

ICB digital

julio 2024

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº145

artículo breve

Técnicas de aleatorización en un ensayo clínico

José Ríos, Ferran Torres, Caridad Pontes

noticias

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

próximo número

nº 146 - septiembre 2024

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Técnicas de aleatorización en un ensayo clínico

José Ríos. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona; Plataforma de Estadística Médica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS), Barcelona; Unidad de Bioestadística, Escuela de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Ferran Torres. Unidad de Bioestadística, Escuela de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Caridad Pontes. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona; Digitalització per a la Sostenibilitat del Sistema Sanitari – DS.3.

POR QUÉ ES NECESARIA LA ALEATORIZACIÓN EN UN ENSAYO CLÍNICO

Es esencial recordar que el *valor de p* representa una probabilidad. Ésta indica la probabilidad de observar un resultado de un estudio, o uno más extremo, simplemente por azar, asumiendo que la hipótesis nula es verdadera. Esto convierte al *valor de p* en una herramienta clave para determinar si un resultado es estadísticamente significativo o no. Sin embargo, a menudo se olvida que este cálculo de probabilidad solo es válido si no hay sesgos presentes.

En un estudio clínico que analiza el efecto comparativo de diversos tratamientos farmacológicos, existen diversos tipos de sesgos, como el de selección y el de asignación, los cuales pueden ser controlados según el diseño del estudio. En este contexto, la aleatorización desempeña un papel crucial. Este método nos permite asignar a los participantes del estudio de manera aleatoria a los grupos de estudio, lo que ayuda a eliminar posibles sesgos de asignación. Sin embargo, la aleatorización no permite paliar el sesgo de selección, que, si bien puede afectar la validez externa de los resultados, su impacto en la credibilidad del *valor de p* puede considerarse marginal.

Un proceso de aleatorización en la comparación de fármacos, productos sanitarios, y protocolos asistenciales es siempre preferible para la toma de las decisiones, en lugar de basarse únicamente en las comparaciones de decisiones clínicas de tratamiento, las cuales podrían estar sujetas a prejuicios.

Es imperativo que el proceso de aleatorización cumpla con premisas fundamentales, entre las cuales las más básicas son:

- **Imprevisibilidad:** el diseño del método debe impedir la predicción del resultado de la asignación al tratamiento al nuevo paciente participante.
- **Auditabilidad:** El fichero de asignación de tratamientos ha de ser reproducible tantas veces como sea requerido y su método de generación ha de ser trazable para comprobar su validez.

Es crucial que el método de aleatorización utilizado en un estudio cumpla con estos requisitos para garantizar la validez y fiabilidad de los resultados. Consideremos métodos sencillos de aleatorización, como lanzar una moneda o seleccionar bolas de colores de un saco opaco. Estos métodos no permiten la auditoría ni la reproducibilidad, y tampoco garantizan la imprevisibilidad. Por otro lado, una lista de aleatorización impresa puede ser auditada y reproducible si se ha realizado mediante un proceso de programación con código. No obstante, este método revela de antemano el grupo de tratamiento asignado al próximo participante, comprometiendo así su imprevisibilidad.

La participación en un ensayo clínico se basa en proporcionar al paciente una información adecuada, permitiéndole tomar una decisión libre y autónoma, aceptando la incertidumbre intrínseca de una situación experimental. En ocasiones, el paciente puede ser asignado a una dosis que se sabe que será infra-terapéutica, como puede pasar en ensayos de Fase I de búsqueda de dosis, o puede ser asignado a un grupo tratado con un placebo. Por otro lado, el grupo tratado con el tratamiento experimental, a pesar de las expectativas que motivan la realización del ensayo clínico, puede no ser necesariamente el grupo con la mejor respuesta clínica. Los pacientes participantes en los ensayos clínicos han de lidiar con estas incertidumbres y con un probable aumento de sacrificios personales, ya que es frecuente que los ensayos clínicos hagan un seguimiento clínico más exhaustivo de los pacientes participantes, con mayor carga de visitas y pruebas. Todo ello, muchas veces, en pos de un beneficio social, más que personal.

Dado todo esto, desde una perspectiva de no maleficencia, es fundamental garantizar que los riesgos no sean fútiles, y que la metodología aplicada permita extraer conclusiones libres de la posible parcialidad de una asignación no aleatoria. De lo contrario, se comprometería la fiabilidad de los resultados del ensayo.

LA IMPORTANCIA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

La Teoría de los Grandes Números establece que a medida que aumenta el número de observaciones, nuestras estimaciones se acercan cada vez más al verdadero valor de la población. Cuando aplicamos esto a la asignación aleatoria en un ensayo clínico, implica dos aspectos importantes:

- **Tamaño de la muestra:** A medida que aumenta el tamaño de la muestra, los factores que pueden influir en la respuesta individual de los pacientes se distribuyen de manera más equitativa. Esto significa que cualquier sesgo de asignación tiende a desaparecer, lo cual es fundamental para mantener la integridad de la relación causa-efecto que se busca demostrar en el ensayo clínico.
- **Razón de asignación:** Es importante considerar el método de aleatorización para garantizar el reparto deseado de los grupos entre los participantes. Típicamente, el reparto de grupos acostumbra a ser equitativo, 1:1, sin embargo, en ocasiones se requieren repartos desiguales, como 1:n.

FORMAS BÁSICAS DE ALEATORIZACIÓN

Aleatorización simple

Es la forma más fácil de aleatorizar a una secuencia de sujetos a recibir uno de los grupos de estudio, esto hace que sea un método intuitivo y muy fácil de entender. Este tipo de aleatorización hace que sea totalmente imprevisible el resultado de asignación, aun conociendo la asignación de los sujetos anteriores. No obstante, esto presenta desafíos, más relacionados con la logística del estudio que con el método en sí mismo.

Como se ha comentado previamente, la Ley de los Grandes Números permite garantizar que al incrementar el número de observaciones la estimación obtenida sea cada vez más próxima al verdadero valor que deberíamos obtener. Este tipo de método de aleatorización, por tanto, es práctico y fiable en ensayos clínicos con un gran número de tamaño de la muestra. Pero consideremos un estudio con una aleatorización equitativa entre dos grupos, 1:1 y un tamaño de muestra pequeño: en esta situación, difícilmente se conseguirá una proporción real del 50% en cada tratamiento. Si bien en el contexto probabilístico esa secuencia de aleatorización es correcta, podemos encontrarnos con un problema de disminución de poder estadístico por ese desequilibrio; esto se debe a que los diseños desbalanceados, 1:n, en general precisan un tamaño de la muestra mayor para la misma magnitud del efecto que los diseños con asignación balanceada 1:1.

La aleatorización en bloque es útil para resolver el desequilibrio en el número de sujetos, mientras que una aleatorización estratificada y una aleatorización adaptativa pueden ayudar a resolver el desequilibrio en los factores pronósticos.

Aleatorización por bloques

La aleatorización por bloques puede considerarse como una mejora natural de la aleatorización simple, ya que aborda el desequilibrio potencial en la proporción de sujetos asignados a cada grupo. En este método, se busca lograr el reparto teórico previsto cada cierto número de asignaciones, definido como un “bloque” en el proceso de aleatorización global. Esta estrategia minimiza el desequilibrio global del estudio, ya que solo el último bloque podría quedar desbalanceado, mitigando así su impacto.

Es esencial considerar el tamaño de los bloques, ya que estos deben garantizar tanto la proporción deseada de sujetos en cada grupo como la imprevisibilidad en el proceso de asignación. Los bloques deben ser lo suficientemente pequeños para asegurar el reparto según la proporción prevista, pero no tan pequeños como para hacer previsible el próximo tratamiento a asignar.

En un ensayo clínico de dos grupos, C y E, con un reparto equitativo de 1:1, si el tamaño del bloque es 2, las secuencias posibles de cada bloque son CE o EC. Esto implica que tras unos pocos pacientes aleatorizados podría ser previsible el tratamiento siguiente a asignar. Idealmente se debería disponer de bloques de un tamaño mínimo de 4. Aún así, podría seguir siendo predecible el último sujeto de cada bloque, ya que queda determinado por la restricción de la proporción del reparto. Ante esta situación, se puede considerar dos soluciones:

- No especificar el tamaño del bloque en el Protocolo del Ensayo Clínico, desvelando únicamente esta información al finalizar el estudio. Esto no afecta la integridad del procedimiento si la secuencia de aleatorización se realiza mediante código de programación reproducible.
- Variar el tamaño del bloque durante la secuencia de aleatorización, para evitar que la persona encargada de asignar a los sujetos a un grupo pueda determinar el siguiente grupo a asignar en función del número de sujetos aleatorizados

A continuación, la Figura 1, muestra una representación gráfica de la aleatorización de 36 sujetos en una asignación 1:1 por bloques de tamaño fijo de 12.

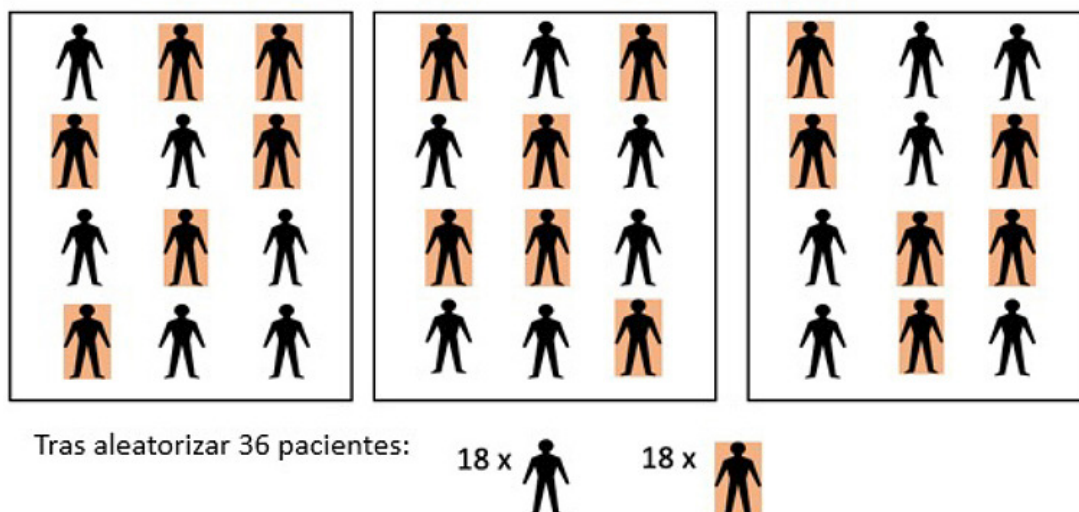


Figura 1. Representación gráfica de una aleatorización

En este ejemplo, en que el tamaño del bloque es de 12 y es grande comparado con el tamaño de la muestra, hay que considerar si será necesario un análisis intermedio, tanto para evaluar la eficacia como para determinar la futilidad. Un bloque de tamaño 12 podría resultar en un desequilibrio significativo en algún punto del estudio. Por lo tanto, sería prudente considerar un tamaño de bloque más pequeño, como 4 o 6, para mitigar este riesgo. Además, es recomendable que el equipo clínico responsable de asignar a los sujetos no conozca el tamaño del bloque para evitar cualquier sesgo en el proceso de asignación.

Aleatorización estratificada

Como se ha mencionado anteriormente, la principal ventaja de la aleatorización es la de garantizar el reparto equitativo del posible desequilibrio de los factores pronósticos de la evolución de la enfermedad, o en la probabilidad de respuesta al fármaco estudiado, en el caso concreto de ensayos clínicos aleatorizados con medicamentos.

En ocasiones, el equipo investigador puede identificar ciertos factores cuyo equilibrio entre los grupos de estudio es crucial desde el diseño del ensayo. Estos pueden ser considerados *factores de estratificación*. Por ejemplo, en un ensayo clínico para el tratamiento del dolor crónico, el nivel basal de dolor del paciente podría ser un factor de estratificación relevante, dividiéndose en niveles moderado y alto. Cada estrato requiere una secuencia de aleatorización separada, que a su vez podría haberse realizado con o sin bloques. Cuando se procede a aleatorizar a un nuevo paciente, primero se determina a qué estrato de dolor pertenece, y se le asigna al grupo de tratamiento según la secuencia correspondiente a ese estrato.

Un factor de estratificación que está presente de forma frecuente en los ensayos clínicos multicéntricos es la estratificación por centro. En ocasiones es una estratificación de conveniencia debido a motivos operativos, por ejemplo, el reparto inicial de la medicación, y en otras ocasiones, se justifica por la posible variabilidad en la atención sanitaria o a una serie de factores de la zona de influencia, como características demográficas, sociales, de hábitos de vida, u otras características que pueden influir más allá de la conveniencia operativa.

No siempre es necesario considerar factores de estratificación en un ensayo clínico; la Ley de los Grandes Números garantiza que en un ensayo clínico de tamaño suficientemente grande los factores pronósticos relevantes quedarían equilibrados.

Por otra parte, hay que considerar respecto el número de estratos a considerar que, en este caso el “*cuantos más, mejor*”, puede no ser necesariamente una buena idea. Por ejemplo, en el caso del ensayo clínico para el tratamiento del dolor crónico, en el que se consideran dos estratos según la intensidad del dolor basal. Si también se considera la edad del paciente como factor de estratificación categorizada en grupos como 18-30, 30-60 y 60 años o más, se obtendrían 6 estratos, que es la multiplicación de los 2 estratos de dolor y los 3 de la edad. Si participan tres centros de salud, y estratificamos también por centro, habría hasta 18 secuencias de aleatorización, como se muestra en esquema de la Figura 2. Si se desean dos grupos de tratamiento, se necesitarían pacientes en las 36 condiciones posibles: 3 hospitales x 2 categorías para dolor x 3 para edad x 2 grupos (tratamientos). Por lo tanto, el tamaño de la muestra debe ser necesariamente mayor que 36. Esto es especialmente importante si la variable principal de evaluación es dicotómica, como la remisión del dolor por debajo de un cierto umbral, ya que una comparación de proporciones requiere un tamaño de muestra más grande debido a su menor eficiencia estadística.

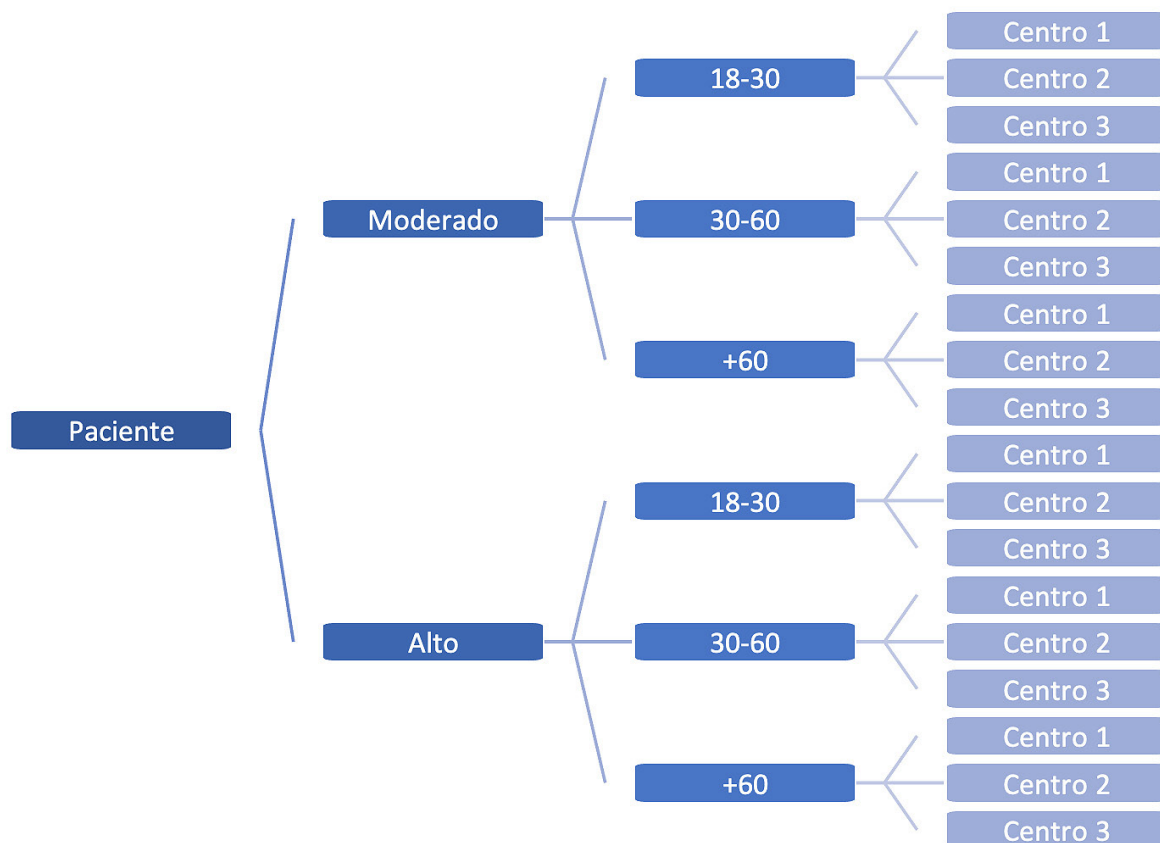


Figura 2. Estratificación por intensidad de dolor, edad y centro

Desde el punto de vista estadístico, otra utilidad de la estratificación es cuando se anticipa la realización de un estudio por subgrupos que sean relevantes para la toma de decisiones sobre los resultados. En estos casos, la estratificación facilita la consideración de una relación causal en cada estrato, ya que al tener cada estrato su propia secuencia de aleatorización independiente aumenta la credibilidad de los resultados y permite una mejor evaluación de la efectividad del tratamiento en los subgrupos específicos.

Por lo tanto, es crucial considerar cuidadosamente la necesidad de una aleatorización estratificada, especialmente en ensayos de menor tamaño, donde el riesgo de desequilibrio puede ser mayor. En el diseño del estudio, se debe tener precaución con el número de factores a considerar, y emplear solo aquellos verdaderamente imprescindibles, ya que su inclusión podría impactar negativamente en el tamaño final de la muestra.

Además, como regla general, es importante especificar en el Protocolo y el Plan de Análisis estadístico si los factores de estratificación deben tratarse como covariables en los modelos estadísticos de análisis, con la recomendación de hacerlo así, a excepción de factores como el centro o la región si su inclusión no está justificada.

Aleatorización adaptativa

La aleatorización adaptativa representa una evolución sofisticada de la aleatorización estratificada. Este enfoque implica ajustar la probabilidad inicial de asignar un nuevo sujeto a un grupo de estudio en función de las características de los sujetos ya incluidos, con el objetivo de compensar posibles desequilibrios observados y de las características basales del nuevo sujeto a incluir. Aunque los métodos de aleatorización adaptativa se empezaron a desarrollar desde los años 70 la universalización de la captura electrónica de datos ha facilitado enormemente su implementación en la actualidad.

Aleatorización por minimización

Una forma específica de aleatorización adaptativa es aleatorización por minimización, que consiste en aplicar métodos estadísticos para ajustar la probabilidad de asignación a lo largo de la inclusión de pacientes para minimizar desequilibrios. Este enfoque aborda simultáneamente varios factores, proporcionando una solución al desequilibrio promedio entre grupos a comparar. Puede considerarse una opción óptima para ensayos clínicos con muestras pequeñas y un alto número de factores de estratificación a considerar, donde otras estrategias podrían ser inviables, como la aleatorización estratificada.

Sin embargo, la aleatorización adaptativa presenta desafíos, ya que es un método dinámico que requiere realizar cálculos estadísticos en tiempo real a medida que se incluyen pacientes, lo que puede complicar el proceso de aleatorización y la logística de los tratamientos durante el ensayo clínico. Además, existe el riesgo de que la asignación del nuevo sujeto pierda imprevisibilidad si el equipo clínico conoce las características de los sujetos ya incluidos, lo que podría comprometer la integridad del proceso de aleatorización. Este enfoque también puede presentar problemas, como el desequilibrio observado en el ensayo COMET, donde tras aplicar este tipo de aleatorización, la edad quedó desbalanceada en uno de los grupos de comparación: en uno de los grupos de estudio únicamente el 3% de los pacientes tenían menos de 25 años, mientras que en los otros dos grupos eran porcentajes en torno al 50%.

Desde el punto de vista del análisis estadístico, la aleatorización adaptativa ha generado controversia, ya que no cumple estrictamente con el principio de aleatoriedad, esencial para establecer inferencias causales en ensayos clínicos aleatorizados. Desde su introducción, se han propuesto soluciones estadísticas en el análisis para abordar este problema.

Aleatorización basada en la respuesta

Este método es también una forma de aleatorización adaptativa, pero en lugar de modificar la probabilidad de asignación según las características basales, se hace en función del resultado de la(s) variable(s) principal(es). Este enfoque sería aplicable principalmente en ensayos clínicos con un tiempo de seguimiento corto hasta la observación del resultado (relativamente al tiempo de reclutamiento), y se puede plantear como respuesta a dos motivos.

- **Motivación clínica:** En el diseño estadístico del estudio, se parte de una hipótesis nula de igualdad de efecto, mientras que la hipótesis alternativa motiva la investigación, buscando diferencias entre los grupos estudiados. Sin embargo, ¿qué ocurre si durante el transcurso del ensayo se observa que el efecto en uno de los grupos es menor que en su comparador? En este caso, se podría considerar modificar la probabilidad de asignación a ese grupo para nuevos pacientes, buscando la asignación más probable a los grupos con mejores resultados. Este método podría aplicarse de forma determinista, asignando al nuevo paciente al grupo con la mayor tasa de éxito, o de forma probabilística, dando al nuevo paciente una probabilidad mayor de ser asignado al grupo con una tasa más alta en comparación con el resto de los grupos.
- **Motivación estadística:** Cuando se calcula el tamaño de la muestra, se parte del supuesto de homocedasticidad, es decir, que las varianzas de los grupos son las mismas en la variable respuesta sobre la cual estimamos la necesidad de sujetos en cada grupo. Sin embargo, si la varianza en uno de los grupos es menor, también lo será el tamaño de la muestra necesario para obtener una estimación precisa en ese grupo. Se debe recordar que la estimación por intervalos de confianza se realiza con el error estándar, donde el tamaño de la muestra opera en el denominador y la variabilidad en el numerador. En el supuesto de un ensayo clínico

con asignación 1:1; si se observa una variabilidad inferior en uno de los grupos, se podría desbalancear la asignación de forma que sea menos probable asignar un nuevo paciente a este grupo, ajustando su tamaño al mínimo requerido para garantizar la precisión deseada.

Por lo tanto, las ventajas de estos métodos dinámicos de asignación adaptada a la respuesta incluyen la eficiencia en la estimación estadística y la consideración ética importante de asignar a los nuevos sujetos al grupo donde se está observando la mejor respuesta. Como desventajas, presentan la posible pérdida del efecto de la aleatorización y de la imprevisibilidad de la asignación aleatoria, lo que podría cuestionar la validez de la inferencia estadística para establecer causalidad. Este método también implica la inspección continua de la respuesta de los pacientes, lo que podría inducir un sesgo operacional que podría restar validez al resultado final.

CONCLUSIONES FINALES

El proceso de aleatorización constituye un aspecto metodológico esencial para garantizar la credibilidad de los resultados y conclusiones de cualquier ensayo clínico. Este debe cumplir al menos con dos premisas básicas, la imprevisibilidad y la auditabilidad. Es fundamental que el proceso de aleatorización esté correctamente descrito en la documentación operativa del ensayo clínico.

Existen diversos métodos de aleatorización, desde los más intuitivos y sencillos de aplicar como la aleatorización por bloques, hasta los más complejos como una aleatorización adaptativa, que requieren la implicación de expertos en su diseño e implementación. Asimismo, se han discutido las posibles implicaciones estadísticas que deben considerarse al analizar los resultados en función de los métodos de aleatorización, así como las implicaciones inferenciales de las conclusiones extraídas.

AGRADECIMIENTOS

Al comité organizador del I Curso de Actualización en Ensayos Clínicos con Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) por la oportunidad de participar en él. A los Dres. Lucía Arellano y Pau Alcubilla por contribuir con su ayuda y consejos en la versión final del manuscrito.

RECOMENDACIÓN DE HERRAMIENTAS ON-LINE GRATUITAS

- Research Randomizer: <https://www.randomizer.org>
- Randomization.com: http://www.jerrydallal.com/random/random_block_size_r.htm
- Sealed Envelope: <https://www.sealedenvelope.com>
- Random.org: <https://www.random.org/lists/>

REFERENCIAS

1. CH guidance for industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials
2. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. EMA/CHMP/295050/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Feb 2015
3. Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products. Guidance for Industry. Office of Biostatistics in the Center for Drug Evaluation and Research in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research at the Food and Drug Administration. May 2023
4. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* (Clinical research ed.), 340, c332.

- 5 Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK (2001). Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 358(9275), 19–23
- 6 Tsiatis, AA, M Davidian, M Zhang, and X Lu, 2008, Covariate Adjustment for Two-Sample Treatment Comparisons in Randomized Trials: A Principled Yet Flexible Approach, *Statistics in Medicine*, 27(23):4658-4677.
- 7 Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics*. 1975;31:103–15.
- 8 Taves DR. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control Groups. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;15:443–53.

Congreso SEFC

El **XXXII Congreso de la SEFC** se celebrará en Santiago de Compostela del 16 al 18 de octubre 2024.

Se han organizado 5 talleres/seminarios pre-congreso sobre temas de interés como medicina 'profunda' de próxima generación, la evaluación de valor terapéutico del medicamento y medicamentos en situaciones especiales de uso.



Inscripciones abiertas en la web: <https://sefcsantiago2024.com/SEFC2024>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche