

Análisis por intención de tratar: respetando la aleatorización. Parte 6

Intention to treat analysis. Part 6

Bottaro FJ^{1,2}

1. Servicio de Clínica Médica - Hospital Británico
2. Coordinador del Comité de Revisión Institucional - Hospital Británico

febottaro@hotmail.com

Fecha de recepción: 20/04/2015
Fecha de aprobación: 27/04/2015



COMO LEER
UN ARTÍCULO
CIENTÍFICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 19 nº 1: 81-83
Enero-Abril 2015

Palabras clave: intención de tratar,
por protocolo,
ensayo clínico controlado.

Keywords: intention to treat analysis,
per protocol analysis.

*“No importa lo despacio que vayas, siempre y cuando no te detengas.”
Confucio*

Cuando repasamos los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) es importante que tengamos en cuenta como fueron analizados los sujetos participantes y sus puntos finales. Para valorar una intervención sobre una determinada patología o condición será necesario conocer cuál fue el efecto de la misma sobre los pacientes que recibieron dicha intervención tal como esta fue prescripta. Sin embargo, muchas veces durante un ECCA, los sujetos participantes pueden no recibir la intervención a la que fueron originalmente aleatorizados (falta de adherencia o noncompliance en inglés) por diversos motivos (toxicidad, aparición de efectos adversos). Inclusive puede ocurrir que pacientes aleatorizados

a una rama reciban el cuidado de la rama comparadora en lugar del de la rama a la que inicialmente fueron asignados. En estas situaciones: ¿cómo se debe proceder con el análisis de los datos?, ¿debemos excluir del análisis a cualquier paciente que no recibió la intervención tal como fue descripta en el protocolo?, ¿cuál la forma más justa de analizar los resultados?

El escenario ideal

Los ECCAs son el diseño ideal para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención médica⁽¹⁾. En estos estudios se les asigna a los participantes uno de los tratamientos en estudio luego de evaluar de

terminados criterios de inclusión y exclusión pero antes de administrar la intervención asignada.

La “randomización” o aleatorización de la rama a la que será asignado cada paciente posee como objetivo generar grupos de pacientes comparables que solo se distinguen entre sí por la intervención practicada a cada uno de ellos; y de esta manera reducir la posibilidad de sesgos.

En un escenario ideal, cada sujeto enrolado en el estudio seguirá adecuadamente las instrucciones y completará el tratamiento que le fue asignado tal como está descrito en el protocolo del estudio. Sin embargo, muchas veces un problema de los ECCAs es que los sujetos de investigación no siguen adecuadamente las instrucciones del protocolo disminuyendo la adherencia al tratamiento. Por lo que es posible hallar situaciones en las que un participante recibió, por ejemplo, menor cantidad de dosis esperada de una droga o abandonó el tratamiento en algún momento del estudio. Estas situaciones, falta de adherencia y abandono del tratamiento, son complejas y una alternativa potencial para resolver estos problemas es el concepto estadístico de “análisis por intención de tratar” (AIT). También puede ocurrir durante un estudio que pacientes aleatorizados a una intervención reciban en realidad el tratamiento de la rama comparadora en lugar del tratamiento originalmente asignado, situación nada infrecuente en estudios que comparan intervenciones médicas versus quirúrgicas.

¿Qué es el análisis por intención de tratar (AIT)?

El AIT determina que todos los participantes que fueron aleatorizados en un estudio de investigación sean analizados en el grupo al que fueron asignados independientemente del tratamiento que en realidad recibieron, de la adherencia, o potencial abandono del mismo.² Es decir, el AIT incluye todos los pacientes incluidos en el estudio que llegaron a ser aleatorizados y son analizados de acuerdo a la rama asignada. Ignora completamente todas las situaciones que pudieron haber ocurrido posteriores a la aleatorización.

Este tipo de análisis de resultados de los ECCAs posee ciertas ventajas y limitaciones. En primera instancia debemos tener en cuenta que el principio de análisis por intención de tratar no es solo una manera simplificada de analizar los resultados de un estudio de investigación, es la mejor forma de pre-

servar una estrategia de diseño y conducción de un ensayo. Y los investigadores siempre deben reportar esta forma de interpretación de los resultados de un ECCA al analizar la eficacia de una intervención. EL AIT preserva el sentido de la aleatorización manteniendo el balance de los factores pronósticos o determinantes de un punto final. Si los pacientes con baja adherencia o que discontinuaron el tratamiento son excluidos del análisis podría generar importantes diferencias pronosticas, inclusive puede ocurrir que los pacientes que abandonaron el tratamiento o poco adherentes al mismo lo hayan sido en respuesta a una intervención determinada.

De esta manera el AIT preserva el poder de un estudio al no excluir pacientes y mantener el tamaño total de pacientes enrolados en el análisis; minimiza el error de tipo I y permite la generalización de los resultados⁽³⁾.

Limitaciones del uso del principio de AIT

No obstante, el AIT posee algunas desventajas y consideraciones a tener en cuenta. Permitir el análisis de sujetos que no recibieron la intervención asignada en ese mismo grupo como si hubiesen completado el tratamiento puede diluir el efecto del mismo resultando en una menor eficacia que la real. Sin embargo, como ya dijimos, esto se acercará más al efecto verdadero global de una intervención ya que los “escenarios ideales” distan mucho de la realidad. Con el AIT se pierde el potencial análisis de la heterogeneidad del grupo y las diferencias individuales.

Análisis por protocolo (APP, per protocol analysis)

La contra partida del AIT es el APP. En este abordaje los pacientes son analizados de acuerdo a lo que realmente ocurrió durante el estudio independientemente de la rama a la que fueron asignados. Inclusive se pueden determinar umbrales de adherencia a un tratamiento para clasificar a los sujetos de acuerdo a su capacidad para respetar las instrucciones del protocolo.

El APP es definido como el análisis de un subgrupo del total de la población del AIT que completó el estudio sin violaciones mayores al protocolo. Este tipo de análisis excluye a los pacientes que no tuvieron una adecuada adherencia al tratamiento asignado, se les realizó la intervención del grupo comparador o poseen información sobre los puntos finales incompleta. El APP es más probable que demuestre dife-

rencias entre los grupos que el AIT.

El APP tiene radical importancia cuando se analizan los datos de seguridad de una intervención, para que la relación entre una esta y un efecto indeseable potencialmente ocasionado por la misma pueda ser puesto de manifiesto. Esta es una regla básica general de todos los ECCAs, presentar siempre los resultados de eficacia de acuerdo a AIT, y luego la información de seguridad y eventuales análisis por subgrupos con APP. Cuando el AIT y APP arrojan las mismas conclusiones, la confianza en los resultados se magnifica exponencialmente^(4, 5).

¿Qué es el AIT modificado (AITm)?

Muchas veces nos encontraremos ECCAs que utilizan esta descripción para describir el tipo de análisis que utilizaron en la valoración de eficacia de una intervención. El AITm incluye una subpoblación del AIT de la cual se excluyeron algunos pacientes aleatorizados de una forma “justificada”, como por ejemplo pacientes que adquirieron criterios de exclusión posterior a la aleatorización, o pacientes que luego de ser randomizados nunca recibieron la intervención asignada. Sin embargo, es uso y definición que habitualmente se utiliza al AITm es arbitrario y muy irregular; y muchas veces es solo una forma de los investigadores deseleccionar subgrupos que realcen el efecto de un tratamiento. El AITm puede dar lugar en muchas ocasiones a confusión, sesgo y resultados poco ajustados a un escenario real⁽⁶⁾.

Conclusiones

En esta entrega hemos repasado diferentes modalidades de análisis de los resultados de un estudio de investigación. Más allá del abordaje utilizado es imperioso que el grupo de investigadores haya pre-especificado previo a la realización del estudio la forma en que realizaría el análisis, y además siempre describa en su reporte el AIT simple y su correspondiente APP independientemente de cualquier otro AITm que haya pautado.

La coherencia entre AIT y APP aumenta la confianza que podemos tener en los resultados de un ECCA.

El AIT siempre será más conservador en su resultado debido a la dilución del efecto del tratamiento por los pacientes no-adherentes. Sin embargo, es la forma en la que inicialmente siempre deben presentarse e iniciarse el análisis de los resultados de un ECCA.

El APP siempre debe ser utilizado para el análisis de la seguridad de una intervención, y cuando es usado para describir resultados de eficacia siempre debe ser visto a la luz del AIT.

Bibliografía

1. Bottaro FJ. ¿Cómo leer la literatura científica? Analizando la evidencia que evalúa intervenciones terapéuticas. (Parte v). *Hematología* 2014; 18 (3):293-298
2. Fisher LD, Dixon DO, Herson J, y col; Peace KE, editor. *Intention to treat in clinical trials. Statistical issues in drug research and development*. 1990. New York: Marcel Dekker; p. 331–50
3. Wertz RT. Intention to treat: Once randomized, always analyzed. *Clin Aphasiol*. 1995;23:57–64
4. Day S, author. *Analysis Issues, ITT, Post-Hoc, and Subgroups*. Johns Hopkins University. 2008 Available from: http://ocw.jhsph.edu/courses/Biostat-MedicalProductRegulation/biomed_lec7_day.pdf.
5. Committee for Proprietary Medicinal Products Note for Guidance. *Biostatistical Methodology In Clinical Trials*. 1993 5. London, UK
6. Abraha I, Montedori A, authors. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: Systematic review. *BMJ*. 2010;340:c2697