

Un paso clave para alta calidad de evidencia: aleatorización y asignación de tratamiento. Parte 11

A key step to high quality evidence: randomization and
allocation concealment

Bottaro F

*Jefe de Emergencias Hospital Británico
Servicio de Clínica Médica Hospital Británico
Coordinador Comité de Revisión Institucional Hospital Británico*

febottaro@hotmail.com

Fecha recepción: 1/08/2017
Fecha aprobación: 25/08/2017



CÓMO SE LEE

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 nº 2: 232-236
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: aleatorización,
ensayo controlado,
minimización,
bloques.

Keywords: randomization,
controlled clinical trial,
minimization,
blocks.

“Siempre ríe cuando puedas. Es medicina barata.” Lord Byron

Los estudios aleatorizados controlados (ECAs) son el mejor diseño para responder preguntas sobre la eficacia de intervenciones terapéuticas⁽¹⁾. Uno de los aspectos más importantes y centrales en los ECAs es el proceso de aleatorización y asignación de los sujetos a la rama determinada por este mismo procedimiento.

La aleatorización es el método para asignar a alguna de las ramas de la investigación a pacientes indivi-

duales que fueron aceptados en un estudio (es decir que cumplen criterios de inclusión y no cumplen ningún criterio de exclusión).

Usualmente existen dos ramas en los ensayos clínicos, una denominada rama “tratamiento” o experimental (es el grupo que recibirá la intervención que se intenta estudiar) y otra rama “control” (es el grupo que recibirá el tratamiento “estándar” o usual). Existen ocasiones en que existen más de dos ramas

o grupos de aleatorización, pudiendo ser varios grupos “intervención” (por ejemplo, diferentes dosis o regímenes de administración de la intervención, algo frecuente en ECAs fase II, donde el tratamiento experimental es administrado en más de una dosis única) o más de un grupo control. Serán los investigadores principales o autores del protocolo de investigación los que determinarán, antes del inicio del ensayo clínico, el número total de grupos al que serán asignados los sujetos participantes, así como la distribución en los mismos.

Es por el proceso de aleatorización que se considera que los ECAs aportan alta calidad de evidencia. El poder de la aleatorización reside en que, gracias a ésta, habrá igual distribución de los “factores pronósticos” para el desarrollo del punto final del estudio tanto en el grupo “tratamiento” (intervención) como en el grupo control. Si la aleatorización es exitosa, los pacientes de ambos grupos tendrán igual pronóstico (probabilidad de desarrollar el evento que califica como punto final) al momento de inicio del estudio, y serán sólo diferentes en términos grupales en lo que respecta al tratamiento que recibirán. Ésta es una de las diferencias principales con los estudios observacionales en que, muy a pesar de los esfuerzos que pueden realizar los investigadores en este tipo de estudio para que los grupos sean comparables (por ejemplo, métodos estadísticos como puntajes de propensión, o modelos de regresión logística para control de confusores), pueden existir factores pronósticos, determinantes del punto final que se quiere evaluar, desconocidos que se encuentren “desbalanceados”. La aleatorización permite que no sólo los factores pronósticos conocidos estén distribuidos en igual proporción entre el grupo tratamiento y control, sino también, y más importante, los factores pronósticos que desconocemos y/o cuyo valor pronóstico verdadero puede ser dificultoso de discriminar. La razón por la que en los estudios donde las preferencias del paciente o el médico a cargo determinan qué tipo de tratamiento recibirá un paciente (estudios observacionales) frecuentemente puede mostrarnos resultados “no verdaderos” que luego no pueden ser comprobados en ECAs, es que la mortalidad y morbilidad pueden resultar y verse influenciadas por muchos elementos independientemente del tratamiento recibido por el paciente. Un buen ejemplo de esta situación han sido los estudios observacionales sobre terapia de reemplazo hor-

monal (TRH) para mujeres posmenopáusicas, que indicaban un efecto beneficioso en la prevención de enfermedades cardiovasculares en las pacientes a las que les fue prescrita esta intervención⁽²⁾. De hecho, basado en estos estudios observacionales, durante más de una década fue recomendado el uso de TRH a mujeres posmenopáusicas. En el año 2002 la publicación de los resultados de un ECA que reclutó más de 16000 mujeres posmenopáusicas y las aleatorizó a dos posibles estrategias: terapia de reemplazo hormonal o placebo, cambió radicalmente la práctica médica⁽³⁾. Las mujeres asignadas al grupo tratamiento evidenciaron mayor riesgo de cardiopatía isquémica, tumores mamarios, enfermedad tromboembólica venosa y accidente cerebro-vascular. Esta diferencia fue explicada posteriormente en el desbalance importante de factores pronósticos en los grupos evaluados en estudios observacionales. En estos estudios, las mujeres que recibían TRH poseían un nivel socio-económico más elevado, practicaban más ejercicio, tenían menor prevalencia de tabaquismo, poseían mayor nivel educativo y consultaban más frecuentemente al médico que las mujeres a las que no se les había prescrito TRH.

Otro claro ejemplo que proporcionó resultados sorprendentes en relación a la evidencia previa proveniente de estudios observacionales, fue la demostración de que las vitaminas antioxidantes no previenen el desarrollo de cáncer gastrointestinal. Incluso, una de estos productos antioxidantes, la vitamina E, puede aumentar la mortalidad por todas las causas^(4,5).

Sin embargo, el proceso de aleatorización no garantiza que ambos grupos permanezcan “balanceados” a lo largo de todo el estudio. La mejor estrategia para mantener el “balance” de factores pronósticos a lo largo del estudio es que, tanto sujetos de investigación como investigadores y personal que evaluará la ocurrencia del punto final, permanezcan “ciegos” (sin conocimiento) del grupo al que los sujetos de investigación fueron asignados.

¿Qué significa aleatorizar?

Conceptualmente podríamos asimilar el proceso de aleatorización a arrojar una moneda al aire para asignar los pacientes que son reclutados en un ECA a cada una de las diferentes ramas del mismo. Digamos que, en un estudio hipotético que posee dos ramas de tratamiento (intervención y control), fueron incorporados 200 pacientes y distribuidos a cada

una de las dos ramas mediante el uso del sistema de arrojar una moneda al aire. Primero se determina una regla, por ejemplo, si al arrojar la moneda ésta cae “ceca” al paciente se le asigna la rama “intervención”; si en lugar de ceca obtenemos “cara” el paciente es asignado a la rama “control”. Imaginemos que al arrojar la moneda unas 200 veces (una por cada paciente reclutado) la distribución final de los pacientes fueron 100 sujetos a cada una de las dos ramas. Luego de este proceso tendremos dos grupos de 100 pacientes, cada uno distribuido “al azar” mediante un proceso de aleatorización. Sin embargo, no necesariamente significará que los grupos se encuentren perfectamente “balanceados” en todos los factores pronósticos que queramos considerar, especialmente si éstos son varios y nuestra población de estudio no posee un número importante de pacientes (ejemplo: para un estudio que evalúa un punto final cardiovascular como, por ejemplo, infarto de miocardio, queremos tener grupos balanceados en la distribución de rangos estadios, sexo, infarto previo, consumo de tabaco, antecedentes de diabetes, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo y otros).

¿Cómo saber si las ramas de un ECA se encuentran “balanceadas”?

Este paso es clave para la valoración de la presencia de potenciales sesgos en el estudio. Habitualmente la población que fue reclutada en un ECA se encuentra descrita en la tabla 1 de la publicación del estudio. Usualmente en esa tabla se pueden encontrar 3 ó 4 columnas: 1) donde se encuentran listadas las características y/o factores pronósticos de la población, 2) cómo se encuentran distribuidas éstas en la rama intervención o tratamiento, 3) la distribución en la rama control, y algunas veces hallaremos una cuarta columna: test de significación estadística que evalúa si las potenciales diferencias en la distribución de los factores pronósticos detallados son estadísticamente significativas o no. La interpretación del balance adecuado de factores pronósticos entre los grupos no debe relegarse solamente a la valoración de esta última columna, ya que esto nos podrá conducir a errores interpretativos. Puede ocurrir que un valor de p en esta columna sea menor a 0,05, indicando una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de determinada condición entre los grupos, pero que a nuestro juicio esta diferencia no altere la interpretación de los resultados del es-

tudio, y por lo tanto no la consideremos relevante (clínicamente no significativa).

Lo contrario también puede ocurrir con ECAs que hayan reclutado poblaciones de tamaño no muy grande, y por lo tanto no hallen diferencias (valor de p mayor a 0,05) entre los grupos por cuestiones vinculadas a “poder estadístico” (existen diferencias, pero por el tamaño de la muestra los test estadísticos no poseen capacidad de desenmascararla). Sin embargo, en nuestra interpretación, en estas situaciones debemos considerar si estas diferencias pueden sesgar los resultados de un estudio, especialmente cuando el número de eventos es bajo y estos desbalances pueden implicar riesgos basales diferentes de las ramas del estudio.

¿Cómo aleatorizar?

Casi siempre los pacientes que participan de un estudio de investigación son reclutados en forma secuencial durante un tiempo determinado. El mecanismo más sencillo de aleatorización sería el de asignar a cada paciente reclutado una rama determinada de acuerdo a una secuencia aleatoria pre-especificada de distribución de las mismas. Esto se denomina “aleatorización simple” y es lo más parecido a arrojar una moneda al aire (¡rara vez se realiza una aleatorización arrojando monedas!). En lugar de monedas se suele utilizar listados o secuencias numéricas aleatorias generadas por computadoras, y luego determinar que para los números “pares” se asignará rama intervención y para los “impares” la rama control. O también se podría determinar que, en un listado o secuencia de aleatorización de 100 números, los primeros 50 (00 a 49) dígitos sean asignados a una rama y los siguientes 50 dígitos (50 a 99) sean asignados a la otra. Esto también podría ser útil si tuviéramos tres ramas de aleatorización, entonces se podría determinar las asignaciones de 100 pacientes entre tres grupos de acuerdo a tercios: 00 a 32 rama A, 33 a 65 rama B y los números comprendidos entre 66 y 99 a la rama C. Existen incontables posibilidades de asignación. Este abordaje nos otorgará, por ejemplo en el último caso, tres grupos de pacientes de 33 personas cada uno al finalizar el proceso, pudiendo haber desbalances en el número de personas asignadas a las ramas si interrumpimos la aleatorización en cualquier momento antes de llegar a los 100 sujetos. Es decir, finalizar el proceso luego de 66 pacientes no nos asegurará

tener tres grupos de 22 pacientes cada uno.

Si quisiéramos tener grupos muy balanceados en cuanto al número que lo conforman en cada momento del proceso de aleatorización deberíamos modificar nuestro abordaje. La aleatorización en bloques se utiliza con este propósito. Por lo que en el caso de que tuviéramos dos ramas de aleatorización podríamos optar, por ejemplo, por armar bloques de 4 sujetos que se alternarán aleatoriamente para que cada cuatro pacientes reclutados conservemos igual distribución de sujetos en cada rama. Existirán 6 secuencias posibles: 1) AABB, 2) BBAA, 3) ABAB, 4) BABA, 5) ABBA y 6) BAAB. Por lo que ahora nuestro listado o secuencia numérica asignará pacientes de acuerdo a la distribución que se encuentra en los bloques. Para esto, en un listado aleatorio de 100 números secuenciales del 00 al 99, podríamos descartar todos los números cuyo dígito final sea diferente del 1 al 6. Posteriormente reemplazaremos cada número remanente que finaliza en un dígito comprendido entre 1 y 6 por el bloque asignado a ese número. El número de pacientes en cada grupo no diferirá en ningún momento de la aleatorización en más de la mitad de la longitud del bloque (en nuestro ejemplo en no más de dos sujetos). El tamaño de los bloques es habitualmente un múltiplo del número de ramas de un estudio.

Mientras que la aleatorización simple nos ayuda a hacer el mejor esfuerzo para tener ramas balanceadas, no nos asegura que ciertas condiciones estén perfectamente distribuidas entre los grupos. Esto puede ocurrir, especialmente, cuando el factor a “balancear” posee múltiples categorías (por ejemplo edad), o cuando el tamaño o muestra del estudio es pequeño, lo que indefectiblemente podrá afectar la interpretación de los resultados. En estas situaciones se puede usar el método de estratificación para conservar las propiedades de la aleatorización sin poner en riesgo el balance de factores pronóstico conocidos. La estratificación consiste en generar un listado de aleatorización en bloque por separado para cada subgrupo o estrato. Entonces, por ejemplo, podríamos tener un listado de bloques aleatorios para cada década o franja etaria determinada. Es esencial que cada vez que queramos estratificar una población para asignar un tratamiento, esta estratificación esté basada en un proceso de aleatorización en bloques. Los grupos de estratificación pueden ser varios dentro de una misma cohorte a aleatorizar.

Cuando el tamaño del ECA es pequeño y no es posible por esta razón generar múltiples estratos, se puede utilizar el método de minimización para asegurar el “mejor balance” posible de los grupos. Para realizar el proceso de minimización se requiere de un software que, de acuerdo un listado previo de factores pronósticos que se quieren balancear, va asignando pacientes a una rama u otra de acuerdo a cómo se van dando la distribución de los mismos a medida que van ingresando pacientes, a fin de “minimizar” las diferencias entre los grupos. Una vez tenido en cuenta este listado de factores pre-especificados, si los grupos se encuentran balanceados, se procede a distribuir de acuerdo a una secuencia de asignación aleatoria.

Se podría decir que, si bien es más complejo, la técnica de minimización es la mejor forma de obtener ramas adecuadamente balanceadas.

Sistemas interactivos de respuesta de voz

Los sistemas interactivos de respuesta de voz (SIRV) son sistemas de respuesta telefónica automáticos que, mediante la introducción de determinados parámetros, pueden conectarse al software de aleatorización y asignar un paciente a una rama específica. Son métodos seguros para que no haya violaciones en el proceso de aleatorización y asignación de un paciente a una rama del estudio. Son parte habitual de los grandes ECAs multicéntricos que reclutan pacientes a lo largo de todo el mundo.

¿Qué debemos evaluar al leer un ECA?

Cuando valoramos críticamente un ECA no sólo debemos evaluar cuál fue el proceso de aleatorización utilizado, que debe estar adecuadamente descrito en su totalidad, sino también cómo y quién asignó los tratamientos asignados a los sujetos reclutados. La pregunta que debemos hacernos es: ¿existe alguna posibilidad, con el método de aleatorización y asignación de tratamiento implementado, de que los investigadores pudieran predecir a qué rama o grupo será asignado el próximo paciente reclutado? ¿hay alguna posibilidad de que, luego de aleatorizar un sujeto, la rama asignada pueda ser modificada por el investigador voluntariamente?

Si bien cuando hay intencionalidad maliciosa de adulterar los resultados de un estudio todo puede ser realizado, los métodos descritos en la sección de “materiales y métodos” de los ECAs deben ser lo

suficientemente descriptivos para que no tengamos dudas de que se realizó el mejor esfuerzo para no sesgar los resultados en favor de una rama determinada. Si no hay descripción alguna, o consideramos que el método utilizado puede ser fácilmente vulnerado, perderemos confianza en la validez de los resultados hallados.

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. Grady D, Rubin SM, Petitti DB y col. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):1016-37.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL y col. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
4. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG y col. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9441):1219-28.
5. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D y col. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46.