

ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.35.1.614.4>

Causas de pérdidas de pacientes durante los ensayos clínicos con asignación aleatoria: estudio metaepidemiológico

Causes of patient loss during clinical trials: a meta-epidemiological study

DANIELA HINCAPIÉ TABARES¹, VANESSA PÉREZ CARRILLO²,
JORGE HERNANDO DONADO GÓMEZ³

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
dht199501@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-0370-5618

² Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
vanepc_19@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-9600-8597

² Médico internista. Magíster en Epidemiología Clínica. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Profesor titular Universidad Pontificia Bolivariana. jdonado@hptu.org.co. ORCID:
0000-0001-8581-2267

Correspondencia: Daniela Hincapié Tabares. Calle 5 # 76a-150, urbanización Vitenza, apto. 911, Medellín, Colombia. 3015670594. dht199501@hotmail.com

■ RESUMEN

Objetivo: Los ensayos clínicos controlados aleatorizados representan el estudio de elección para evaluar la seguridad y la eficacia de intervenciones contra problemas de salud. La validez interna de estos se puede ver afectada por las frecuentes pérdidas de pacientes que se presentan. El objetivo de este estudio es describir cuáles son las principales causas de pérdidas de pacientes durante los ensayos clínicos en el área de medicina, si hay diferencias según el grupo al que pertenezcan y si se realizó análisis por intención a tratar.

Metodología: Estudio observacional descriptivo. Se escogió una muestra por conveniencia de 100 ensayos clínicos controlados relacionados con el área de medicina, publicados en los últimos cinco años (2011- 2016), de cuatro revistas de alto impacto científico, y se identificaron las principales causas de pérdidas de pacientes.

Resultados: Se revisó un total de 100 artículos de medicina. Se identificaron 15 causas de pérdidas de pacientes durante los ensayos clínicos; las tres más prevalentes según el número de pacientes fueron pérdida del seguimiento (61.42%), discontinuación de la intervención (25.28%), y muerte (2.34%). Las tres más frecuentes según el número de ensayos clínicos fueron pérdida del seguimiento (73%), retiro (34%), y muerte (31%). En el 36% de los ensayos clínicos analizados se empleó un análisis por intención de tratar.

Conclusión: En el total de ensayos clínicos revisados se observó que la causa más prevalente de pérdida de pacientes fue la pérdida en el seguimiento. Asimismo, el análisis por intención de tratar se empleó en aproximadamente un tercio de los artículos revisados.

Palabras clave: análisis estadístico, análisis de intención de tratar, ensayo clínico controlado aleatorio, medicina interna, metodología.

■ ABSTRACT

Objective: Randomized controlled clinical trials represent the study of choice to evaluate the safety and effectiveness of interventions against any health problems. The internal validity of these can be affected by the frequent losses of patients. The main objective of the study is to describe what are the main causes of loss of patients during clinical trials in the area of medicine in four major medical journals of high impact factor, if there are differences according to the group that they belong and if the authors performed the intention to treat analysis.

Methods: Descriptive observational study. A convenience sample of 100 controlled clinical trials, related to the area of medicine was selected, the articles were published in the last

five years (2011- 2016), of four journals of high scientific impact, in which the main causes of loss of patients were identified.

Outcomes: A total of 100 articles of internal medicine were reviewed. We identified 15 causes of patient losses during clinical trials; the three most prevalent according to the number of patients were loss of follow-up (61.42%), discontinuation of the intervention (25.28%), and death (2.34%). The three most frequent according to the number of clinical trials were loss of follow-up (73%), retirement (34%) and death (31%). An analysis by intention to treat was used in 36% of the clinical trials analyzed.

Conclusion: In the total of reviewed clinical trials, the most frequent cause of loss of patients was loss of follow-up. Furthermore, the intention to treat analysis was used in about one third of the articles reviewed.

Keywords: statistical analysis, intention to treat analysis, randomized controlled trial, internal medicine, methodology.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Financiación: Este estudio contó con el apoyo de la Universidad Pontificia Bolivariana y el Hospital Pablo Tobón Uribe.

INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) es un experimento planificado y controlado. Es un estudio prospectivo en el que una o más intervenciones se asignan a participantes humanos con el fin de evaluar los efectos sobre los resultados relacionados con la salud, tales como la eficacia y la seguridad de tratamientos e intervenciones para diferentes enfermedades. En los ensayos clínicos los pacientes son los sujetos de estudio, quienes serán distribuidos de forma aleatoria en dos grupos con diferentes regímenes de tratamiento. El grupo de la intervención y el grupo control se seguirán en el tiempo por una duración variable (1-3).

En un ECA ideal todos los participantes deberían recibir la intervención asignada y seguirse hasta el final del estudio (4). Sin embargo, en los ECA se pueden presentar dificultades en el análisis de los resultados debido a que no todos los participantes del estudio reciben la intervención que se les asignó, y no todos pueden seguirse hasta el final del estudio; por tanto, se desconoce si ocurrió o no el desenlace de interés en los participantes (5-7). Por esta razón, se han desarrollado estrategias que permiten evaluar los criterios de validez del estudio y, a su vez, disminuir el posible sesgo

que pudo introducirse (8). Una de las estrategias implementadas es el principio de intención de tratar (AIT) (9). Este es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos ingresados al estudio, de acuerdo con el grupo al cual se asignaron originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo (10-14). Este principio es la clave contra el sesgo, ya que los participantes que se retiraron del estudio son un subgrupo no aleatorio cuya exclusión puede llevar a sesgos de selección (15,16).

En los ECA es muy frecuente la pérdida de pacientes por diferentes causas, hecho que puede alterar el análisis de los resultados, así como la validez del estudio (17). Por consiguiente, es indispensable implementar una estrategia para que el AIT no se vea afectado por datos faltantes en los resultados (18,19). El artículo de White, publicado en el BMJ en el 2011, plantea una estrategia de cuatro pasos para manejar las observaciones incompletas. En primer lugar, se debe intentar realizar un seguimiento de todos los participantes aleatorizados, independientemente de si continuaron con la intervención o no. En segundo lugar, se debe realizar un análisis principal plausible acerca del tipo de pérdida de los datos. En tercer lugar, se debe realizar un análisis de sensibilidad para ver si se mantuvo la significancia del análisis principal. Finalmente, en los análisis de sensibilidad se deben tener en cuenta todos los participantes aleatorizados (15).

Las causas de retiro de los participantes de un ECA son muy variables. Entre ellas se encuentran pérdida del seguimiento, retiro del consentimiento informado, condición médica, pérdida del interés, violación del protocolo y efectos adversos (20). No obstante, se desconoce cuál de estas causas se encuentra con mayor frecuencia.

El objetivo del estudio es describir cuáles son las causas de las pérdidas de pacientes durante los ECA, en el área de medicina interna, reportados en revistas médicas de alto factor de impacto, si hay diferencias según el grupo al que pertenezcan y si se realizó AIT.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de carácter observacional descriptivo. Se escogió una muestra por conveniencia de 100 ensayos clínicos controlados aleatorizados y se realizó un muestreo no probabilístico.

Como criterios de inclusión se incluyeron ECA de grupos paralelos y de superioridad, relacionados con el área de medicina interna, publicados en las revistas médicas de mayor impacto, tales como

el *New England Journal of Medicine* (NEJM) (Anexo 1-25), *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) (Anexo 26-50), *British Medical Journal* (BMJ) (Anexo 51-75), y *The Lancet* (Anexo 76-100). Se seleccionaron 25 ensayos clínicos de cada una de ellas publicados en los últimos cinco años (2011- 2016), los cuales presentaran, además, el flujograma en el que se expresan las pérdidas de los pacientes dentro del texto (véase Figura 1) y no como material suplementario. También, que hubieran sido realizados en pacientes adultos, en los cuales se haya realizado al menos un año de seguimiento a los pacientes y, finalmente, que fueran ECA sobre intervenciones medicamentosas, no intervenciones quirúrgicas o procedimientos. Como criterios de exclusión se tomaron en cuenta ECA de no inferioridad o ECA que hubieran sido terminados temprano por análisis interino.

Las causas de pérdidas de participantes en los ECA se identificaron en cada artículo original (se presentan en la Figura 1) en forma ciega e independiente por dos autores (DH Y VP), y fueron tabuladas en una base de datos de Excel.

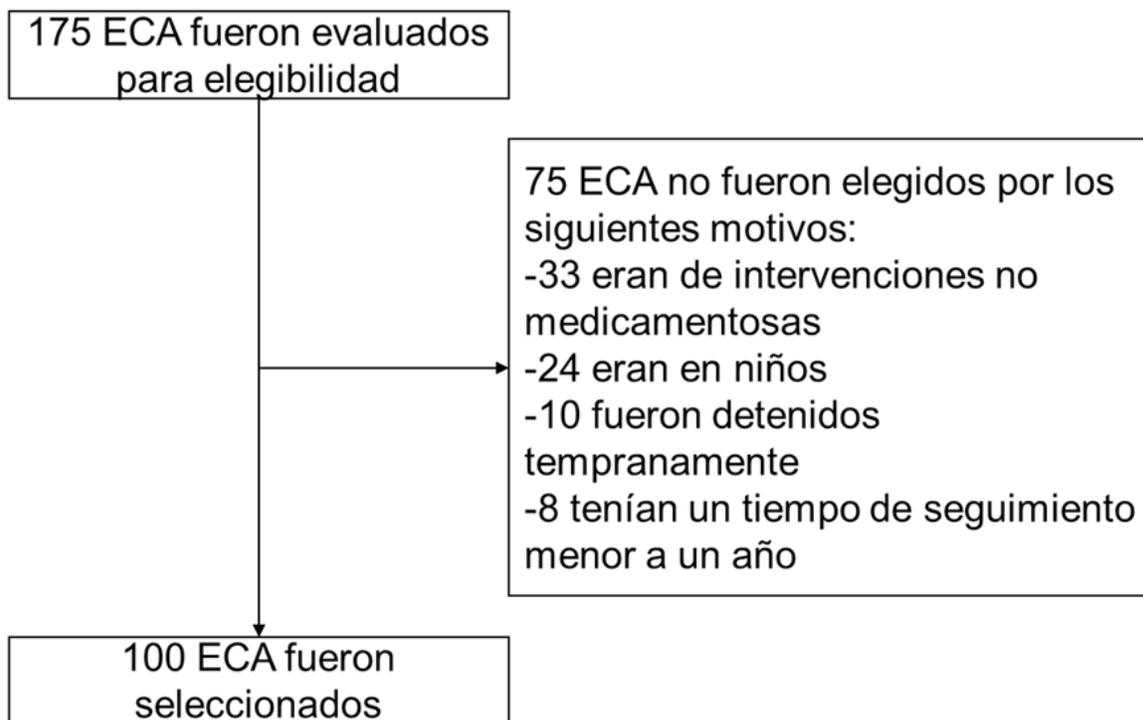


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

En el análisis estadístico se emplearon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, así como media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se calculó el intervalo de confianza del 95% para proporciones y, de forma exploratoria, se estimaron las diferencias entre los grupos de las causas de pérdidas de los pacientes. A fin de estimar estas diferencias se empleó la prueba T de Student, previa demostración del supuesto de normalidad por la prueba de Kolmogorov Smirnov. En los casos en los que no se cumplió el criterio de normalidad, se expresaron las variables como mediana y rango intercuartílico, y para evaluar las diferencias entre los grupos de las causas de pérdidas de los pacientes se utilizó la prueba U de Mann Whitney. Se utilizó el paquete estadístico Epidat versión 4.1. Se calculó un tamaño de muestra de 105 estudios, al considerar un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y una frecuencia esperada del evento del 20%. Este proceso se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico Epi Info.

RESULTADOS

Se llevó a cabo una búsqueda de 175 ECA, de los cuales solo se seleccionaron 100 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad (véase la Figura 1). En total, se revisaron 100 artículos de medicina interna de las cuatro principales revistas médicas generales, entre el 2011 y el 2016. Se identificaron 15 causas de pérdidas de los pacientes durante los ECA (véase la Tabla 1).

En el grupo de la intervención se retiraron durante el seguimiento 46.039 de 205.730 pacientes, lo que corresponde al 22.38% IC95% (22.20-22.56), y del grupo control 44.024 de 197.178 participantes, lo que corresponde al 22.33% IC95% (22.14-22.51). En total se retiraron 90.063 de 402.908 participantes, lo que representa el 22.35% IC95% (22.22-22.48).

Tabla 1. Causas de pérdida de los pacientes en 100 ECA por número de pacientes entre el 2011 y el 2016 en revistas de alto factor de impacto

Causa de retiro	Intervención	Control	Total
	N = 205730	N = 197178	N = 402908
	n (%)	n (%)	n (%)
	IC95%	IC95%	IC95%
	(59.97 a 60,87)	(62.00 a 62.90)	(61.10 a 61.73)
Descontinuaron la intervención	11779 (25,58)	10989 (24,96)	22768 (25,28)

Continúa...

Causa de retiro	Intervención	Control	Total
	N = 205730	N = 197178	N = 402908
	n (%)	n (%)	n (%)
	(25.19 a 25.98)	(24.56 a 25.37)	(25.00 a 25.57)
Muerte	1115 (2,42)	995 (2,26)	2110 (2,34)
	(2.28 a 2.56)	(2.12 a 2.40)	(2.24 a 2.44)
Retiro del consentimiento	1035 (2,25)	913 (2,07)	1948 (2,16)
	(2.11 a 2.39)	(1.94 a 2.21)	(2.07 a 2.26)
Retiro	925 (2,01)	952 (2,16)	1877 (2,08)
	(1.88 a 2.14)	(2.03 a 2.30)	(2.00 a 2.18)
Efecto adverso	778 (1,69)	568 (1,29)	1346 (1,49)
	(1.57 a 1.81)	(1.88 a 1.40)	(1.41 a 1.57)
Condición médica	730 (1,59)	502 (1,14)	1232 (1,37)
	(1.47 a 1.70)	(1.04 a 1.13)	(1.29 a 1.44)
Otra razón	698 (1,52)	457 (1,04)	1155 (1,28)
	(1.40 a 1.63)	(0.74 a 0.91)	(1.21 a 1.36)
Tratamiento negado	400 (0,87)	362 (0,82)	762 (0,85)
	(0.78 a 0.96)	(0.65 a 0.80)	(0.79 a 0.91)
No cumplían criterios de elegibilidad	275 (0,60)	319 (0,72)	594 (0,66)
	(0.53 a 0.67)	(0.65 a 0.80)	(0.608 a 0.71)
Violación al protocolo	219 (0,48)	207 (0,47)	426 (0,47)
	(0.41 a 0.54)	(0.41 a 0.54)	(0.42 a 0.52)
Pérdida de la eficacia	128 (0,28)	141 (0,32)	269 (0,30)
	(0.23 a 0.33)	(0.27 a 0.38)	(0.26 a 0.33)
Administrativo	89 (0,19)	85 (0,19)	174 (0,19)
	(0.15 a 0.23)	(0.15 a 0.24)	(0.16 a 0.22)
Pérdida de interés	27 (0,06)	27 (0,06)	54 (0,06)
	(0.039 a 0.085)	(0.04 a 0.09)	(0.04 a 0.08)
Retirado por el médico	22 (0,05)	12 (0,03)	34 (0,04)
	(0.03 a 0.07)	(0.01 a 0.05)	(0.03 a 0.05)
Total de retiros	46039 (100)	44024 (100)	90063 (100)
	(22.20 a 22.56)	(22.14 a 22.51)	(22.22 a 22.48)
Total	205730	197178	402908

La causa más frecuente de pérdida de participantes en los ECA, independientemente de pertenecer al grupo de intervención o control, fue “pérdida en el seguimiento”, con un total de 55.314 de 90.063 participantes, correspondiente al 61.42% IC95% (61.1-61.73).

La segunda causa más frecuente fue “descontinuaron la intervención”, con un total de 11.779 de 46.039 participantes, correspondiente al 25.58% I IC (25.19-25.98) en el grupo de la intervención, y 10.989 de 44.024 participantes, lo que representa el 24.96% IC (24.56-25.37) en el grupo control.

La causa menos frecuente de pérdida, independientemente de pertenecer al grupo intervención o control, fue “retirado por el médico”, con un total de 34 de 90.063 participantes, lo que representa el 0.04% IC95% (0.03 - 0.05) (véase la Tabla 1).

En la Tabla 2 se muestra la cantidad de artículos que presentan cada una de las causas de pérdida de los pacientes en los ECA, observándose que “pérdida en el seguimiento”, además de ser la causa más frecuente según el número de participantes, está presente en la mayoría de los estudios (73%). La segunda causa en frecuencia es “retiro”, con un porcentaje del 34%, mientras que la segunda causa en frecuencia según el número de participantes es “descontinuaron la intervención”, con un porcentaje del 25.28%. La tercera causa más prevalente en el total de artículos es “otra razón”, y representa un 32%, mientras que la tercera causa en frecuencia según el número de participantes es “muerte” con un 2.34%. La causa menos frecuente de pérdidas de participantes según el número de artículos fue “administrativo”, con un 3%, mientras que la causa menos frecuente según el número de participantes fue “retirado por el médico”, con un porcentaje de 0.04%.

Al comparar las causas de retiro de los participantes en los ECA se observó que no había diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de intervención y control (véase la Tabla 3).

De los 100 artículos analizados, el 36% empleó el AIT, con lo cual se cumplió con el criterio de analizar todos los participantes que fueron aleatorizados, independientemente de las pérdidas que se presentaran a lo largo de los ECA. Por otra parte, el 64% de los artículos emplearon un análisis por protocolo, en el 37% de los artículos las pérdidas de pacientes fueron menores al 5%, y en el 14% de los artículos las pérdidas oscilaron entre el 5 y el 10%. En el 9% de los artículos las pérdidas fueron mayores al 20% (véase la Tabla 4).

Continúa...

Tabla 2. Causas de pérdida de los pacientes en 100 ECA por número de estudios en el periodo 2011-2016, de revistas de alto factor de impacto

Causa de retiro de los pacientes	# Estudios
	n (%)
1. Pérdida del seguimiento	73 (73)
2. Retiro	34 (34)
3. Otra razón	32 (32)
4. Muerte	31 (31)
5. Retiro del consentimiento	30 (30)
6. Efecto adverso	27 (27)
7. Descontinuaron la intervención	25 (25)
8. Condición médica	20 (20)
9. Tratamiento negado	14 (14)
10. No cumplían criterios de elegibilidad	13 (13)
11. Violación al protocolo	12 (12)
12. Retirado por el médico	10 (10)
13. Pérdida de la eficacia	9 (9)
14. Pérdida del interés	7 (7)
15. Administrativo	3 (3)
Total	100 (100)

Continúa...

Tabla 3. Comparación de las causas de pérdida de pacientes durante el seguimiento entre los grupos de intervención y control de 100 ECA publicados en el periodo 2011-2016

	Intervención	Comparación	Diferencia de X	Valor p
	X ± SD	X ± SD	EP (IC 95%)	%
Descontinuaron la intervención	499.50±1822.45	471.16±1699.49	28.34 (-1006.69 a 1063.37)	0,95
Pérdida de la eficacia	17.62±17.02	14.22±15.25	3.40 (-13.27 a 20.08)	0,67
Pérdida en el seguimiento	398.47±3064.81	403.17±3090.88	-4.69 (-1040.96 a 1031.57)	0,99
Tratamiento negado	45.25±114.76	30.76±84.20	14.48 (-76.36 a 105.32)	0,74
Retiro del consentimiento	33.81±62.19	39.80±66.97	-5.99 (-41.61 a 29.63)	0,73
Otra razón	19.04±31.76	24.06±52.29	-5.02 (-29.53 a 19.47)	0,68
Administrativo	42.50±55.86	29.66±47.05	12.83 (-132.90 a 158.56)	0,79
Retirado por el médico	2.00±1.26	2.44±1.59	-0.44 (-2.12 a 1.23)	0,57
No cumplían criterios de elegibilidad	31.90±75.11	19.64±53.86	12.25 (-42.20 a 66.71)	0,64
Efecto adverso	21.84±48.97	29.92±66.18	-8.07 (-40.50 a 24.35)	0,61
Retiro	30.71±117.45	30.83±106.49	-0.12 (-57.62 a 57.37)	0,99
Violación al protocolo	34.50±56.85	24.33±44.09	10.16 (-46.07 a 66.40)	0,70
Muerte	36.85±100.46	42.88±113.34	-6.03 (-65.04 a 52.97)	0,83
Condición médica	35.85±86.83	40.55±109.19	-4.69 (-77.56 a 68.16)	0,89
Pérdida de interés	5.40±4.61	3.85±4.56	1.54 (-4.43 a 7.52)	0,57

Tabla 4. Porcentaje de pacientes no analizados en los resultados del estudio, en comparación con quienes fueron inicialmente aleatorizados

	# Estudios	% Pacientes no analizados
	(n)	(%)
	36	0%
	37	<5%
	14	5-10%
	3	10,1-15%
	1	15,1-20%
	9	>20%
Total	100	

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es describir cuáles son las causas de las pérdidas de los pacientes durante los ECA, publicados sobre el área de medicina interna y reportados en revistas médicas de alto factor de impacto, así como determinar de manera exploratoria si hay diferencias según el grupo al que pertenezcan y si se realizó AIT.

En este estudio se encontró que se da, en promedio, un 22% de pérdidas de pacientes durante el seguimiento en los ECA (22.37% en el grupo intervención y 22.32% en el grupo control). En el metaanálisis que realizaron en el 2005 Tierney y Stewart se encontró que del 0.3% al 38% de los pacientes aleatorizados fueron excluidos del análisis a lo largo de los diferentes ECA observados, del 4% al 24% del grupo intervención, y del 3% al 20% del grupo control. El 69% de los estudios presentaron al menos un paciente excluido (21).

La causa más frecuente de pérdida de pacientes durante los ECA fue pérdida en el seguimiento, lo cual representa el 61,41% del total de retiros, independientemente de si pertenecían al grupo de la intervención o al grupo control. En el estudio de Tierney y Stewart más de un tercio de los pacientes fueron excluidos porque no cumplían con los criterios de elegibilidad después de la aleatorización. Aproximadamente un cuarto de los pacientes fueron excluidos por violación al protocolo, y el resto por presencia de efectos adversos u otra razón (21).

Solo el 36% de los ECA que se tomaron en cuenta para este estudio realizaron un AIT; en este porcentaje, el número de pacientes aleatorizados era igual al número de pacientes analizados. Un porcentaje similar fue reportado previamente en el 2005 en el metaanálisis de Tierney y Stewart, en el cual el 31% de los artículos emplearon un AIT, de los cuales el 17% no fueron publicados (21). Este tipo de análisis permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la aleatorización, que consiste en el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos (7).

En el estudio metaepidemiológico publicado en el 2009 por Nüesch, el 23% de los ECA analizados aplicaron el AIT, y en el 77% de los casos se excluyeron pacientes del análisis. En este se concluyó que la exclusión de pacientes del análisis en los ECA con frecuencia resulta en estimaciones sesgadas de los efectos del tratamiento, pero la extensión y la dirección del sesgo son impredecibles (22), hallazgo no compartido por otros autores (22). En el presente estudio se encontró que en el 64% de los ECA se excluyó al menos un participante del análisis.

Según los hallazgos encontrados en la búsqueda realizada, se observó una alta frecuencia de pérdidas de los pacientes durante los ECA, hecho que lleva a reflexionar sobre numerosos aspectos a la hora de analizar y aplicar los resultados de estos estudios en nuestra práctica médica diaria. Es importante tener en cuenta y analizar con detalle qué estrategias emplearon los autores, a fin de minimizar los sesgos de información producidos por las pérdidas de los participantes, si se realizó imputación de los datos a los pacientes que se perdieron durante el seguimiento o si se realizó un análisis por protocolo de manera concomitante al análisis por intención a tratar, y así estar en capacidad de comparar los resultados de los estudios en ambas situaciones, es decir, al tomar en cuenta las pérdidas o al dejarlas por fuera del análisis. Como conclusión, los lectores de la literatura médica deben realizar una lectura crítica de cada estudio, ya que muchos de ellos tienen defectos en su validez interna que pueden generar sesgos, los cuales, posteriormente, afectan la confiabilidad de los resultados del estudio. Se recomienda poner especial atención a la metodología de los estudios, principalmente, al análisis estadístico utilizado en cada uno de ellos y si este concuerda con su propósito.

Por último, las limitaciones del trabajo se resumen en los siguientes tres aspectos: es un estudio de carácter observacional, realizó un tipo de muestreo no probabilístico —hecho que puede generar sesgos de selección— y, finalmente, solo se incluyeron artículos publicados en las revistas médicas de mayor impacto, por tanto, se desconoce la distribución de las causas de las pérdidas de los pacientes en los ECA publicados en revistas médicas de menor impacto.

CONCLUSIONES

En resumen, se presentan los resultados de las causas de pérdida de pacientes durante el transcurso de los ensayos clínicos, en una muestra de 100 ECA, publicados en los últimos cinco años en las cuatro revistas médicas más importantes a nivel mundial. Se encontró que hay pérdidas de pacientes en un 22% de los estudios, la causa más frecuente es la pérdida en el seguimiento con un 61.42%, y el 64% de los estudios no analiza en los resultados todos los pacientes a quienes se les realizó asignación aleatoria.

REFERENCIAS

1. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. Spirit 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013 en 9; 346:e7586. doi: 10.1136/bmj.e7586
2. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krle A-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Rev Panam Sal Pub*. 2015 dic;38(6):506-14. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
3. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008; mar 13; 336(7644):601-5. doi: 10.1136/bmj.39465.451748.AD
4. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Contr Clin Trials*. 2000 jun; 21(3):167-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456\(00\)00046-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456(00)00046-5)
5. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lan Lond Engl*. 1998 ag; 22;352(9128):609-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X
6. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995 feb; 1;273(5):408-12. doi:10.1001/jama.1995.03520290060030
7. Gupta SK. Intention-to-treat concept: a review. *Persp Clin Res*. 2011;2(3):109-12. doi: 10.4103/2229-3485.83221
8. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2010 jun; 14;340:c2697. doi: 10.1136/bmj.c2697

9. Alshurafa M, Briel M, Akl EA, Haines T, Moayyedi P, Gentles SJ, et al. Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PloS One*. 2012; 7(11):e49163. doi: 10.1371/journal.pone.0049163
10. Hewitt CE, Torgerson DJ, Miles JNV. Is there another way to take account of noncompliance in randomized controlled trials? *Can Med Assoc J*. 2006 ago; 15; 175(4):347. doi: 10.1503/cmaj.051625
11. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999 sep 11; 319(7211):670-4. doi: 10.1136/bmj.319.7211.670
12. Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol*. 2008 abr 21; 8:22. doi: 10.1186/1471-2288-8-22.
13. Gravel J, Opatrny L, Shapiro S. The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: are authors saying what they do and doing what they say? *Clin Trials Lond Engl*. 2007; 4(4):350-6. doi: 10.1177/1740774507081223
14. Detry MA, Lewis RJ. The intention-to-treat principle: how to assess the true effect of choosing a medical treatment. *JAMA*. 2014 jul 2; 312(1):85-6. doi: 10.1001/jama.2014.7523
15. White IR, Horton NJ, Carpenter J, Statistics R in M and S, Pocock SJ. Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. *BMJ*. 2011 feb 7; 342:d40. doi: 10.1136/bmj.d40
16. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. Consort 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 mar 24; 340:c869. doi: 10.1136/bmj.c332
17. Shih WJ. Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002; 3(1):4. doi: 10.1186/1468-6708-3-4
18. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ*. 2002 sep; 21;325(7365):652-4. doi: 10.1136/bmj.325.7365.652
19. Lee YJ, Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Analysis of clinical trials by treatment actually received: Is it really an option? *Stat Med*. 1991 oct 1; 10(10):1595-605
20. Marston L, Sedgwick P. Randomised controlled trials: missing data. *BMJ*. 2014 jul; 18;349:g4656. doi: 10.1136/bmj.g4656

21. Tierney JF, Stewart LA. Investigating patient exclusion bias in meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2005 en 2; 34(1):79-87.
22. Dossing A, Tarp S, Furst DE, Gluud C, Wells GA, Beyene J, et al. Modified intention-to-treat analysis did not bias trial results. *J Clin Epidemiol*. 2016 abr; 72:66-74.