tamaño de muestra de 100 sujetos para cada grupo. En el grupo A se observó que 80 personas culminaron el tratamiento y que 50 de ellos se recuperaron. En el grupo control (placebo) se conoce que 90 personas culminaron el tratamiento y 20 se recuperaron. Estos datos nos pueden proveer los siguientes análisis (Tabla 1):

Tabla 1. Tipos de análisis-riesgos relativos e intervalos de confianza del 95%

Tipo de análisis-escenarios	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
1. Análisis sin intención tratamiento. Los que quedan	2,81	(1,84-4,28)
2. Asumo que todos los de A se mejoraron y que los de B se mejoraron	2,33	(1,68-3,23)
3. Asumo que todos los de A se empeoraron y que los de B se empeoraron	2,50	(1,61-3,87)
4. Asumo que todos los de A se mejoraron y que los de B empeoraron	3,50	(2,31-5,2)
5. Asumo todos los de A se empeoraron y que los de B mejoraron	1,67	(1,16-2,38)

De estos resultados, podemos deducir que cada uno de los análisis provee un riesgo relativo y correspondientes intervalos de confianza diferentes y con precisión variable. Estos análisis son solamente una de las innumerables posibilidades de combinación de resultados, pues dentro de éste se asumió que todos aquellos que se retiraron del estudio van a uno u otro desenlace en bloque, y esto no es lo que habitualmente ocurre.

Puede ser que dentro de los 20 retirados del tratamiento A, 5 lo hayan hecho porque no quisieron seguir en el estudio por motivos personales; 10, porque tuvieron efectos adversos graves, y los restantes, se desconoce. En esta serie de análisis, vemos que aquel con menor riesgo relativo (RR) es el escenario 5, con RR de 1,67, y el de mayor diferencia entre grupos fue el escenario 4, con RR de 3,5, lo cual a su vez llevaría a conclusiones diversas.

Conclusión

La razón de ser de la aleatorización durante el desarrollo de un ensayo clínico puede perderse si el análisis de los resultados no se hace desde la base de intención de tratamiento. Esto, debido a que las razones por las cuales un número de pacientes se pierden o se desvían del protocolo pueden depender de las características de la exposición o asignación. De esta forma, el método previene posibles sesgos en los desenlaces.

Aun cuando se trate de una estrategia para el análisis de los resultados de un ensayo, la intención por tratamiento debe ser considerada desde el diseño y conducción de un estudio.

Referencias

1. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319:670-4.
2. Streiner D, Geddes J. Intention to treat analysis in clinical trials when there are missing data. *Ev Based Ment Health*. 2001;4:70-1.
3. Nich C, Carroll KM. Intention-to-treat' meets 'missing data': implications of alternate strategies for analyzing clinical trials data. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68:121-30.
4. Moher D, Schulz KF, Altman D. The Consort Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001;285(15):1987-91.
5. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Statistical guidance for clinical trials of non-diagnostic medical devices. Washington: Government Printing Office; 1996.
6. Ladoucuere R, Cosselin P, Laberge M, Blaszczyński A. Dropouts in clinical research: do results reported reflect clinical reality? *Behav Therapist*. 2001;24:44-6.
7. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ*. 2001;165(10):1339-41.
8. Capurro D, Gabrielli L, Letelier LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Méd Chile*. 2004;132:1557-60.
9. Schoenfeld PS. Evidence-based medicine in practice: applying intention to treat analysis and perprotocol analysis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):3-4.
10. Drossman BA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy

- versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bower disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(1):19-31.
11. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants: meta-analysis of dose-effect relationships in randomized controlled trials. *Br J Psych*. 1999;174:297-303.
 12. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ*. 2002;325:652-4.
 13. Heritier SR, Gebski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. *MJA*. 2003;179:438-40.
 14. Alderson P, Green S, editors. *Cochrane collaboration open learning material for reviewers Version 1.1*. November 2002. The Cochrane Collaboration. Module 14: Further issues in meta-analysis, p. 5-6.

Recibido para evaluación: 9 de agosto de 2006

Aceptado para publicación: 18 de octubre de 2006

Correspondencia

Carlos Gómez-Restrepo

Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística

Hospital Universitario San Ignacio

Carrera 7 N° 40-62

Bogotá, Colombia

cgomez@javeriana.edu.co