

**Título:** Re-aleatorización, un método para mejorar el reclutamiento en el ensayo clínico, ColilenIBS-Síndrome de Intestino Irritable (SII).

Autores.

**Alberto I. Hernández Rodríguez\*. MSc. en Ensayos Clínicos. Profesor Titular/Consultante. [alberto@cencec.sld.cu](mailto:alberto@cencec.sld.cu). Calle 184 Edif BBE-1. Rpto Flores. Playa. La Habana.**

Yinet Barrese Pérez M Sc. en Farmacia Clínica. Investigadora Auxiliar.

Santa Deybis Orta Hernández. M Sc. en Farmacología.

Maytee Robaina García. M Sc. en Bioestadística. Investigadora Auxiliar.

Oscar M. Villa Jiménez. Esp. de 2do Grado en Gastroenterología.

Andrea Cossu. Esp. en Gastroenterología.

Diadelis Ramirez Figueredo. Dr. C farmacéuticas. Investigadora Titular

Dorian Alonso Martínez. Lic en Farmacia

**Institución.** \*Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (Cencec)

**Nota:**

No existen conflictos de intereses para este artículo

## Resumen

**Introducción.** El reclutamiento de pacientes en un ensayo clínico es un desafío. No pocos ensayos se detienen por no cumplir con el tamaño muestral. Lo tradicional es aleatorizar a los pacientes una vez en cada ensayo. Pocas veces se utiliza la re-aleatorización como una solución a esta problemática. El Cencec desarrolla el ensayo, ColilenIBS para el tratamiento del SII con esta dificultad, lento reclutamiento. **Objetivos:** Identificar en la literatura el uso del diseño de re-aleatorización de pacientes en ensayos clínicos y definir su aplicabilidad al ensayo planteado. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema. Se aplicaron operadores booleanos utilizando descriptores (DeCS). Se definieron criterios de selección. Las fuentes utilizadas fueron Pubmed, The Cochrane Library (Cochrane Controlled Trials Registry), Scielo, Medline, AMED y CISCOS. El motor de búsqueda fue el Google Scholar. **Resultados:** Los artículos revisados expresaron los criterios a tenerse en cuenta para aplicar el diseño de re-aleatorización a un ensayo clínico, además, describen con suficiente información, la implementación del mismo. Exponen que de cumplirse los requisitos para su aplicación, este diseño proporciona estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento, tasas de error de tipo I correctas y mantiene la potencia. Expresan que es una opción segura y con ventajas al diseño de grupo paralelos. Todo ello definió su aplicabilidad a ensayo en cuestión. **Conclusión:** La información recopilada es suficientemente explícita para poder expresar que este diseño de re-aleatorización de pacientes es aplicable al ensayo clínico del producto natural con lenta inclusión que originó esta investigación.

### Palabras claves.

Re-randomization, re-aleatorización, re-enrollement, re-recruitment, re-reclutamiento, poor recruitment

## Introducción

El reclutamiento de pacientes es la piedra angular en la conducción del ensayo clínico. Este queda bien definido en el diseño de un estudio clínico controlado y aleatorizado, que tiene generalmente como objetivo, confirmar la eficacia y seguridad del producto en investigación para la obtención del registro sanitario. Tudur Smith y colaboradores<sup>1</sup>, han planteado que es la prioridad número uno para este tipo de investigación en las unidades de ensayos del Reino Unido. Revisiones sobre los ensayos financiados con fondos públicos en ese país, han encontrado que entre el 45 y el 69% no logran reclutar con éxito el tamaño de muestra planificado (N) para darle cumplimiento al objetivo de la investigación<sup>2,3</sup>. Otra revisión de *Clinicaltrials.gov* encontró que 48,027 pacientes habían participado en 481 ensayos que estaban en riesgo de no poder dar respuesta a la pregunta de investigación principal debido a un reclutamiento deficiente<sup>4</sup>.

Una de las características importantes a tener en cuenta a la hora de realizar un ensayo clínico es el tamaño muestral<sup>5</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 calculado<sup>6,7</sup>. Por ello hay una pérdida de potencia estadística y el aumento de la probabilidad de cometer un error de tipo 2; no poder demostrar un efecto, que en realidad existe.

Ante esta situación, el mundo de los investigadores y estudiosos de la metodología del ensayo clínico han tratado de buscar respuesta, una posible, el uso del diseño de re-aleatorización o el re-reclutamiento de pacientes en un mismo estudio.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (Cencec), está conduciendo en los momentos actuales un ensayo clínico con un producto natural, denominado ColilenIBS-SII y confronta la problemática de la lenta inclusión de pacientes, fundamentalmente, por la baja incidencia de la enfermedad en la cual se hace el ensayo. Este tipo de diseño podría ser una solución a esa problemática.

## **Objetivos**

Identificar en la literatura actual el uso del diseño de re-aleatorización de pacientes en ensayos clínicos y definir su aplicabilidad al ensayo antes planteado.

## **Métodos**

Se realizó una búsqueda de literatura relevante sobre el tema, través de operadores booleanos utilizando los descriptores (DeCS): re-randomization, realeatorizacion, re-enrolment y re-recruitment, re-reclutamiento y poor recruitment. Se utilizó como limitador en la búsqueda, el tiempo, primero 2016-2021, y por encontrar solo cuatro estudios, se amplió este límite hasta el año 2000.

Además como criterios de selección de los artículos para la búsqueda se definieron los siguientes:

1. Que abordara el tema del re-reclutamiento de pacientes para un ensayo clínico, sin importar la fase del desarrollo en que se encontrara el producto de investigación.
2. Que por la información brindada en el artículo, se pudiera clasificar el estudio como un ensayo clínico.
3. Que fueran en idioma inglés y español.

Las fuentes de información utilizadas fueron Pubmed, The Cochrane Library (Cochrane Controlled Trials Registry), Scielo, Medline, AMED y CISCOP. El motor de búsqueda fue el Google Scholar.

La calidad, fiabilidad y validez metodológica de los artículos revisados se evaluó a través de la lectura crítica.

## **Resultados y discusión**

La búsqueda bibliográfica realizada aportó 22 artículos, lo que expresa la poca aplicación de este diseño o lo novedoso del mismo, a pesar de su innegable utilidad, en indicaciones médicas específicas. Los descriptores que más estudios aportaron fueron re-randomization y re-recruitment. De estos artículos sólo se utilizaron 19 para la referencia bibliográfica. Hay uno que solo implica al producto ColilenIBS.

La regla habitual para los ensayos clínicos aleatorizados, es que los pacientes sean asignados al tratamiento al azar en una ocasión; aunque precisen tratamientos por recurrencias de episodios una vez que terminan el período de tratamiento planificado en el ensayo en que participan. Estos sujetos de investigación generalmente, no son elegibles para volver a reclutarse en el ensayo por segunda vez.

Sin embargo, permitir que cada paciente sea re-aleatorizado más de una vez en el propio ensayo clínico en que participa, si cumple condiciones pre establecidas para ese tipo de diseño, podría aumentar la tasa de reclutamiento. Esto se denomina reasignación al azar o re-aleatorización<sup>5, 8-10</sup> y se ha utilizado en ensayos de fertilidad, donde las pacientes se someten a múltiples ciclos de tratamiento antes de quedar embarazadas<sup>9</sup>, neutropenia febril<sup>8, 11</sup>, síndrome del intestino irritable<sup>12</sup> y vacunas contra la influenza<sup>13</sup>.

### **Elementos que sustentan la re-aleatorización.**

1. Diferentes autores<sup>5, 8, 9, 11,12</sup> y fundamentalmente Mhaskar y col<sup>14</sup> en una revisión sistemática, Chochrane, han demostrado que los ensayos de re-aleatorización pueden proporcionar estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento y aumentar el reclutamiento de pacientes.

2. En la revisión sistemática de Mhaskar<sup>14</sup>, se encontró que los ensayos de re-aleatorización en la neutropenia febril aumentaron el reclutamiento de pacientes al tiempo que proporcionaron estimaciones similares del efecto del tratamiento a los diseños de grupos paralelos, con pérdidas mínimas durante el seguimiento o incumplimientos.

3. La reasignación al azar parece ofrecer una alternativa segura y eficiente a los ensayos de grupos paralelos<sup>9</sup>.

Estos tres elementos aportados por los diferentes autores citados sustentan que este tipo de diseño favorece el cumplimiento de la N de un ensayo clínico.

## **Condiciones que se deben cumplir para la realización de este tipo de diseños<sup>9</sup>,**

10, 11, 2, 13, 14,15

Los pacientes que pueden resultar elegibles (independientemente de los criterios de selección del propio ensayo) para este tipo de diseño de ensayo clínico son aquellos que:

1. Tengan una condición médica que evolucione por períodos de agudización, y que, en cada período necesite tratamiento médico como pueden ser el asma bronquial, la migraña, los trastornos funcionales digestivos, y la neutropenia febril; o aquella condición que necesite varios momentos de tratamiento para lograr el objetivo terapéutico como puede ser la fertilización <sup>8,11-13</sup>.
2. La duración del tratamiento y la extensión del seguimiento de cada episodio tratado, tiene que ser menor, que el tiempo total planificado para la ejecución del estudio, de manera que los nuevos períodos de re-aleatorización, quepan en ese tiempo.
3. El paciente elegible para este diseño es aquel que haya cumplido totalmente con el tiempo de tratamiento planificado en el ensayo donde esta enrolado, de manera que no haya sobre posición de los tratamientos dado que los mismos datos podrían contribuir a dos observaciones separadas.
4. La re-aleatorización del mismo paciente tiene que ser de manera independiente. Esta no puede estar subordinada al grupo al que estuvo asignado en el tratamiento ya concluido. Se aleatoriza, episodio o evento, no paciente.
5. El efecto del tratamiento debe ser constante en todos los períodos de asignación al azar.

El cumplimiento de las condiciones 3, 4 y 5, proporciona estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento y tasas de error de tipo I correctas<sup>14</sup>.

Este proceso puede ser repetido hasta que se cumpla la N planificada, siempre y cuando el paciente para cada aleatorización cumpla con los criterios de selección establecidos para el ensayo<sup>9</sup> y tenga episodios de recurrencia de la enfermedad durante el tiempo planificado para el ensayo. En la revisión sistemática llevada a cabo por Kahan y col<sup>8</sup> para un diseño de re-aleatorización en la neutropenia febril,

encontraron en los cinco ensayos clínicos donde se aplicó la re-aleatorización, una mediana de un 25% (rango de 16-66%) mayor de episodios, que en los 14 estudios clínicos analizados con diseños paralelos.

### **Enfoques analíticos a tener en cuenta para este tipo de diseño.**

Las propiedades asintóticas para diferentes enfoques analíticos<sup>9</sup> en este tipo de diseño son:

1. Análisis no ajustado (ignorando los efectos del paciente)
  - 1) Estimación imparcial del efecto del tratamiento;
  - 2) Tasa de error de tipo I correcta;
  - 3) Potencia equivalente a una prueba de grupo paralelo con el mismo número de observaciones en determinadas condiciones
2. Análisis ajustado (teniendo en cuenta los efectos del paciente)
  - 1) Estimación imparcial del efecto del tratamiento (requiere un ajuste por el número de asignaciones anteriores tanto a la intervención como al control respectivamente, cuando los efectos del tratamiento se transfieren a períodos de asignación al azar);
  - 2) Corrige las tasas de error de tipo I;
  - 3) Mayor poder en comparación con una prueba de grupo paralelo con el mismo número de observaciones en la mayoría de los escenarios.

Con este tipo de diseño en lugar de apuntar a reclutar un número específico de pacientes, la meta será reclutar a un número específico de observaciones. Por ejemplo, de una muestra requerida de tamaño 200; en lugar de reclutar a 200 pacientes, se re-aleatorizan episodios u observaciones hasta 200. Esto permite el reclutamiento de menos pacientes en general. Verbigracia, se aleatorizan a 100 pacientes una vez y 50 pacientes dos veces (200 observaciones de 150 pacientes), o aleatorizan a 50 pacientes una vez y a 50 pacientes 3 veces (200 observaciones de 100 pacientes)<sup>5,9</sup>.

Es importante destacar que el diseño de re-aleatorización no requiere definir el número de veces en las que cada paciente se incluye, ni es necesario especificarlas

con antelación; ya que ello depende de las necesidades específicas de cada paciente de manera individual, por lo que cada paciente puede re-incluirse varias veces en el ensayo hasta que se cumpla con la N del mismo<sup>9</sup>.

Esta flexibilidad permite que el diseño de re-aleatorización pueda ser utilizado en una amplia variedad de entornos, incluyendo escenarios donde el número de tratamiento/ episodios para cada paciente no se conozca de antemano<sup>9</sup>.

### **Aplicación de este diseño al ensayo clínico del ColilenIBS- SII desarrollado en el Cencec de Cuba.**

Después de un análisis pormenorizado de la bibliografía recuperada por el equipo del ensayo clínico, se llegó a la conclusión que el ensayo clínico que actualmente se desarrolla en el Cencec, ColilenIBS-SII, cumple las cinco condiciones que se especificaron con anterioridad para que un ensayo se pueda realizar con un diseño de re-aleatorización. Estas son:

1. El SII es una enfermedad que evoluciona por episodios de agudización y en cada uno de estos períodos necesita de tratamiento médico.
2. La duración del tratamiento y la extensión del seguimiento de cada episodio tratado, es menor, que el tiempo total planificado para la ejecución del estudio. Duración del tratamiento 4 meses, duración del ensayo clínico entre 18 y 24 meses.
3. Los pacientes enrolados en este ensayo pueden cumplir totalmente con el tiempo de tratamiento planificado en el ensayo y su seguimiento, como se expresó en el punto anterior. Los pacientes solo se re-aleatorizarán cuando hayan completado el periodo de tratamiento y seguimiento de la aleatorización anterior; esto evita que no exista solapamiento entre los datos de una y otra aleatorización <sup>16, 17,18</sup>. Por tanto, los sujetos de estudio, pueden ser incluidos hasta tres veces, sin que se corra el riesgo de sobre posición de tratamientos y que los datos puedan contribuir erróneamente a varias observaciones separadas cuando no lo sean.

4. En este ensayo la re-aleatorización del mismo paciente puede ser de manera independiente. No tiene que estar subordinada al grupo al que estuvo asignado en el tratamiento ya concluido. Se aleatoriza, episodio o evento, no paciente.
5. El efecto del tratamiento del ColilenIBS en el SII es constante en todos los períodos de asignación al azar, según se justifica por su mecanismo de acción demostrado en los estudios realizados y que constan en el expediente de solicitud de ensayo clínico, entregado a la autoridad reguladora del medicamento cubana, Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed) <sup>19</sup>. Teniendo en cuenta esto, el paciente recibirá el mismo beneficio en cada intervención cada vez que sea aleatorizado.

Independientemente de la coincidencia de criterios de todos los evaluadores (equipo del ensayo más dos evaluadores externos) sobre la aplicabilidad de este diseño en el ensayo en curso ColilenIBS-SII que conduce el Cencec, se llama la atención, que lo reportado en la bibliografía, es que el diseño analizado se ha aplicado en los ensayos mencionados, desde un inicio, o sea, desde la etapa de planificación. Sin embargo, la propuesta actual, es en un ensayo en curso. Este elemento que pudiera ser una debilidad para esta propuesta, será analizado en el período de evaluación de los resultados, lo que permitirá confirmar o no su uso ante problemáticas de baja inclusión, en ensayos donde por su puesto se cumplan los criterios de aplicación de este diseño.

### **Consideraciones estadísticas que se tuvieron en cuenta en este diseño para el ensayo ColilenIBS-SII.**

Es razonable asumir un efecto de tratamiento constante en cada período evaluado como ya se explicó con anterioridad y además, no hay evidencias para suponer que el efecto podría variar con el tiempo. Por otro lado, según se expresan en los estudios de farmacocinética de este producto y que constan en su expediente regulatorio<sup>19</sup>, la máxima permanencia del ColilenIBS en el organismo (Colon) es de

45 horas aproximadamente. Por ello, para evitar cualquier efecto de arrastre del efecto del ColilenIBS entre una re-aleatorización y otra, se asume que el ColilenIBS y su efecto, debe haberse eliminado completamente del organismo después de un período de 12 semanas de finalizar tratamiento. Por tanto, un mismo sujeto con un nuevo episodio de su enfermedad puede ser asignado nuevamente si cumple los criterios del estudio.

Aún si el efecto de ColilenIBS variara en el tiempo (sea más o menos efectivo debido a repetidas administraciones en episodios sucesivos), es más relevante evaluarlo, pues refleja mejor la práctica clínica. Esto se tendrá en cuenta en el análisis, para lo cual se utilizará un modelo que permita estimar adecuadamente el efecto considerando los períodos o ciclos repetidos en un mismo sujeto. Específicamente, se analizaría el efecto de la posible correlación dentro de los pacientes, ajustando un modelo para los factores período de asignación (ciclo en el modelo longitudinal) y el número de asignaciones previas (efecto de arrastre en el modelo longitudinal).

Durante el análisis de los datos se tendrá en cuenta la correlación entre las observaciones del mismo paciente, lo que proporcionará estimaciones asintóticamente insesgadas del efecto del tratamiento y tasas de error tipo I corregidas, sin afectación de la potencia. Este diseño normalmente tiene mayor potencia que un ensayo de grupo paralelo con un número equivalente de observaciones, si se consideran, las características que hacen posible la aplicación de este diseño y en el análisis, las posibles correlaciones.<sup>9</sup>

Finalmente, esta modificación del ensayo clínico, fue presentada a la autoridad reguladora cubana, Cecmed, la cual emitió el dictamen oficial de aprobación con fecha 27 de septiembre de 2021.

Se espera que con la aplicación de esa modificación se incremente la velocidad de reclutamiento, disminuya la pérdida de pacientes y los incumplimientos de tratamiento.

Este tipo de diseño parece ser seguro y alternativa eficiente a los diseños de grupos paralelos en este entorno.

### **Conclusiones**

Se Identificó en la literatura revisada el uso del diseño de re-aleatorización de pacientes en ensayos clínicos

El diseño de re-aleatorización es totalmente aplicable al ensayo clínico ColilenIBS-SII, que desarrolla el Cencec, sin que exista sesgo en estimación del efecto del tratamiento y garantizando tasas de error tipo I y potencia correctas.

### **Referencias bibliográficas**

1. Tudur Smith C, Hickey H, Clarke M, Blazeby J, Williamson P. The trials methodological research agenda: results from a priority setting exercise. *Trials*. (2014);15(1):32. 2.
2. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies *Trials*. (2006); 7:9. 3.
3. Sully BG, Julious SA, Nicholl J. A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. (2013); 14:166.
4. Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T, MacKinnon N. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: An empirical analysis of recently closed trials. *Clin Trials*. (2014); 12:77–83.
5. Molina Arias M. Re aleatorización: en busca del tamaño muestral. *Rev Pediatr Aten Primaria*. (2016); 19:01-04. ISSN: 1139-7632
6. 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.

7. 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.
8. Kahan B C, Morris TP, Harris E, Pearse R, Hooper R, Eldridge S. Re-randomization increased recruitment and provided similar treatment estimates as parallel designs in trials of febrile neutropenia . *Journal of Clinical Epidemiology* 97 (2018) 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.02.002>
9. Kahan B C, Forbes A B, Doré C J, Morris T P. A re-randomisation design for clinical trials. *BMC Medical Research Methodology* (2015) 15:96 DOI 10.1186/s12874-015-0082-2
10. Mills EJ, Kelly S, Wu P, Guyatt GH. Epidemiology and reporting of randomized trials employing re-randomization of patient groups: a systematic survey. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28(3):268–75.
11. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (2003); 3:CD003039.
12. Tack J, Muller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut*. 2005; 54(12):1707–13. 10.
13. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014; 371(7):635–45.
14. Mhaskar R. Clark OA. Lyman G, Enge Auer Brotel T, Morganti Palatini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (2014); 10:CD003039.
15. Brennan C. Kahan Using re-randomization to increase the recruitment rate in clinical trials – an assessment of three clinical áreas. *Trials* (2016) 17:595 DOI 10.1186/s13063-016-1736-z

16. Kempainen et al. Randomised, double-blind, placebo controlled multi-centre study to assess the efficacy, tolerability and safety of Enterosgel® in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea (IBS-D) in adults. *Trials* (2020) 21:122.
17. Molina Arias M. Re-aleatorización: en busca del tamaño muestral. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016. ISSN: 1139-7632.
18. Kahan BC, Morris TP. Assessing potential sources of clustering in individually randomized trials. *BMC Med Res Methodol*. 2013; 13:58.
19. Expediente técnico ColilenIBS. FT-DM2015007 SECCIÓN XI, Rev. 2. Febrero 2017.