



Carta metodológica

Ensayo clínico aleatorizado

Randomized clinical trial

Jesus Bollo*, Sonia Fernández-Ananin y Eduard Targarona

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Dentro de los grados de evidencia científica, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el diseño metodológico que nos proporciona una información de mayor calidad¹.

El ECA es aquel estudio que los participantes se dividen al azar en grupos de intervención. Se trata de un estudio analítico, experimental, prospectivo —es decir, con dirección anterógrada— y controlado, ya que el investigador está presente en el momento de la exposición y en el efecto (temporalidad concurrente). La finalidad de aleatorizar un estudio clínico es la de equilibrar y homogenizar los grupos que participan en él y poder así poder reducir el sesgo de selección. La aleatorización provoca que los grupos generados sean similares y comparables en todo excepto en la intervención, por lo que si se detectan diferencias estadísticas en la respuesta entre los grupos generados, es probable que se deban a la intervención de estudio².

Para poder evaluar la metodología de un ECA se debe detallar con exactitud y con transparencia su diseño, su ejecución, los análisis y los resultados. Para ello utilizaremos la declaración CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) (fig. 1)³.

Hipótesis de investigación

El ECA debe responder a una pregunta claramente definida y estructurada, de tal forma que debe plantear con claridad la hipótesis de trabajo con sus correspondientes hipótesis nula y alternativa sobre una intervención que sea clínicamente relevante. Además, tiene que tener definidas las variables

básicas, como la muestra a estudio, la intervención, o cómo se realizará el análisis.

La mayoría de los ECA son ensayos de superioridad, en los que se plantea la hipótesis mediante la cual se quiere demostrar que una intervención es superior a otra de manera estadísticamente significativa. Algunos ECA son ensayos de equivalencia en los que la hipótesis es que dos intervenciones son indistinguibles entre sí. Por último, los ECA de no inferioridad son aquellos que determinan si una nueva intervención no es peor que un tratamiento de referencia⁴.

Clasificación según diseño

- Diseño paralelo. Es el diseño más utilizado. En este diseño tenemos una muestra inicial que se divide aleatoriamente en dos grupos: un grupo que recibe la intervención a estudio y otro grupo que es el control, que sirve de comparación y que suele ser sometido a un placebo, a la ausencia de intervención o a un tratamiento alternativo.
- Diseño cruzado. La población inicial es aleatorizada en dos grupos. Cada grupo recibe una de las dos intervenciones y, tras un periodo ventana, recibe la otra intervención. Es decir, en este tipo de diseño cada grupo recibe en momentos distintos las dos intervenciones (estudio y control), por lo que cada grupo será su propio control.
- Diseño factorial. Este tipo de diseño permite evaluar dos o más intervenciones en un mismo estudio, siempre y cuando los tratamientos o intervenciones estudiados tengan mecanismos de acción y efectos independientes. La forma más básica sería la siguiente: se divide la muestra aleatoriamente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbollo@santpau.cat (J. Bollo).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.11.009>

0009-739X/© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Section/Topic	Item No.	Checklist Item	Reported on page No.
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for reports submitted as CONSORT for abstract)	_____
Introduction	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
Outcomes	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
	7a	How sample size was determined	_____
Sample size	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
Randomisation	8b	Type of randomisation: details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
Blinding	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
Statistical methods	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
Results	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
Recruitment	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
	15	A table showing baseline demographics and clinical characteristics for each group	_____
Baseline data	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
Outcomes and estimation	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Ancillary analyses	19	All important harms or unintended effects in each group (for reports submitted as CONSORT for harms)	_____
	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Harms	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Discussion	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____

Figura 1 – Declaración CONSORT 2010.

en cuatro grupos; el primer grupo recibe las dos intervenciones, el segundo grupo recibe una intervención, el tercer grupo recibe la otra intervención a estudio y el cuarto grupo recibe el placebo⁵.

- Diseño con asignación por grupos (conglomerados o cluster). Es un ensayo en el cual la asignación de la intervención a estudio se realiza por grupos de individuos previamente establecidos (conglomerados) de forma aleatoria, como áreas sanitarias u hospitales
- Diseño secuencial. En este tipo de ensayo clínico las observaciones se evalúan a medida que se van produciendo; el número total de participantes no está predeterminado, sino que depende de los resultados acumulados^{6,7}.

Validez de un ensayo clínico

La validez interna está directamente relacionada con la metodología utilizada para su diseño, ejecución, recogida de datos e interpretación de resultados. En cambio, la validez externa hace referencia a la aplicabilidad de los resultados obtenidos en nuestra práctica clínica habitual y a la reproducibilidad de los resultados.

Las dos principales amenazas a la validez interna son el error aleatorio y el sesgo.

El error aleatorio se puede dividir en dos tipos. El error de tipo I, riesgo de significación o riesgo α , se refiere a la probabilidad de definir una conclusión falsa positiva mediante el rechazo incorrecto de una hipótesis nula verdadera (0,05-0,025). El error de tipo II, riesgo β o potencia de la prueba, se refiere a la probabilidad que el investigador no rechace la hipótesis nula siendo esta falsa (90-80%)^{8,9}.

Dentro de los sesgos que pueden afectar a los ECA hay que destacar el sesgo de selección, el cual se controla mediante la aleatorización. La aleatorización es la asignación no predecible de los participantes en el ensayo a una de las alternativas

de intervención. 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 estudio¹⁰.

Las técnicas de aleatorización más frecuente son:

- Aleatorización simple. Esta técnica asigna a cada participante de forma aleatoria a un grupo de intervención sin tener en cuenta la asignación de los participantes anteriores.
- Aleatorización por bloques. En este caso la secuencia de aleatorización se divide en bloques y la asignación de cada participante se realiza de forma aleatoria pero teniendo asegurado un balance periódico en el número de sujetos asignados a cada grupo.
- Aleatorización estratificada. Este modelo es similar al de los bloques, pero divide los grupos en diferentes subgrupos o estratos teniendo en cuenta 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.
- Aleatorización mediante minimización. También llamada aleatorización adaptativa, intenta que las diferencias entre los distintos grupos sean las mínimas posibles. Se inicia el proceso con una aleatorización simple hasta un número previamente acordado y posteriormente 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^{11,12}.

Para evitar el sesgo de selección o sesgo de clasificación utilizaremos el proceso de aleatorización y el proceso de ocultación de la secuencia de aleatorización. Estos dos procesos están complementados por el enmascaramiento, mediante el cual evitaremos el sesgo de información en la

medida de la variable resultado y posibles co-intervenciones a lo largo del ensayo. Mientras la ocultación de la secuencia se realiza previa a la aleatorización, el enmascaramiento se realiza posterior al mismo. Existen cuatro tipos de enmascaramiento: ensayo abierto o no ciego, simple ciego, doble ciego, triple ciego.

Seguimiento y pérdida de información

Durante este periodo puede existir una pérdida de información o de participantes. Es importante tener en cuenta la cronología de las pérdidas. Las pérdidas prealeatorización afectan fundamentalmente a la generalización de las conclusiones del estudio, comprometiendo la validez externa. En cambio, las pérdidas postaleatorización pueden comprometer la validez interna del estudio al disminuir el número de sujetos, reduciendo de esta forma el tamaño muestral efectivo. Suele considerarse que más del 10% de pérdidas puede comprometer la validez de los resultados.

Análisis de resultados

Los sujetos deben ser preferiblemente analizados según el grupo al que fueron inicialmente asignados (análisis por intención de tratar) y no según el grupo en el que finalmente participaron (análisis por protocolo). Para realizar un adecuado análisis de resultados hay que determinar qué variables se han medido y expresar de forma adecuada la magnitud y la precisión de los resultados. Una variable de resultado de un ECA es toda característica medida en los sujetos de estudio que nos permita diferenciar el efecto encontrado en los grupos comparados y plantear el contraste de hipótesis. De manera habitual, la hipótesis nula de un ensayo clínico afirma que no existe diferencia de efecto entre las intervenciones comparadas con respecto a la variable de resultado elegida¹³.

Las variables de resultado se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias son las que ayudan a contestar la pregunta principal de la investigación y condicionan el tamaño de la muestra del ensayo clínico. En casos de variables de resultado continuas lo habitual es expresar la magnitud de los resultados como diferencias de medias o medianas, dependiendo de la medida de centralización más adecuada a la distribución de la variable. Por otro lado, en casos de variables dicotómicas se utilizarán el riesgo relativo, las diferencias absoluta y relativa del riesgo y el número necesario a tratar. La precisión de los resultados se expresa mediante los intervalos de confianza de los estimadores calculados^{14,15}.

Conflicto de intereses

Los autores firmantes declaran que no existe ningún potencial conflicto de intereses relacionado con el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rockville, MD: AHCPR; 1993. p. 107. (Clinical practice guideline No 1, AHCPR publication No 92-0023.
2. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlinn K, Siepmann T. Randomized controlled trials — a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1341–9.
3. 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;340:c869.
4. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295:1152–60.
5. Whelan DB, Dainty K, Chahal JJ. Efficient designs: Factorial randomized trials. *Bone Joint Surg Am*. 2012;94 Suppl 1:34–8.
6. Monleón-Getino T, Barnadas-Molins A, Roset-Gamisans M. Diseños secuenciales y análisis intermedio en la investigación clínica: tamaño frente a dificultad. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:437–42.
7. Garegnani LI, Arancibia M, Madrid E, Franco JVA. Clinical trials with sequential analysis that were early-stopped: How to interpret them? *Medwave*. 2020;20:e7930.
8. Serra-Aracil X, Pascua-Sol M, Badia-Closa J, Navarro-Soto S, en nombre del grupo del Comité Científico; Sección de Formación de la AEC; Comité Científico de la AEC; Comité Sección de Formación de la AEC. How to start and develop a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Cir Esp*. 2020;98:119–26.
9. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: Review. *BMJ*. 2009;338:b1732.
10. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: Chance, not choice. *Lancet*. 2002;359:515–9.
11. Christie J, O'Halloran P, Stevenson M. Planning a cluster randomized controlled trial. *Nurs Res*. 2009;58:128–34.
12. Jeehyoung K, Wonshik S. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg*. 2014;6:103–9.
13. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319:670–4.
14. Bakhai A, Chhabra A, Wang D. Endpoints. En: Wang D, Bakhai A, editores. *Clinical Trials. A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting* Chicago: Remedica; 2006. p. 37–46.
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11:32.