



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Carta metodológica

Cómo poner en marcha y desarrollar un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado y aleatorizado



How to start and develop a multicenter, prospective, randomized, controlled trial

Xavier Serra Aracil^{a,*} y Oriol Pino Pérez^b

^a Coordinador Sección de Formación AEC, Profesor Agregado del Departamento de Cirugía UAB, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Unidad de Cirugía Colorrectal, Servicio Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

Los estudios prospectivos, controlados y aleatorizados (EPCA) son los estudios de mayor evidencia científica y validez interna, concretamente con un nivel 1a-b según el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford¹. Aquí se resumen los pasos a seguir para su elaboración (fig. 1)².

Identificación y desarrollo de una idea

¿A qué problema intento dar respuesta? Esta es la *pregunta* por la que debe empezar todo estudio. Ejemplo: ¿Es más beneficiosa para el paciente la anastomosis intracorpórea en la hemicolectomía derecha en la cirugía del cáncer de colon?

A partir de dicha pregunta se genera una *hipótesis* de trabajo. Para ello, debemos determinar una variable principal que pueda dar respuesta a nuestra pregunta. Ejemplo: *La anastomosis intracorpórea en la hemicolectomía derecha en la cirugía del cáncer de colon reduce el riesgo de dehiscencia de sutura.*

A continuación, la hipótesis se traduce en el *objetivo principal* del estudio. Ejemplo: *Determinar si la anastomosis intracorpórea en la hemicolectomía derecha en la cirugía del cáncer de colon reduce el riesgo de dehiscencia de sutura.*

Búsqueda bibliográfica

Pasos para realizar una correcta búsqueda bibliográfica en las principales bases bibliográficas (Medline, Cochrane, Scopus...):

- Identificación de las palabras clave de nuestra hipótesis. Recomendamos utilizar el inglés como lengua de búsqueda y, en caso de la base de datos Medline, emplear su vocabulario controlado llamado MeSH.
- Combinar dichas palabras mediante el uso de operadores lógicos o «booleanos»: AND, OR, NOT.
- Evaluar el resultado de la búsqueda y seleccionar los artículos de mayor interés.

Elaboración del protocolo

El protocolo es la base para planificar, ejecutar, publicar y evaluar el estudio y sus resultados. La declaración SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)³

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xserraa@gmail.com (X. Serra Aracil).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.11.015>

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



Figura 1 – Resumen gráfico de la elaboración de un estudio multicéntrico prospectivo, controlado y aleatorizado.

representa una guía común para los diferentes tipos de ensayos clínicos en la que se establecen los contenidos mínimos que debe tener el protocolo.

Según la respuesta que se pretenda buscar, existen distintos diseños de EPCA.

Diseño de EPCA de «superioridad»

La finalidad de los estudios de superioridad es demostrar que un tratamiento es mejor que otro o mejor que la ausencia de tratamiento.

La guía CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)^{4,5} se utiliza en la elaboración de los EPCA para otorgar el mayor rigor posible a los resultados dada la posible trascendencia de sus conclusiones.

Diseño de EPCA de «no inferioridad»

La finalidad de los estudios de no inferioridad radica en demostrar que un tratamiento es similar a otro, con las particularidades (p.ej., coste, seguridad, tolerancia) que pueden hacerlo más idóneo en determinados escenarios clínicos.

Del mismo modo que en los estudios de superioridad, existe la guía CONSORT adaptada a los estudios de no inferioridad⁶, con la recomendación para la elaboración del protocolo.

Diseño de EPCA y «no aleatorizados» de superioridad o no inferioridad. ¿Es siempre ético aleatorizar?

La aleatorización es una herramienta que contribuye a la homogeneización de los grupos a comparar y evita sesgos de selección.

Sin embargo, existen ciertas excepciones donde se acepta no aleatorizar⁷:

- A. Cuando uno de los grupos investigadores piensa que uno de los dos tratamientos es claramente peor.
- B. Cuando el objetivo es evaluar el coste-efectividad de una intervención terapéutica.

- C. Cuando el objetivo es analizar la efectividad de los tratamientos en condiciones de práctica clínica habitual, teniendo mayor experiencia en uno de ellos.

The TREND Statement⁸, publicado en 2004, es la guía actual recomendada para la elaboración de este tipo de estudios.

Cálculo muestral

La importancia del tamaño muestral se debe a que, sin un suficiente número de pacientes, podemos dar resultados no concluyentes con un diseño impecable. Para su cálculo, es necesario determinar una serie de variables en función del diseño del estudio.

Cálculo muestral en estudios PCA de superioridad

Para este tipo de estudio, es necesario determinar:

- El valor de la variable principal con el tratamiento estándar.
- El valor de la variable principal que obtendremos con el tratamiento experimental.
- Riesgo α : por defecto se da el valor de 0,05-0,025.
- Riesgo β : se estima como prudente una potencia del 90-80% o riesgo β de 0,1-0,2.
- Contemplar un 10% de pérdidas.

Existen múltiples calculadoras online para calcular el tamaño muestral a partir de todos los datos comentados anteriormente. Una de las más conocidas en nuestro entorno es la calculadora de tamaño muestral GRANMO⁹.

Cálculo muestral en estudios PCA de no inferioridad

Para este tipo de estudio es necesario determinar:

- El valor de la variable principal con el tratamiento estándar.
- El margen de no inferioridad aceptado como válido (delta $[\delta]$). Dicho margen es determinado por el equipo investigador y

se interpreta como la disminución de la eficacia de un tratamiento en relación a la de otro que es aceptada como válida.

- Los riesgos α y β .
- Contemplar un 10% de pérdidas.

Viabilidad

Una vez determinado el diseño del protocolo y el número de pacientes necesarios a incluir, debe considerarse si el proyecto es viable desde el punto de vista de infraestructuras, económico y de duración.

¿Por qué realizar estudios multicéntricos?

La respuesta es doble. Por un lado, permite reunir un mayor número de pacientes en menor tiempo. Por otra parte, concede al estudio una mayor validez externa dado que añade la reproducibilidad en varios hospitales, acercando aún más los resultados a la práctica clínica real y diluyendo el efecto de posibles particularidades de cada centro.

Búsqueda de financiación

Otro punto determinante para la viabilidad del proyecto es calcular los gastos y buscar posibles fuentes de financiación.

La contratación de un *data manager* es muy recomendable para el buen funcionamiento del ensayo, porque se encargará no solo de la introducción de datos, sino de la coordinación de todas las pruebas de los pacientes y de los problemas que puedan surgir en cualquiera de los centros.

Finalmente, es también recomendable, de cara a la solicitud de becas, disponer desde un principio los curriculum vitae en formato normalizado (CVN)¹⁰ de todos los investigadores. Suele ser un requisito habitual y ahorrará tiempo.

Elección de centros

Es recomendable la elección de centros afines, a ser posible con colaboraciones exitosas previas y que muestran un claro compromiso con el estudio.

Registro

Creación de una base de datos online

Para una correcta gestión de los datos y la aleatorización es fundamental la creación de una base de datos online. Esta puede realizarse a través de una *Contract Research Organization* (CRO): empresa proveedora de todos los servicios de gestión de ensayos clínicos.

Comité ético de investigaciones clínicas (CEIC)

Los estudios multicéntricos prospectivos y controlados deben ser aprobados por el CEIC del centro promotor.

Registro internacional de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov)

Todas las revistas indexadas y de alto factor de impacto solicitan, previamente al inicio del estudio, su registro en webs internacionales de ensayos clínicos. Una de las más conocidas es la ClinicalTrials.gov¹¹.

Seguro del estudio

Su función radica en responder ante posibles complicaciones o efectos adversos. Será el propio comité de ética de investigación el que dictamine la necesidad de contratar un seguro para el estudio.

Ejecución y motivación

El reto final está en desarrollar y finalizar el estudio. Por ello es obligación del investigador principal y del grupo promotor mantener la motivación del resto de centros colaboradores. Disponer de una base de datos online que muestre el estado actual del estudio y crear un *newsletter* cada 2-3 meses son dos herramientas muy recomendadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence (March 2009). CEBM. 2019 [consultado 22 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.
2. 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 (Engl Ed)*. 2020;98:119-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.11.012>.
3. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200-7. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.
4. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357:1191-4.
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstet Gynecol*. 2010;115:1063-70. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d9d421>.
6. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: Extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308:2594-604. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.87802>.
7. Vallve C, Artés M, Cobo E, TREND Group. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Suppl 1:38-42. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(05\)72208-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(05)72208-9).
8. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of

- behavioral and public health interventions: The TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94:361-6. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>. PMID 14998794.
9. Calculadora. Imim.cat. 2021 [consultado Oct 2021]. Disponible en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
 10. Curriculum vitae normalizado CVN. Cvnfecyt.es. 2021 [consultado Oct 2021]. Disponible en: <https://cvn.fecyt.es>
 11. Clinicaltrials.gov. 2021 [consultado Oct 2021]. Disponible en: <https://register.clinicaltrials.gov>