



# Lectura crítica en pequeñas dosis

## Realeatorización: en busca del tamaño muestral

Manuel Molina Arias

Publicado en Internet:  
13-junio-2016

Manuel Molina Arias:  
mma1961@gmail.com

Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia AEP/AEPap. Editor de [www.cienciasinseso.com](http://www.cienciasinseso.com)

### Palabras clave:

- Ensayos clínicos
- Tamaño de la muestra
- Aleatorización

### Resumen

Existen algunas situaciones o patologías en las que el paciente requiere tratamiento en múltiples ocasiones. La norma habitual en los ensayos clínicos es aleatorizar a los pacientes una vez en cada ensayo. Sin embargo, puede aumentarse la tasa de reclutamiento si se permite que cada paciente sea aleatorizado cada vez que requiere un tratamiento y no solo una vez al comienzo del ensayo. Este es el procedimiento conocido como realeatorización.

## Re-randomization: raiders of the simple size

### Key words:

- Clinical Trials
- Sample size
- Re-randomization

### Abstract

There are some situations or conditions in which patients require treatment on multiple occasions. The most common in clinical trials is to randomize patients once in each trial. However, the sample can be increased if recruitment allows each patient to be randomized each time requiring treatment and not only once at the beginning of the trial. This is the procedure known as re-aleatorización.

## INTRODUCCIÓN

Una de las características importantes a tener en cuenta a la hora de realizar un ensayo clínico es el tamaño muestral<sup>1</sup>. Habitualmente se calcula el número de participantes necesario que permita discriminar desde el punto de vista de significación estadística un tamaño de efecto que se considere clínicamente importante. Sin embargo, alrededor de la mitad de los ensayos clínicos que se

realizan no alcanzan el tamaño muestral final deseado<sup>2,3</sup>, con la consiguiente pérdida de potencia estadística y el aumento de la probabilidad de cometer un error de tipo 2: no ser capaces de demostrar un efecto que, en realidad, exista.

Existen algunas situaciones o patologías en las que el paciente requiere tratamiento en múltiples ocasiones. Pensemos en la necesidad de analgésicos en cada episodio de migraña o de broncodilatadores en cada agudización respiratoria. Otras

Cómo citar este artículo: Molina Arias M. Realeatorización: en busca del tamaño muestral. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:xx-xx.

veces pueden requerirse tratamientos repetidos hasta alcanzar el evento deseado, como puede ocurrir en los tratamientos de fertilidad.

La norma habitual en los ensayos es aleatorizar a los pacientes una vez en cada ensayo, aunque precisen tratamientos repetidos (analizándose solo el efecto de la primera tanda de tratamiento). Sin embargo, puede aumentarse la tasa de reclutamiento si se permite que cada paciente sea aleatorizado cada vez que requiere un tratamiento y no solo una vez al comienzo del ensayo. Este es el procedimiento conocido como realeatorización, en el que se aleatorizan observaciones clínicas en lugar de pacientes individuales.

Las propiedades de la realeatorización han sido descritas previamente<sup>4,5</sup>, comprobándose que, bajo ciertas circunstancias, proporcionan un estimador no sesgado del efecto del tratamiento manteniendo una corrección del error de tipo 1 y con una potencia mayor en comparación con el ensayo en paralelo convencional correspondiente.

## MÉTODO DE REALEATORIZACIÓN

Para proceder con este método se siguen los pasos descritos a continuación<sup>6</sup>. En primer lugar, el paciente entra en el ensayo de la forma habitual, siendo asignado al azar a una de las dos ramas, la de intervención o la de control, y es seguido hasta que se produce el evento estudiado y se recogen los valores de las variables de resultado primaria y secundarias.

Una vez acabado el periodo de seguimiento, si el paciente precisa una nueva tanda de tratamiento y aún cumple los criterios de inclusión, puede volver a entrar en el ensayo, siendo de nuevo aleatorizado. Este proceso se repite de manera sucesiva hasta que se alcanza el tamaño muestral deseado y previamente especificado.

Así, en lugar de reclutar un número previamente especificado de pacientes, se reclutan observaciones, lo que permite realizar el ensayo con un número total de participantes menor. Por ejemplo, si necesitamos 300 pacientes podemos aleatorizar a

300 una vez, a 150 dos veces, a 50 cuatro veces y a otros 50 dos veces, etc.

Es esencial que el número de veces que se aleatoriza cada paciente no se especifique previamente, sino que dependa de las necesidades de tratamiento de cada paciente. O sea, que este método se emplea cuando se desconoce el número de tandas de tratamiento que va a precisar cada participante. En eso se diferencia de los ensayos clínicos cruzados<sup>7</sup>, en los que cada participante recibe el tratamiento un número fijo de veces.

## REQUISITOS PARA LA REALEATORIZACIÓN

Para aplicar este método correctamente son necesarios cumplir tres requisitos<sup>6</sup>:

1. Los pacientes solo pueden realeatorizarse una vez completado el periodo de seguimiento de la aleatorización anterior. Esto asegura que no se produzcan periodos de solapamiento en los que los mismos datos puedan corresponder a dos observaciones diferentes. De no cumplirse esta condición, se produciría una estimación sesgada del efecto del tratamiento.
2. Las aleatorizaciones en el mismo paciente deben hacerse de manera independiente. La probabilidad de asignación a una de las dos ramas del ensayo no debe depender de las asignaciones previas. No se debe caer en la tentación de utilizar las reasignaciones para equilibrar o balancear los dos grupos, ya que podríamos sesgar la estimación del efecto del tratamiento. Supongamos, por ejemplo, que en cada ocasión asignamos el paciente a la rama contraria a la anterior. Si solo los más enfermos del grupo control son realeatorizados al de intervención se producirá un aumento de pacientes más enfermos en el grupo de intervención, lo que sesgará las comparaciones entre los dos grupos. Por otra parte, las observaciones de los realeatorizados estarán correlacionadas (serán más similares entre sí que las observaciones de otros pacientes). Esto puede ser causa de agrupamiento, lo que se evita haciendo cada aleatorización de

forma independiente, aunque exista la correlación. Así se mantiene constante el error de tipo 1<sup>8</sup>.

3. El paciente debe recibir el mismo beneficio de cada intervención cada vez que es aleatorizado. De lo contrario, se obtendría una estimación sesgada del efecto del tratamiento.

## MÉTODOS DE ANÁLISIS

Sin entrar en grandes detalles que escapan al objetivo de este trabajo, existen dos métodos de análisis fundamentales para ensayos clínicos con realeatorización.

El primero es el método de análisis no ajustado, en el que todas las observaciones son tratadas de forma independiente, incluso las que corresponden a los mismos pacientes. Este método, que se ajusta mediante un modelo de regresión lineal, no tiene en cuenta el efecto que los pacientes puedan tener sobre los resultados.

El segundo sería el método de análisis ajustado por el efecto de los pacientes, que sí tiene en cuenta la correlación existente entre observaciones de los mismos pacientes. Esto puede hacerse de varias formas como, por ejemplo, considerando cada paciente como un efecto aleatorio dentro de un modelo de efectos mixtos. Existen varios modelos matemáticos para realizar este análisis, siendo lo más habitual el uso de modelos lineales generalizados y modelos de efectos mixtos.

El lector puede encontrar más detalles sobre ambos métodos de análisis en la bibliografía<sup>9,10</sup>.

## UN EJEMPLO DE REALEATORIZACIÓN

Para poner en práctica lo explicado vamos a analizar un ensayo clínico sobre el tratamiento de las agudizaciones respiratorias de niños pequeños con azitromicina<sup>11</sup>, cuya valoración crítica ha sido recientemente publicada<sup>12</sup>.

El objetivo es determinar la eficacia de la azitromicina para disminuir la duración de los episodios similares a asma en niños con reagudizaciones frecuentes.

Estos pacientes presentan necesidad de tratamiento de forma repetida, por lo que los autores plantean un ensayo con realeatorización, interviniendo un total de 72 niños que generan un total de 158 episodios de asma. En cada episodio, los pacientes son aleatorizados en bloques de diez al grupo de intervención (azitromicina más beta-2 agonista) o al control (beta-2 agonista). Como resultado principal, los autores encuentran un acortamiento de la duración de un 63,3% para los episodios similares a asma en los que recibieron tratamiento con azitromicina.

Sin embargo, existen algunos puntos en la metodología del estudio que pueden comprometer la validez de los resultados<sup>12</sup>. Un aspecto fundamental en cuanto a la realeatorización es que no se especifica claramente el periodo de lavado entre los diferentes episodios de aleatorización. Por tanto, puede existir solapamiento de agudizaciones que se interpreten en más de una observación.

Estos, además, puede comprometer otro de los requisitos necesarios para la realeatorización, como es que el efecto del beneficio potencial del tratamiento debe ser el mismo en cada episodio, ya que no hay garantías de que el periodo de lavado sea lo suficientemente largo y podría haber interferencias con el efecto del tratamiento anterior.

Sí parece que las aleatorizaciones se hayan hecho de forma independiente, utilizando una aleatorización por bloques para equilibrar los dos grupos de tratamiento.

Vemos, pues, que el método de la realeatorización puede ser tremendamente útil cuando existan dificultades para alcanzar el tamaño muestral y la situación clínica favorezca su aplicación, pero que su uso incorrecto puede sesgar la estimación de efecto del tratamiento y poner en duda las conclusiones del estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

---

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Wang D, Bakhai A. Sample size and power. En: Wang D, Bakhai A. Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting. Remedica. Londres; 2006. p. 81-7.
2. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook Ja, *et al.* What influences recruitment to randomized control trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006;7:9.
3. Sully BG, Julious SA, Nicholl J. A reinvestigation of recruitment to randomized, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2013;14:166.
4. Dunning AJ, Reeves J. Control of type 1 error in a hybrid complete two-period vaccine efficacy trial. *Pharm Stat*. 2014;13:397-402.
5. Nason M, Follman D. Design and analysis of crossover trials for absorbing binary endpoints. *Biometrics*. 2010;66:958-65.
6. Kahan BC, Forbes AB, Doré CJ, Morris TP. A re-randomisation design for clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:96.
7. Wang D, Lorch U, Bakhai A. Crossover trials. En: Wang D, Bakhai A. Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting. Remedica. Londres; 2006. p. 91-9.
8. Kahan BC, Morris TP. Assessing potential sources of clustering in individually randomized trials. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:58.
9. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Miometrika*. 1986;73:13-22.
10. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and longitudinal modeling using Stata. College Station, Texas: Stata Press; 2012.
11. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadottir E, Pedersen TM, Vinding RK, *et al.* Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:19-26.
12. Buñuel Álvarez JC. Azitromicina para el tratamiento de episodios agudos recurrentes del tracto respiratorio inferior en niños pequeños: sin pruebas concluyentes. *Evid Pediatr*. 2016;12:13.