

Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado

Daniel Capurro N^{1a}, Luigi Gabrielli N^{1a},
Luz María Letelier S^{1,2}.

Intention to treat and follow up are important in assessing validity of a randomized clinical trial

En un estudio clínico randomizado (ECR) ideal, todos los pacientes deberían recibir la intervención a la cual fueron asignados y ser seguidos hasta el fin del estudio. Sin embargo, al analizar ECRs, frecuentemente nos encontramos frente a dos situaciones que pueden introducir sesgo:

1. No todos los pacientes asignados a recibir una intervención, realmente la reciben (sea ésta un tratamiento activo o un placebo).
2. No siempre el seguimiento de los pacientes es completo, es decir, se desconoce si ocurrió o no el *outcome* de interés en algunos de los pacientes ingresados al estudio.

Estas dos situaciones pueden amenazar la validez interna y externa de estos ensayos. A continuación, revisaremos las estrategias que permiten evaluar estos criterios de validez y disminuir el posible sesgo introducido por ellas.

EL PRINCIPIO DE INTENCIÓN DE TRATAR

El principio de «intención de tratar» es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos ingresados al estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo¹. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la randomización: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.

Este tipo de análisis se ve dificultado cuando no todos los pacientes adhieren al tratamiento asignado o cuando el ECR no logra un seguimiento de 100% de sus pacientes.

Algunos investigadores resuelven este problema excluyendo del análisis a los pacientes que no adhirieron al protocolo. Ese tipo de análisis, llamado «análisis por protocolo» (*per-protocol-analysis*), consiste en incluir en el análisis sólo a aquellos pacientes

¹Unidad de Medicina Basada en Evidencia y Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Servicio de Medicina, Hospital Sótero del Río.

^aResidente de Medicina Interna.

que recibieron la intervención asignada en la randomización. Si bien esto parece razonable, pues a los clínicos nos interesa conocer los efectos de una intervención en los pacientes que realmente la recibieron, sabemos que en la realidad la adherencia a las intervenciones nunca es 100% y, lo que es peor, este tipo de análisis tiende a sesgar los resultados. Se ha demostrado que los pacientes menos adherentes a las terapias, aunque ésta sea un placebo, tienden a tener peor pronóstico que los que sí adhieren a ella y el motivo del abandono puede estar relacionado con el pronóstico del paciente². Al excluirlos, se está analizando a los pacientes de mejor pronóstico. Este efecto se magnifica si es que, dado que ese grupo de pacientes no recibió la intervención (asemejándose al grupo control), se los incluye dentro del grupo control. Con este tipo de análisis perdemos el efecto logrado con la randomización, que es obtener dos o más grupos en que las variables que influyen en el pronóstico se distribuyan de manera equilibrada entre ellos, disminuyendo así la probabilidad de sesgo^{3,4}.

Esta situación es más clara en estudios que comparan intervenciones médicas con intervenciones quirúrgicas. Puede ocurrir que algunos pacientes randomizados a recibir la intervención quirúrgica no sean sometidos a ella, por estar en malas condiciones o porque presentaron el *outcome* de interés antes de ser sometidos al procedimiento⁵. En casos como éste, si analizamos dentro del grupo de tratamiento médico a los pacientes de la rama quirúrgica que no fueron operados, vamos a sobreestimar el efecto de la cirugía ya que habremos

eliminado del grupo de cirugía a los pacientes más graves y con peores *outcomes* o bien le quitaremos la cantidad de *outcomes* adversos que ocurrieron antes de que pudieran operarse, también magnificando el efecto de la cirugía⁶.

¿Qué ocurre si mi paciente tiene mejor adherencia que el promedio descrito en el estudio? Si bien el análisis por intención de tratar intenta reducir la probabilidad de sesgo y así mejorar la validez interna del ECR, surge una dificultad al intentar aplicar los resultados al paciente individual. Desafortunadamente, si el tratamiento en cuestión es efectivo, y hubo un número importante de pacientes randomizados a recibirlo que finalmente no lo hicieron, el principio de intención de tratar tiende a subestimar el efecto. La forma de resolver el problema es buscar estudios que utilicen el principio de intención de tratar pero que hayan incluido un método para aumentar al máximo la adherencia. Esto se puede lograr, por ejemplo, con protocolos que incluyan antes de la randomización un período de evaluación de adherencia para poder randomizar sólo a los pacientes que tengan una adherencia aceptable. Por otra parte, si la intervención demuestra ser efectiva con un análisis por intención de tratar en un ECR donde varios pacientes no recibieron efectivamente la intervención evaluada, entonces podemos estar seguros de que la intervención es aún más efectiva en los pacientes que sí adhirieron a ella. Las principales ventajas y desventajas del análisis por intención de tratar se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas del análisis por intención de tratar

Ventajas

1. Mantiene el equilibrio logrado con la randomización en relación a los factores pronósticos relevantes al *outcome*.
2. Entrega una visión menos sesgada de la real magnitud del efecto de una determinada intervención.
3. Admite la existencia de situaciones como la falta de adherencia al tratamiento, semejante a lo que ocurre en la práctica clínica diaria.

Desventajas

1. La magnitud del efecto de una intervención en estudio puede ser modesta, debido al efecto de los sujetos que no adhieren al protocolo.
2. En ensayos clínicos de equivalencia (aquellos que tratan de demostrar que dos intervenciones no difieren en gran escala), este tipo de análisis puede favorecer la equivalencia de los tratamientos.
3. En estudios que evalúan efectos adversos de una intervención, este tipo de análisis podría no ser el más adecuado.

SEGUIMIENTO COMPLETO: ABANDONOS Y PÉRDIDAS

Otro elemento de sesgo íntimamente relacionado con el principio de «intención de tratar», pero que éste no puede vencer, es el seguimiento incompleto de pacientes. Los ECRs tienen una tasa variable de pérdida de seguimiento de pacientes que será mayor en aquellos con mayor tiempo de seguimiento.

Durante el desarrollo de un ECR los individuos randomizados pueden seguir variados cursos:

1. Completar el protocolo de estudio sin tener el *outcome* de interés.
2. Tener el *outcome* de interés en algún momento durante el curso del estudio, habiendo sido adherente al protocolo.
3. Abandonar el protocolo de estudio por cualquier motivo, pero consentir en ser evaluados respecto de la ocurrencia del *outcome* de interés (abandonos).
4. Perderse completamente del estudio, por lo que el investigador desconoce si presentaron o no el *outcome* de interés y si fueron adherentes o no (pérdidas).

Si los investigadores deciden analizar por intención de tratar, incluirán a los pacientes perdidos en el denominador de la tasa de eventos del grupo al que pertenecían dando la falsa sensación de que se siguieron todos los pacientes; sin embargo, ninguno de los pacientes perdidos será incluido en el numerador de la tasa de eventos, ya que se desconoce lo que ocurrió con ellos. Esta situación altera la real tasa de eventos ya que asume que ninguno de los pacientes que se perdió presentó el *outcome*. Otros autores deciden excluir del análisis estadístico a los pacientes que se perdieron en el seguimiento haciendo un análisis por protocolo. No existe una forma ideal de corregir los resultados de un estudio considerando la tasa de pacientes perdidos. Así, cuantos menos pacientes se pierdan, menos sesgo habrá en los resultados. Una manera de estimar la magnitud en que pueden estar sesgados los resultados es asignarles el peor *outcome* a los pacientes perdidos en el grupo intervenido y el mejor *outcome* al grupo control (análisis del peor escenario). Si la diferencia entre el grupo terapia y el control se mantiene, a pesar de ese ajuste, probablemente la pérdida de pacientes no fue tan importante en el estudio. En

cambio, si el efecto de la terapia desaparece o se revierte, probablemente la pérdida de pacientes fue de una magnitud suficiente como para sesgar considerablemente los resultados.

Si aceptamos que la mayoría de los ECRs tendrán un porcentaje de pérdida de seguimiento de los pacientes randomizados, entonces ¿cuál es la magnitud de pérdida aceptable para considerar que un ECR es válido? Algunos autores aceptan 20%, otros menos de 10%. Esta variabilidad de opciones se debe a que el porcentaje de pérdida aceptable varía con relación a la tasa de *outcome* de interés que ocurrió en el estudio. Por ejemplo: en un estudio con 2% de mortalidad en el grupo intervenido y 4% de mortalidad en el grupo control, una pérdida de tan solo 2% de los individuos randomizados puede alterar significativamente los resultados al hacer un análisis de peor escenario (Tabla 2).

Finalmente, es recomendable verificar con los datos entregados en el artículo si efectivamente se utilizó el principio de Intención de Tratar, cuál fue la tasa de pérdida de pacientes en cada grupo y las razones de la pérdida y abandono. Con frecuencia los autores mencionan el análisis por Intención de Tratar en los métodos del estudio, pero muchas veces se aplica de manera inadecuada⁷.

CONCLUSIÓN

En síntesis, los resultados de un ECR adquieren mayor validez cuando los pacientes son analizados de acuerdo al grupo al cual fueron asignados. Esto permite mantener las ventajas de la randomización, no sobrevalora los efectos de la terapia en estudio y admite la no adherencia de algunos pacientes, situación más cercana a la

Tabla 2. Influencia de una pérdida de seguimiento de 2% sobre los resultados de un ECR

	TEGC	TEGI	RR
Análisis I de T	4%	2%	50%
Peor escenario	4%	4%	0%

TEGC: tasa de eventos grupo control; TEGI: tasa de eventos grupo intervenido; RR: riesgo relativo; I de T: intención de tratar.

realidad. El Principio de Intención de Tratar puede subvalorar los efectos de una terapia efectiva cuando hay muy mala adherencia al protocolo. Para aplicar el Principio de Intención

de Tratar es indispensable contar con un adecuado seguimiento de los pacientes: a mayor pérdida de pacientes, mayor es la amenaza a la validez de los resultados.

REFERENCIAS

1. GUYATT GH, RENNIE D. The Principle of Intention to Treat. In *User's Guide to The Medical Literature*. American Medical Association Press 2002.
2. ANONIMUS. Influence to adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303: 1038-41.
3. PEÑALOZA B, CANDIA R. ¿Por qué vale la pena randomizar en un estudio de terapia? *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1007-14.
4. MONTORI VM, GUYATT GH. Intention To Treat Principle. *CMAJ* 2001; 165: 1339-41.
5. HALLIDAY A, MANSFIELD A, MARRO J, PETO C, PETO R, POTTER J, THOMAS D, MRC ASYNTOMATIC CAROTID SURGERY TRIAL (ACST). Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-502.
6. FIELDS WS, MASLENIKOV V, MEYER JS, HASS WK, REMINGTON RD, MACDONALD M. Joint study of extracranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211: 1993-2003.
7. HOLLIS S, CAMPBELL F. What is Meant By Intention To Treat Analysis? Survey of Published Randomized Controlled Trials. *BMJ* 1999; 319: 670-4.

Análisis crítico de un artículo

Francisco Javier Larrondo G^a, Juan Jorge Manríquez M^a.

Critical appraisal: Band ligation and propranolol are equally effective for primary prevention of variceal bleeding.

Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W et al; German Study Group for the Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65-72.

Abstract: *In this randomized controlled multicenter trial, we compared endoscopic variceal banding ligation (VBL) with propranolol (PPL) for primary prophylaxis of variceal bleeding. One hundred fifty-two cirrhotic patients with 2 or more esophageal varices (diameter >5 mm) without prior bleeding were randomized to VBL (n=75) or PPL (n=77). The groups were well matched with respect to baseline characteristics (age 56±10 years, alcoholic etiology 51%, Child-Pugh score 7.2±1.8). The mean follow-up was 34±19 months. Data were analyzed on an intention-to-treat basis. Neither bleeding incidence nor mortality differed significantly between the 2 groups. Variceal bleeding occurred in 25% of the VBL group and in 29% of the PPL group. The actuarial risks of bleeding after 2 years were 20% (VBL) and 18% (PPL). Fatal bleeding was observed in 12% (VBL) and 10% (PPL). It was associated with the ligation procedure in 2 patients (2.6%). Overall mortality was 45% (VBL) and 43% (PPL) with the 2-year actuarial risks being 28% (VBL) and 22% (PPL). 25% of patients withdrew from PPL treatment, 16% due to side effects. In conclusion, VBL and PPL were similarly effective for primary prophylaxis of variceal bleeding. VBL should be offered to patients who are not candidates for long-term PPL treatment.*

Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Interno de Medicina

Revisado por Unidad de Medicina Basada en Evidencia.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

La incidencia del primer sangrado variceal y la mortalidad general de pacientes cirróticos con várices esofágicas, es similar si son tratados con ligadura o con propanolol como prevención primaria.

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Es más útil la ligadura variceal o el propanolol para prevenir el primer sangrado variceal y reducir la mortalidad de pacientes cirróticos con várices esofágicas?

CONTEXTO:

El sangrado variceal es una causa frecuente de muerte en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, reportándose una mortalidad cercana a 40%¹. El beta-bloqueo no selectivo, particularmente con propanolol, es una terapia eficaz en la prevención primaria de sangrado variceal², siendo considerado actualmente la terapia estándar³. No obstante, existe un grupo de pacientes en los que no se logra una reducción suficiente en la presión portal, o no es posible su uso por contraindicaciones o efectos adversos. La ligadura con bandas elásticas surge como una opción rápida y efectiva para la erradicación de várices esofágicas⁴, que ha demostrado ser eficaz en disminuir la incidencia del primer sangrado y la mortalidad de pacientes cirróticos con várices esofágicas de alto riesgo de sangrado⁵. No obstante, existen pocos trabajos que comparen la ligadura con el beta bloqueo, y sus resultados son poco concluyentes⁵.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Tipo de Estudio: randomizado, multicéntrico en 27 centros europeos. Pacientes: 152 pacientes entre 18 y 75 años (promedio 55,7 años), con cirrosis hepática comprobada, CHILD <12, y 2 o más várices esofágicas de diámetro mayor a 5 milímetros, sin episodios previos de hemorragia digestiva alta secundaria a hipertensión portal. Intervención: 75 pacientes fueron randomizados a ligadura de várices con hasta 10 bandas elásticas por sesión, a intervalos semanales, hasta erradicación de todas las várices mayores a 5 mm. Comparación: 77 pacientes recibieron propanolol iniciado en dosis de 40 mg c/12 horas, con incrementos de 10 mg por dosis hasta reducción del pulso de reposo en 20% (dosis promedio= 77,3±39,5 mg). Outcomes: Primarios: Sangrado secundario a hipertensión portal y muerte de cualquier causa. Secundario: Mortalidad secundaria a sangrado por hipertensión portal. Seguimiento: promedio de 34,4±18,9 meses, 147 pacientes (96,7%) por lo menos por 24 meses. Hubo 5 pacientes censados en el análisis actuarial antes de dos años de seguimiento por necesidad de trasplante hepático.

VALIDEZ:

1. Randomizado:	SI
2. Ocultamiento de la secuencia de asignación	SI
3. Seguimiento	100%
4. Análisis con intención de tratar	SI
5. Fueron ciegos a la intervención	
- Pacientes	NO
- Tratantes	NO
- Recolectores de datos	NO
- Adjudicadores de eventos	NO
- Analistas de datos	NO
6. Grupos similares respecto a variables pronósticas conocidas	SI

RESULTADOS:

Evento	Tasa eventos Grupo Ligadura	Tasa eventos Grupo Propanolol	RRA 95% IC	NNT 95% IC
Sangrado variceal	25,3%	28,6%	3,3% (-10,8 a 17,4)	30 (6 a infinito)
Mortalidad general	45,3%	42,9%	-2,4% (-18,2 a 13,4)	-42 (5 a infinito)
Mortalidad por sangrado	12%	10,4%	-1,6% (-11,6 a 8,4)	-63 (9 a infinito)

RRA= Reducción de riesgo absoluto. En números negativos significa aumento absoluto de riesgo. IC= Intervalo de confianza. NNT= Número necesario para tratar, si es negativo significa número necesario para hacer daño (NNH).

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA:

- ECR de buena calidad metodológica. Si bien no fue ciego en su diseño, posiblemente debido a la dificultad práctica de realizar procedimientos invasivos «simulados» (*double dummy*), la no inclusión de ciego no es tan determinante en los resultados, puesto que los outcomes primarios (hemorragia y mortalidad general) son datos objetivos y fueron explícitamente definidos. El seguimiento fue reportado en el estudio como de 100%, pero en realidad excluyeron del análisis a 5 pacientes que fueron equivocadamente randomizados a pesar de tener criterios de exclusión.
- Este trabajo es el de mayor número de pacientes dentro de los estudios publicados que comparan beta bloqueo con ligadura endoscópica en prevención primaria de sangrado variceal en pacientes cirróticos. Sin embargo, el cálculo inicial de tamaño muestral necesario para determinar diferencias de 10% a favor de la ligadura, considerando un error tipo 2 del 10% (potencia de 90%), fue de 200 pacientes en cada rama. Pese a ello, luego de un análisis interino, los grupos fueron constituidos por sólo 75 y 77 pacientes en cada rama, lo cual implica que este ECR tiene un riesgo de error tipo 2 más alto que lo habitual. Por esta razón pueden existir pequeñas diferencias entre las dos terapias, que no fueron demostradas debido al bajo poder del estudio, requiriéndose para demostrarlas un mayor número de pacientes.
- Las características de la población analizada son similares a nuestra población de pacientes cirróticos, con predominancia del sexo masculino y la etiología alcohólica. Más de 50% de los pacientes de ambos grupos presentaban várices grado III.
- Los resultados no mostraron diferencias en el riesgo de sangrado entre los grupos. Esto se cumple tanto en el análisis actuarial a 2 y 3 años como en la frecuencia observada de sangrado en todo el período de seguimiento. Lo mismo sucede con la mortalidad general y la mortalidad relacionada al sangrado.
- Finalmente, es necesario considerar los efectos adversos de cada tratamiento. En el grupo de propanolol se reportaron efectos secundarios en 69% de los pacientes, 12% de éstos suspendieron el medicamento, principalmente por hipotensión. Otro grupo de pacientes discontinuó el propanolol a pesar de no tener efectos adversos, llegando a 25% los pacientes que abandonaron el tratamiento. En el grupo de ligadura, se logró la erradicación de las várices en 92% de los pacientes, requiriendo en promedio 2 endoscopias. Sesenta por ciento de los pacientes presentaron recurrencia de las várices y hubo efectos adversos en 47% con 2,6% de mortalidad relacionada al procedimiento.

REFERENCIAS

1. McCORMICK PA, O'KEEFE C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001; 49: 682-5.
2. GRACE ND, GROSZMANN RJ, GARCÍA-TSAO G, BURROUGHS AK, PAGLIARO L, MAKUCH RW ET AL. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80.
3. CHEN W, NIKOLOVA D, FREDERIKSEN SL, GLUUD C. *Beta-blockers for cirrhotic patients with esophageal varices that have never bled (Protocol for a Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. LAY CS, TSAI Y, TEG C, SHYU WS, GUO W, WUK ET AL. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346-50.
5. IMPERIALE T, CHALASANI N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802-7.