

¿Qué es el análisis por intención de tratar?

Víctor Abraira

Jefe de Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Presentación de la sección

En este número, iniciamos una serie que denominaremos “Notas estadísticas”, cuyo objetivo fundamental es difundir los aspectos necesarios para entender la investigación que se publica en las revistas clínicas. En principio su periodicidad será de un artículo al trimestre, pero es posible que, en un futuro cercano, pueda aumentar a uno al mes. Abrimos con la serie un “buzón del lector” para aquellos que estén interesados en solicitar temas metodológicos y estadísticos para la serie.

En el diseño más característico del ensayo clínico aleatorizado (fig. 1), un paciente puede participar en él si cumple ciertos criterios de inclusión. Una vez verificado que los cumple, es asignado aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. A los pacientes asignados a un grupo se les administra el tratamiento experimental, y a los asignados al otro, un tratamiento de control. Un tiempo después, y sin que los observadores ni los pacientes sepan qué tratamiento ha recibido cada paciente (doble ciego o *enmascaramiento*), se observa en todos los pacientes la variable (o variables) respuesta.

Este ideal de diseño, cuya necesidad no fue fácil de aceptar, ya que tanto la asignación del tratamiento al azar como el enmascaramiento repugnan a lo que en principio se entiende por buena práctica clínica (Altman¹ recuerda que, en un artículo publicado en *Lancet* en 1937, Bradford Hill recomendaba la asignación alternativa a cada grupo, frente a la aleatoria), tiene por objetivo procurar que inicialmente los dos grupos sean iguales en todo, excepto en el tratamiento recibido, para que así, si al final hay diferencias entre ellos, éstas puedan ser atribuidas al efecto del tratamiento (o, dicho en lenguaje más técnico, evitar el sesgo de selección²) y procurar que las preferencias de los investigadores y los pacientes no influyan en los resultados (sesgo de averiguación²). Sin embargo, en la práctica es dudoso que este ideal se alcance, pues casi siempre hay algún paciente que no satisface los criterios de entrada, no completa el tratamiento al que fue asignado tal como se describe en el protocolo del estudio, o no permanece en el estudio hasta el final, lo que impide recoger todos sus datos.

El modo generalmente recomendado de evitar los sesgos que pueden introducir estas desviaciones del protocolo es

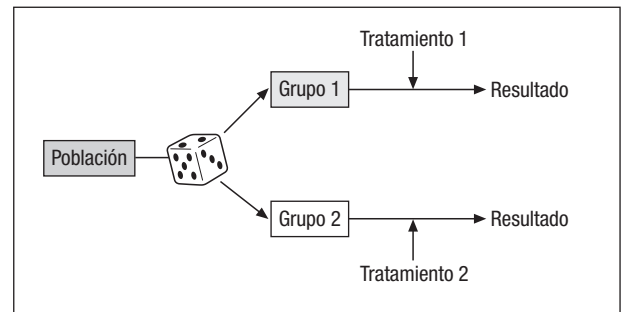


Figura 1. Esquema de un ensayo clínico aleatorizado de dos ramas paralelas.

el denominado *análisis por intención de tratar* (AIT), que, según la definición más ampliamente aceptada³ de un grupo de trabajo de la Asociación Estadística de los EE.UU., consiste en “incluir (en el análisis) a todos los pacientes en los grupos en los que fueron aleatoriamente asignados, independientemente de que cumplieran, o no, los criterios de entrada, independientemente del tratamiento que realmente recibieran e independientemente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo”.

Esta idea de que un paciente que fue asignado al grupo que recibe el tratamiento A, pero que por cualquier razón realmente recibe el tratamiento B, deba ser considerado, a efectos del análisis, como del grupo A parece difícil de entender y quizá por ello, y a pesar de ser la estrategia recomendada, por ejemplo, por el Nordic Council on Medicines y la Food and Drug Administration³, a pesar de aparecer como índice de calidad en la guías de lectura crítica⁴, se usa poco. En una revisión⁵ de ensayos clínicos publicados en los años 1990-1991 en revistas de ginecología y obstetricia, se encontró que declaraban usar el AIT el 12% de los ensayos; en otra posterior⁶, realizada sobre ensayos clínicos publicados en 1997 en *British Medical Journal*, *Lancet*, *JAMA* y *New England Journal of Medicine*, la proporción fue del 48%; además, los autores de ambas revisiones resaltan que, entre quienes lo usan, el AIT es descrito y aplicado, a menudo, inadecuadamente y que los diferentes investigadores parecen interpretarlo de forma distinta.

Conviene, por tanto, precisar qué se pretende con el AIT y los distintos aspectos a tener en cuenta en su realización y en la lectura de artículos sobre ensayos clínicos aleatorizados. Con el AIT se pretenden dos cosas. En primer lugar, se trata de conseguir que las condiciones iniciales de los dos grupos sean tan iguales como sea posible (esta es la razón de la asignación aleatoria y la esencia del di-

Correspondencia: Víctor Abraira.
Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.
Correo electrónico: victor.abraira@hrc.es

Puntos clave

El *análisis por intención de tratar* debe contemplarse más como una estrategia global de diseño, ejecución y análisis de los ensayos clínicos, que únicamente como una alternativa de análisis. Es la estrategia recomendada, sobre todo en los ensayos pragmáticos.

El *análisis por intención de tratar* da una estimación del beneficio de un tratamiento más cercana a la práctica diaria (efectividad).

El *análisis por intención de tratar* es inadecuado en los ensayos de equivalencia.

El *análisis por intención de tratar* se usa poco, y con frecuencia se describe y aplica inadecuadamente.

seño de un ensayo clínico), y con el AIT se persigue no perder esa igualdad por acontecimientos no intencionados que ocurren después de la asignación aleatoria. Un ejemplo clásico es un ensayo⁷ que compara un tratamiento quirúrgico con otro médico. Algunos pacientes asignados al grupo quirúrgico murieron antes de poder ser intervenidos. Si estas muertes no se atribuyen a la cirugía, ésta muestra una menor mortalidad, pero la diferencia desaparece aplicando AIT. En segundo lugar, al aplicar el AIT y analizar a los pacientes inadecuadamente incluidos y los que no cumplen el tratamiento, se pretende hacer que las condiciones del ensayo clínico sean más parecidas a las de la práctica diaria, en la que también hay pacientes mal diagnosticados y que no cumplen o cumplen parcialmente el tratamiento. Es decir, el AIT permitiría obtener del ensayo clínico información sobre la efectividad del tratamiento (efecto en condiciones reales) en lugar de sobre la eficacia (efecto en condiciones ideales).

Los aspectos que deben cubrirse en el AIT son los siguientes: *Inclusiones inadecuadas*. El AIT implica incluir en el análisis a los pacientes que se incluyeron en el ensayo sin cumplir los criterios de entrada en el estudio. En la revisión de Hollis y Campbell⁶ sólo un 5% de los ensayos que afirmaban aplicar el AIT declaraban incluir a estos pacientes, mientras que el 16% declaraban excluirlos, y el resto no decía nada al respecto. La no inclusión de estos pacientes sólo podría estar justificada⁶ si el incumplimiento de los criterios fuera idéntico en ambos grupos.

Los pacientes que no reciben completo el tratamiento al que fueron asignados, incluso que no lo empiezan, o que reciben el otro, o que cambian de tratamiento durante el ensayo, también deben ser incluidos en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados.

Resultado desconocido, bien porque algunos pacientes abandonan el ensayo y no se sabe su resultado, o bien por-

que se pierden algunos datos. La inclusión de estos pacientes es el principal problema del AIT, porque implica asignar un valor a estas respuestas desconocidas o perdidas. Hay varios métodos para ello, desde sofisticados métodos estadísticos hasta el denominado *análisis de sensibilidad*, que consiste en asignar a todos los pacientes perdidos del grupo experimental la peor de las respuestas, y a los del grupo control, la mejor, y evaluar cuánto cambia el resultado del ensayo con estas asignaciones. El verdadero resultado estaría entre este extremo "conservador" y el otro extremo del análisis, sin incluir las pérdidas.

A pesar de la recomendación general de usar el AIT en la bibliografía sobre diseño de ensayos clínicos aleatorizados, no faltan las críticas; hay quien argumenta³ que permitir la inclusión en el análisis de pacientes que no cumplen el protocolo es una manera de alentar cierta relajación del rigor, ya que se podría pensar: "no importa si el paciente cumple o no el tratamiento previsto, ¡vamos a hacer el AIT!". Aunque también se puede argumentar en sentido contrario³ que plantear el AIT tiende a mejorar la calidad del diseño y ejecución del ensayo clínico para no tener que enfrentarse después a las dificultades que este análisis comporta. Por ello, diversos autores^{3,6} defienden que se debe contemplar el AIT más como una estrategia global de diseño, ejecución y análisis que como una alternativa de análisis.

Otra crítica³ surge en el contexto de los *ensayos de equivalencia*, es decir, en los ensayos diseñados para probar la hipótesis de que un tratamiento tiene el mismo efecto que otro, más barato o con menores efectos adversos (en un ensayo convencional, la hipótesis a prueba es que un tratamiento tiene más efecto que otro, p. ej., el placebo). En estos ensayos, el AIT aumenta la probabilidad de concluir erróneamente que no existe diferencia entre los tratamientos y, por tanto, no sería la estrategia recomendable.

Por último, hay que tener en cuenta que unos ensayos tienen un objetivo fundamentalmente pragmático⁶ (efectividad), de ayuda a la toma de decisiones sobre prescripción de tratamientos a los pacientes, mientras que otros poseen un objetivo fundamentalmente explicativo⁶ (eficacia), de aportar conocimiento sobre la acción de un fármaco. En estos últimos el AIT podría no ser adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altman DG. Statistics in medical journals: developments in the 1980s. *Stat Med* 1991; 10: 1897-1913.
2. Jadad AR. Randomised controlled trials. Londres: Br Med J Books, 1998.
3. Lewis JA, Machin D. Intention to treat—who should use ITT? *Br J Cancer* 1993; 68: 647-650.
4. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.
5. Schulz KF, Grimes MF, Altman DG, Hayes RJ. Blinding and exclusions after allocation in randomised controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology. *Br Med J* 1996; 312: 742-744.
6. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Br Med J* 1999; 319: 670-674.
7. European Coronary Surgery Study Group. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: survival at two years. *Lancet* 1979; i: 889-893.