

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Fundamentos de medicina basada en la evidencia

Ensayo clínico (III). Aleatorización. Enmascaramiento

Molina Arias M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: clinical trial; randomization; masking.

Palabras clave en español: ensayo clínico; aleatorización; enmascaramiento.

Fecha de recepción: 10 de febrero de 2015 • **Fecha de aceptación:** 19 de febrero de 2015

Fecha de publicación del artículo: 25 de febrero de 2015

Evid Pediatr.2015;11:15.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (III). Aleatorización. Enmascaramiento. Evid Pediatr. 2015;11:15.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:15>

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

Ensayo clínico (III). Aleatorización. Enmascaramiento

Molina Arias M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Como ya comentamos en un artículo anterior¹, el ensayo clínico es un estudio analítico y experimental, con direccionalidad anterógrada y temporalidad concurrente, que está considerado como el mejor modelo para estudiar los efectos de las intervenciones sanitarias. Para poder cumplir su función, es esencial que los diferentes elementos que lo componen (**figura 1**) se lleven a cabo de manera adecuada.

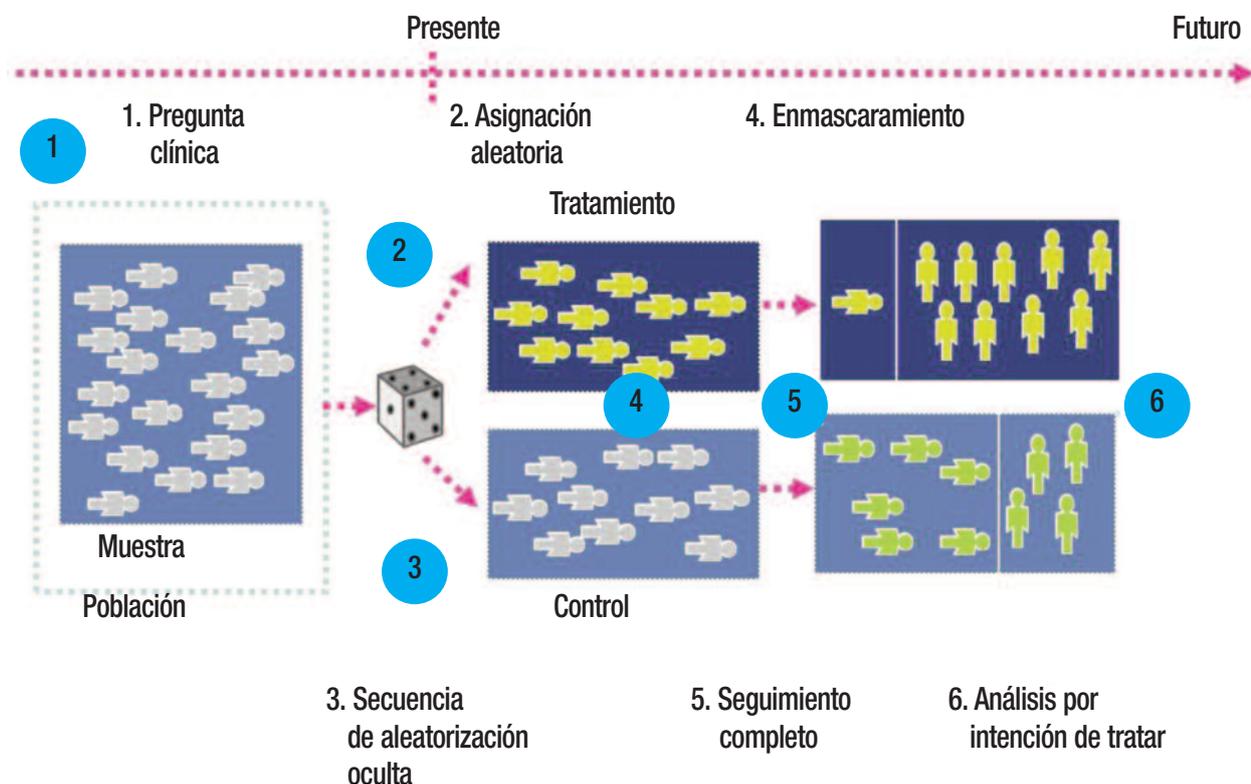
En un artículo anterior de esta sección se trataron los aspectos relacionados con la elaboración de la pregunta clínica². En el presente trabajo trataremos los aspectos referentes a los procedimientos de aleatorización y enmascaramiento, quedando para entradas posteriores la consideración de los aspectos restantes.

ALEATORIZACIÓN

La aleatorización es la asignación no predecible de los participantes en el ensayo a una de las alternativas de intervención³. El objetivo fundamental de la aleatorización es equilibrar los grupos que intervienen en el ensayo, de forma que sean homogéneos en la distribución de todos aquellos factores, conocidos o desconocidos, que puedan sesgar los resultados del estudio. De esta forma, las diferencias que puedan existir entre los dos grupos serán probablemente debidas al efecto de la intervención en estudio.

Insistimos en la necesidad de que no pueda predecirse a qué grupo será asignado el próximo participante como elemen-

Figura 1. Elementos que constituyen el ensayo clínico aleatorizado



to fundamental para prevenir sesgos de selección. Como veremos más adelante, este procedimiento se verá complementado por el de enmascaramiento.

Lo habitual es elaborar una secuencia o código de aleatorización, que es una lista de los tratamientos a los que se asignarán los sucesivos participantes. Para ello se utiliza una tabla de números aleatorios o una secuencia aleatoria generada por ordenador y se realiza de forma oculta al investigador. Otros procedimientos, cada vez menos frecuentes, como la asignación por fecha de consulta o de nacimiento, por número de historia clínica, procedencia geográfica, etc., no son aceptables para generar el código de aleatorización, ya que pueden ser previsible.

Existen diversas técnicas de aleatorización, de las que describiremos las cuatro más importantes: aleatorización simple, en bloques, estratificada y con técnicas de minimización.

1. Aleatorización simple

Se conoce también como aleatorización completa y es la técnica más sencilla y la utilizada con más frecuencia.

Esta técnica asigna cada participante a un grupo de intervención sin tener en cuenta la asignación de los participantes anteriores⁴. Sería el equivalente de tirar una moneda al aire con cada participante. Es importante reconocer que este reparto aleatorio puede producir desequilibrios en los tamaños de los dos grupos, sobre todo cuando el tamaño muestral es pequeño. Debido a estos desequilibrios, deberemos dudar de la calidad del procedimiento en aquellos ensayos en los que se utilice aleatorización simple y los autores presenten grupos de idéntico tamaño.

Este efecto de desigualdad de grupos puede producir pequeños desequilibrios entre las características basales de los dos grupos, especialmente si las muestras son pequeñas o existen varios grupos de intervención que, dado el reducido tamaño, no serán estadísticamente significativas aunque sean clínicamente importantes. En estos casos se preferirá el uso de otras técnicas de aleatorización.

2. Aleatorización por bloques

La aleatorización por bloques, también llamada por bloques permutados, tiene como objetivo el asegurar un balance periódico en el número de sujetos asignados a cada grupo de intervención.

Este procedimiento se realiza en tres pasos (**figura 2**):

1. Elegir el tamaño y número de bloques necesarios para el estudio. El tamaño debe ser múltiplo del número de grupos del ensayo.

2. Listar todas las permutaciones posibles en cada bloque.

3. Generar el código de aleatorización según el orden de selección de cada bloque. Después de completar las asignaciones de cada bloque, nos aseguramos de tener el mismo número de individuos en cada grupo.

Veamos un ejemplo. Supongamos que queremos realizar un ensayo con 24 participantes y dos grupos de intervención (A y B). En este caso, un bloque de dos elementos sería predecible, mientras que uno de seis o mayor sería excesivo para nuestro tamaño muestral. Por tanto, elegimos seis bloques con un tamaño de cuatro elementos.

A continuación listamos las posibles permutaciones de dos elementos (el número de grupos) tomados de cuatro en cuatro (el tamaño del bloque): AABB, ABAB, ABBA, BAAB, BABA y BBAA.

Por último, se ordenan los bloques al azar del uno al seis y se van asignando los participantes de manera sucesiva a la opción que les corresponda, rellenando los bloques en el orden establecido por azar. De esta forma, cada cuatro participantes asignados se igualará el número de participantes de los dos grupos de intervención. En la práctica, se crean sobres cerrados con el orden de asignación, que quedan a disposición del investigador para realizar la aleatorización de los participantes en el ensayo.

Esta técnica de aleatorización es muy útil cuando el reclutamiento es lento, sobre todo con muestras pequeñas, y cuando hay posibilidad de que el ensayo se interrumpa prematuramente por cuestiones de eficacia o seguridad.

Su principal inconveniente deriva de la previsibilidad de asignación del tercero o cuarto de cada bloque, sobre todo en ensayos no enmascarados en los que se conoce la asignación de los participantes previos.

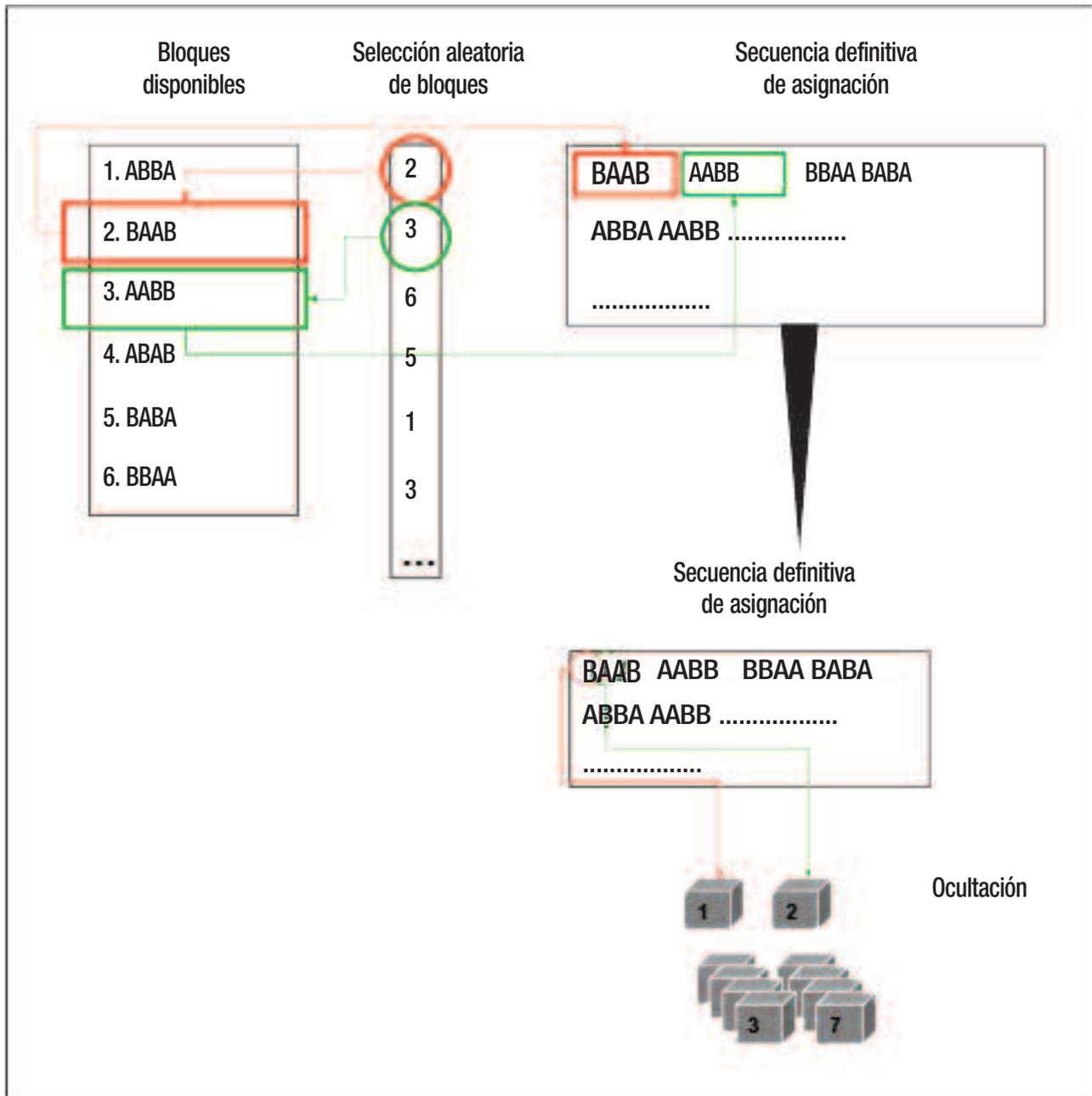
3. Aleatorización estratificada

La filosofía de este método es similar a la de los bloques, pero va un paso más allá.

En primer lugar, se establecen una serie de grupos según un factor importante que se piense que puede influir en los resultados finales y se divide según puntos de corte basados generalmente en conocimientos de estudios previos.

Seguidamente, se determinan el número de estratos, que deben ser excluyentes entre sí, dentro de cada nivel del factor escogido. Por ejemplo, en un estudio sobre tratamiento de la hipertensión, podría elegirse la edad como primer factor (18-30 años, 31-50 años y más de 50 años) y, dentro de cada grupo, establecer un estrato sobre exposición al tabaco (fumador o no fumador). Quedarían así seis grupos (18-30 y fumador, 18-30 y no fumador, 31-50 y fumador, etc.).

Figura 2. Secuencia de aleatorización por bloques



Finalmente, se genera una secuencia de aleatorización para cada uno de estos seis grupos, lo que puede hacerse mediante aleatorización simple o, más frecuentemente, mediante asignación por bloques.

El proceso de estratificación puede tener un mayor número de niveles. En nuestro ejemplo, cada uno de los grupos podría haberse estratificado, por ejemplo, por sexo (hombre o mujer), dando lugar a 12 estratos.

Esta técnica consigue mantener un balance en el número de participantes teniendo en cuenta todos los factores que se consideren de interés. Es preciso advertir de que, si alguno de los factores considerados en la estratificación tiene un

fuerte efecto en el resultado analizado, podrían reducirse las diferencias entre grupos por sobreajuste. Por último, en el análisis estadístico la estimación de los parámetros debe ser ponderada según el tamaño muestral de los estratos.

4. Aleatorización mediante minimización

También llamada aleatorización adaptativa, intenta que las diferencias entre los distintos grupos sean las mínimas posibles.

Los primeros sujetos, hasta un número previamente acordado, son aleatorizados de forma simple. A partir de ahí, se va

ajustando la probabilidad de asignación a cada grupo basándose en los desequilibrios que se hayan podido generar entre los distintos grupos de intervención o entre factores pronósticos que puedan influir en los resultados.

Es un método muy útil cuando existen numerosos factores pronósticos, especialmente con muestras pequeñas. El problema es que requiere recoger información y clasificar los participantes antes de la aleatorización, pero con la facilidad proporcionada por las aplicaciones informáticas y los sistemas de respuesta automática, este método va ganando popularidad día a día^{5,6}.

ENMASCARAMIENTO

Es un hecho reconocido que las expectativas tanto de los participantes como de los investigadores del ensayo pueden influir en la valoración de la respuesta a la intervención, influyendo así en los resultados, al comportar un riesgo de sesgo de clasificación. Esta es la razón por la que se usan las técnicas de enmascaramiento o ciego⁷.

El enmascaramiento evita, por tanto, que se favorezca la valoración de la intervención preferida por los investigadores⁸. Aunque el investigador sea imparcial, los primeros resultados obtenidos pueden influir sobre las expectativas de los siguientes. Además, los participantes también valoran de forma diferente los efectos, beneficiosos o adversos, si conocen el grupo de intervención al que han sido asignados. Además, si un sujeto sabe que está asignado al grupo placebo puede modificar su comportamiento por “sentirse no protegido”, fenómeno llamado de contaminación y que constituye un problema importante, sobre todo en estudios de hábitos de vida.

De esta forma, el cegamiento se complementa con la aleatorización para tratar de garantizar la objetividad e imparcialidad de investigadores y participantes del ensayo.

Estas técnicas de enmascaramiento pueden realizarse a diferentes niveles que describimos a continuación⁷ (tabla I).

1. Ensayo abierto o no ciego

En ocasiones, la naturaleza de la intervención impide ocultarla a los participantes. Piénsese en una intervención quirúrgica o en el tratamiento con un fármaco con toxicidad evidente o reconocible. Otro ejemplo en el que a veces puede ser difícil realizar enmascaramiento es el caso de las intervenciones no farmacológicas, aunque existen estrategias que ayudan a solventar el problema⁹. En otras ocasiones no es ético enmascarar, como cuando son precisos placebos invasivos (por ejemplo, inyecciones parenterales en niños). En estos casos se realiza lo que se llama un estudio abierto, no ciego, pero siempre podemos recurrir al cegamiento de otros participantes, como los que recolectan los datos o los que rea-

Figura 2. TÉCNICAS DE ENMASCARAMIENTO

	Abierto	Ciego simple	Ciego doble	Ciego triple
Participante	+	-	-	-
Investigador	+	+	-	-
Evaluador	+	+	+	-

+: conocen el grupo al que se asignan los participantes;
-: desconocen el grupo al que se asignan los participantes.

lizan el estudio estadístico. Es lo que se denomina un evaluador ciego.

2. Simple ciego

En este caso los investigadores o, más habitualmente, los participantes, desconocen la intervención que recibe cada uno.

3. Doble ciego

Tanto los participantes como los investigadores del ensayo desconocen a qué grupo se ha asignado cada uno de los participantes del ensayo.

4. Triple ciego

En este caso, además de los ya mencionados, la persona que analiza los datos o que tiene la responsabilidad de controlar y suspender el estudio desconoce también a qué grupo se ha asignado cada participante. Se describe además una variante ampliada de este enmascaramiento, denominada “cuádruple ciego”, cuando tampoco el promotor del estudio conoce si la intervención que promueve está siendo exitosa hasta la fase de publicación de resultados.

Es preciso advertir que, cuando se emplea enmascaramiento, deben preestablecerse protocolos que permitan romper el cegamiento en caso de efectos adversos graves y faciliten la interrupción del ensayo por motivos de seguridad, si es necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. *Evid Pediatr.* 2014;10:52.

2. Buñuel Álvarez JC, Ruiz-Canela Cáceres J. Cómo elaborar una pregunta clínica. *Evid Pediatr.* 2005;1:10.
3. Wang D, Bakhai A. Randomization. En: Wang D, Bakhai A. *Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting.* Londres: Remedica, 2006. p. 65-74.
4. Jeehyoung K, Wonshik S. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg.* 2014;6:103-9.
5. Xiao L, Huang Q, Yank V, Ma J. An easily accessible web-based minimization random allocation system for clinical trials. *J Med Internet Res.* 2013;15:3139.
6. Mahmoud S. An overview of randomization and minimization programs for randomized clinical trial. *J Med Signals Sens.* 2011;1:55-61.
7. Karanickolas PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg.* 2010;53:345-8.
8. Estudios experimentales I: el ensayo clínico aleatorio. En: Argimón JM, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 33-48.
9. Boutron I, Guttet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med.* 2007;4:e61.