

GESTIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La gestión de datos abarca los procesos desde la obtención de los datos, su almacenamiento, la transformación de los datos crudos a datos analizables en bases de datos, que pasan por una serie de validaciones y cambios de formato. Estos procesos deben realizarse siguiendo procedimientos operativos estándar, lo que significa que todo debe quedar debidamente documentado y archivado. Implica cuidar el ciclo completo de vida de los datos. En general en esta etapa los profesionales a cargo son Bioestadísticos y Bioinformáticos.

Los datos de un ensayo clínico se ingresan y almacenan en un sistema informático de gestión de datos (CTMS), donde se les prepara para ser exportados a un paquete estadístico, para el análisis respectivo. El registro inicial de datos puede ser manuscrito en papel (CRF-papel) o en una computadora instalada en el sitio de investigación (e-CRF). Sin embargo, los datos pueden venir de otras fuentes, tales como los resultados de un equipo de laboratorio, un sistema central de laboratorio o un dispositivo portátil alimentado periódicamente por los participantes en el estudio. Algunos CTMS sofisticados pueden recibir directamente estos datos, otros no, en cuyo caso hay que definir quién y cómo se transferirán los datos al CTMS.

Cuando el registro de datos se hace a través de un CRF-papel, es necesario crear el CTMS que albergará los datos obtenidos durante la investigación. Cuando el registro de datos se hace a través de un e-CRF, el módulo de ingreso de datos del CTMS se define “por defecto”, esto es, al mismo tiempo que se diseñan los e-CRF. Por ejemplo, cuando elegimos la forma y el lugar donde ubicaremos un campo en el CRF-papel, lo decidimos en gran medida por consideraciones clínicas. Al hacer lo mismo con un e-CRF, especificamos al mismo tiempo que el campo será numérico, cuál será el rango de sus valores posibles, cuantas decimales deberá recibir, etc. De cierta manera, el diseño del CRF-papel está más enfocado al usuario que registrará los datos en el sitio de investigación, mientras que el diseñador del CTMS tiene que traducir lo que se definió en el CRF a una versión electrónica que cumpla con los requisitos para que los datos sean consistentes y analizables.

Tipos de Datos

Los tipos de datos son típicamente: numérico, fecha y texto. El tipo de dato de un campo le indica al CTMS qué tipo de respuesta se espera obtener al manipularlos. Por ejemplo, los datos ‘numéricos’ se pueden multiplicar, los datos ‘texto’, no. Los datos ‘fecha’ pueden ser restados (la más reciente menos la más antigua, para obtener el lapso de tiempo transcurrido), pero sumarlos no funciona como se esperaba.

Las dificultades frecuentemente encontradas con los diferentes tipos de datos son:

Datos numéricos: encontrar ‘texto’ en campos numéricos. Esto ocurre mucho en el ambiente clínico y crea una tensión entre la necesidad de registrar *exactamente* lo que está en un documento fuente o CRF-papel y la necesidad de recoger información que sea analizable. Ejemplo: un laboratorio informa “trazas” de un elemento, entrega un valor ‘<5’ o un rango ‘10-15’. Si la aplicación utilizada no acepta estos valores, el personal de *data management* (DM) debe escoger una opción aceptable para almacenar el dato.

La definición de los rangos para realizar los chequeos de posibles errores de digitación, es siempre difícil. Hay que considerar que cada dato fuera del rango definido, gatillará una solicitud de clarificación (*query*, en inglés, que significa “duda” o “pregunta”) con la carga de trabajo asociada.

Otra situación es el uso de números como identificadores, tales como, ID del participante, ID del centro. Definirlos como ‘texto’ es una mejor opción.

Datos tipo fecha: la cantidad de problemas posibles es amplia. Los más frecuentes son los errores de digitación, que se identifican con los chequeos automáticos programados. Por ejemplo: cuando se restan las fechas y aparecen resultados imposibles: la persona parece que ingresó al hospital antes de nacer o tiene una edad negativa porque un año fue mal ingresado al CRF.

Surgen problemas cuando se ingresan fechas incompletas. Las soluciones (mencionadas en el capítulo Diseño del CRF) son diversas (algunas fáciles de implementar en el papel) y ninguna simple para el diseñador del CTMS. En todo caso, hay que preverlo pues es un problema frecuente y no considerarlo puede significar perder o invalidar informaciones importantes.

Datos tipo texto: los campos definidos como ‘texto’ son muy flexibles ya que casi no hay límites en los contenidos que puede recoger. Los problemas vienen con frecuencia de su longitud. En general, los programas de generación de ‘*queries*’ y análisis tienen limitaciones respecto a la longitud de los campos. Cambiar la longitud de un campo cuando ya se inició el ingreso de datos es una tarea que requiere tiempo y recursos.

Codificación de los Datos

A partir de los campos definidos en el CRF hay que crear primero un Cuaderno de Códigos (*Codebook*) de Datos y un Mapa de Datos. El Cuaderno de Códigos define cada elemento mediante un nombre abreviado (que es cómo se almacena), una etiqueta (que es cómo se muestra en los informes), el tipo de dato y el rango dentro del cual los valores son aceptables. El Mapa identifica la ubicación del dato, su origen.

A continuación, damos un ejemplo de un **Cuaderno de Códigos y Mapa de Datos**.

NOMBRE ABREVIADO	TIPO DE DATO	RANGO	ORIGEN
CIUDAD_SITIO	Texto	No Aplica	Ficha médica
INICIALES_PAC	Texto	No Aplica	Ficha Médica
FECHA_NAC	Fecha	1945-2000	Ficha Médica
FECHA_CONSENT	Fecha	2009-2010	Formulario de Consentimiento
SCAN_BA	Imagen	No Aplica	Ficha Médica
CANCER	Numérico	0 a 2	Informe RX
MANZANAS	Numérico	1 a 5	Diario paciente
FECHA_DEFUN	Fecha	2001-2015	Registro Civil

Con el Cuaderno de Códigos y Mapa de Datos, el Diseñador crea una aplicación CTMS personalizada para recibir los datos del ensayo clínico. El CTMS está compuesto de la base de datos propiamente tal y de las

funcionalidades asociadas al ingreso, chequeo y reporte de los datos. Respecto a estas funcionalidades, se puede resaltar que:

- Las relativas al **ingreso de los datos**, permiten que cada persona que ingresa o modifica datos sea identificada y quede documentada la acción que ejecutó, cuándo la ejecutó y las razones que hubo para modificar los datos, cuando aplique. Para ello, a las personas autorizadas para acceder al CTMS se les asigna un nombre de usuario y una contraseña, además de la lista de acciones que están autorizadas a ejecutar (sólo lectura, editar, rubricar).
- Las relativas al **chequeo de los datos**, consisten en verificaciones automáticas que se programan para que el sistema advierta, en tiempo real, quién está ingresando los datos, cuándo hay errores de inconsistencia, valores fuera de los rangos permitidos, campos que no se han llenado en circunstancia que es obligatorio, etc.
- Las relativas al **reporte de los datos**, se refieren a los diferentes informes que se pueden programar para ser ejecutados periódicamente o a solicitud del personal autorizado. Estos informes pueden ser de varios tipos: puede ser un resumen gráfico del progreso del reclutamiento versus la curva esperada; puede ser el número de “*queries*” por sitio, por monitor u otro; puede ser el número de datos faltantes por hoja o por sitio u otro, puede ser el número de eventos adversos, el *stock* de las farmacias, etc.

Seguimiento del flujo de los CRF

El siguiente es un ejemplo de un informe generado por el CTMS del flujo de los CRF-papel en un subgrupo de 5 pacientes de un estudio clínico simulado, donde los datos de cada paciente son capturados en CRF numerados de 1-12, más 2 CRF dedicados a capturar los Eventos Adversos.

Ejemplo de flujo de CRF-papel

Las celdas en azul indican CRF ingresado y completo; en verde CRF con datos faltantes; en rojo CRF con ‘queries’ en espera de clarificación; en café CRF recibido, pero no ingresado, en blanco: no vigente a la fecha.														
001	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA 1	EA 2
002	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA 1	EA 2
003	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA 1	EA 2
004	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA 1	EA 2
005	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA 1	EA 2

El CTMS, antes de entrar en fase de producción, debe también ser validado, como se hizo con el CRF-papel, ingresando datos ficticios concebidos para poner a prueba el sistema. Se verifica así que las autorizaciones de cada perfil de usuario funcionan, que los chequeos automáticos se realizan correctamente, que los informes se generan sin problemas, etc.

“Queries” como indicador de calidad

El número de “queries” por hoja de CRF es un buen indicador de calidad de los datos de un ensayo clínico.

Khatawkar *et al*¹, estudiaron este indicador para ver cómo se comporta en función del tipo de ensayo clínico (fases I, II, III, IV), del país, del área terapéutica y del tipo de información registrada (laboratorio, evaluación clínica, medicación concomitante, evento adverso, etc.). Para ello ingresaron manualmente (con doble digitación) los datos de 19 estudios que utilizaron CRF-papel. Estos datos provenían de 352 sitios de investigación de 12 países y representaron un total de 5.610 pacientes. El ingreso de estos datos generó 33.177 “queries” para un total de 108.599 hojas de CRF, esto es: 31 “queries” /100 hojas de CRF. La mitad de los “queries” requerían confirmar una información imprecisa (ejemplo: “¿es un 0 o un 6?”), el 28% solicitaban una clarificación (ejemplo: “el paciente ¿interrumpió el tratamiento experimental antes o después del inicio del Evento Adverso#4?”), 22% eran datos faltantes sin justificación clara (ejemplo: “el ECG previsto para la Visita 4, del paciente XXXX, ¿no se efectuó, o no está disponible, o hay otra razón? Justificar:___”). Este artículo muestra, sin sorpresa, que los ensayos clínicos más complejos generan tasas más elevadas de “queries”: los de fase I generaron 150 /100 hojas de CRF, esto es más que los de fase II (que generaron 40/100 hojas de CRF) y estos más que los de fase III (16/100 hojas de CRF).

Del total de “queries”, 23% provenían de los CRF que registran los resultados de laboratorio, 17% del CRF sobre el examen físico del paciente, 14% de los CRF relativos al seguimiento de los pacientes, 12% de los CRF que registran datos sobre los medicamentos concomitantes, etc.

Los resultados de estos autores pueden servir para establecer estándares de desempeño y comparación para quienes se inician en el área de DM en ensayos clínicos.

Diccionarios Médicos y Farmacéuticos

Existen datos que son registrados en texto libre porque las alternativas son numerosas y representan un desafío para el personal de DM. Entre ellos están: por un lado, los términos médicos usados para registrar los Eventos Adversos y los Antecedentes Médicos y, por otro lado, los nombres de las presentaciones farmacéuticas usadas para registrar los Medicamentos Concomitantes. Estos datos necesitan ser agrupados en categorías que permitan su revisión, manipulación y análisis.

El proceso de clasificación de los datos reportados mediante el uso de una lista de posibilidades se denomina “codificación” y la larga lista de términos estandarizados en estas áreas se denomina “diccionario” o “thesaurus”. Existen programas que realizan automáticamente esta codificación: se denominan “autocodificadores”.

Los diccionarios más usados son:

- **COSTART** (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reactions Terms*): Sistema de codificación de RAM desarrollado hasta 1999 por la FDA. Reemplazado luego por MedDRA.
- **WHO-ART** (*Adverse Reaction Terms*): Diccionario de Terminología Médica concebido para codificar RAM, desarrollado en 1968 por el Centro Colaborativo de Monitoreo de RAM de la OMS en Uppsala, Suecia.

¹ Khatawkar S, Bhatt A, Shetty R, Dsilva P. Analysis of data query as parameter of quality. *Perspect Clin Res* 2014;5:121-4.

- **ICD-10** (*International Classification of Diseases*): es la herramienta estandarizada de diagnósticos médicos, desarrollada por la OMS para su aplicación en epidemiología, administración sanitaria y aplicaciones clínicas.
- **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*): es el diccionario estandarizado de términos médicos más completo y actualizado. Su uso durante el desarrollo de productos farmacéuticos (pre y post comercialización) es exigido por las autoridades sanitarias de registro de los países miembros de ICH.
- **WHO-DDE** (*Drug Dictionary Enhanced*): clasificación internacional de medicamentos desarrollado por el Centro Colaborativo de Monitoreo de RAM de la OMS en Uppsala, Suecia. Es actualizado varias veces por año.

PROCESO DE CODIFICACIÓN

El diccionario debe ser primero cargado/importado al CTMS. Luego se debe verificar si todas las tablas y registros fueron correctamente importadas. En seguida, se deben correr los 'tests de aceptación del usuario' para cada miembro del equipo de codificadores. Idealmente, la codificación se realiza en datos que ya pasaron las etapas de validación y limpieza.

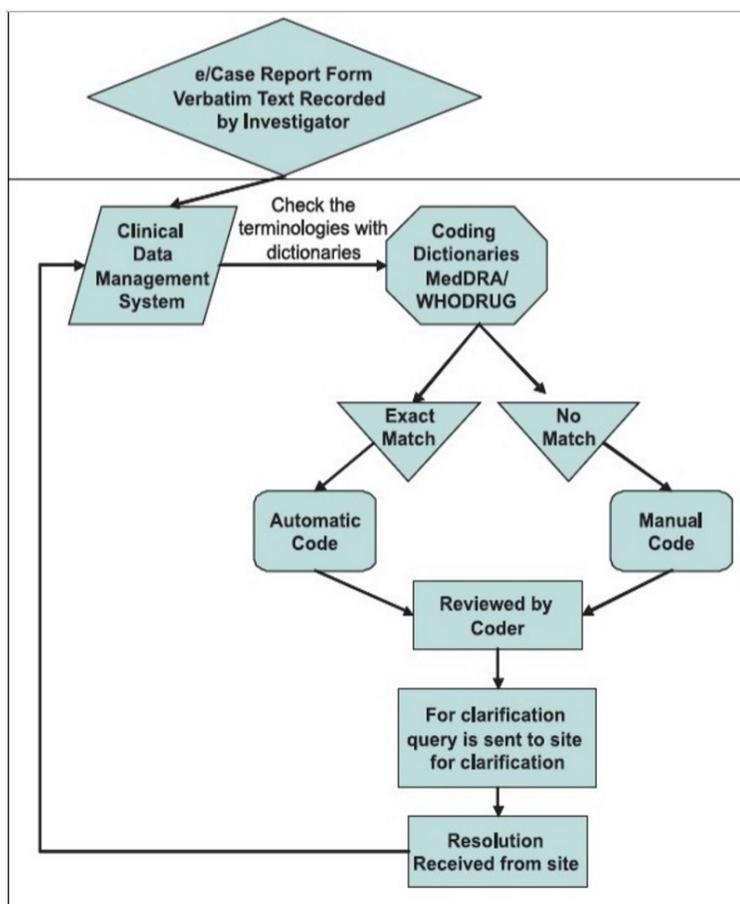
La Figura muestra el proceso en el cual el texto registrado en el CRF pasa por el proceso de autocodificación del diccionario cargado, el cual encuentra la coincidencia perfecta, quedando así el texto codificado, o no la encuentra. Si no la encuentra, la codificación debe hacerla manualmente un codificador con calificación médica. Todos los códigos son revisados, porque puede haber inconsistencias, en cuyo caso el codificador genera un "query" al investigador solicitando más información que permita codificar correctamente el término. La resolución del "query" es retroalimentada al sistema para que la próxima vez que aparezca ese término en el texto, el sistema incluya el término preferido como coincidencia.

MedDRA y WHO-DDE son los diccionarios más ampliamente utilizados en los ensayos clínicos para fines de registro sanitario. Ambos están disponibles a precios que pueden ser disuasivos para algunos bolsillos, es así como pequeñas compañías pueden comenzar usando diccionarios o listas reducidas generadas por ellos mismos, incluyendo los términos más usuales en su área o especialidad de estudio.

MedDRA

Es un diccionario de términos médicos que desarrolló ICH al final de la década 1990. Cada año se publican 2 actualizaciones (una en marzo y otra en septiembre). Cubre productos farmacéuticos, biológicos, vacunas o combinaciones de fármacos, y dispositivos médicos. Hay versiones en diferentes idiomas, entre ellos el español. Cada término de MedDRA tiene asociado un código numérico de 8 dígitos, que es el mismo en todas las traducciones. Las agencias reguladoras tienen acceso gratuito, así como las

Figura: Proceso de Codificación ²



² Babren D. Medical Coding in Clinical Trials. *Perspect Clin Res*. 2010 Jan-Mar;1(1):20-32.

universidades y el personal sanitario. En el sitio web se pueden encontrar la información necesaria sobre MedDRA (www.meddra.org)

WHO-DDE

Es el diccionario más completo sobre productos medicinales. Este diccionario cubre nombres de productos medicinales –propietarios y no propietarios– de más de 135 países. En el diccionario se pueden encontrar los códigos de productos vendidos sin receta (OTC), productos vendidos bajo prescripción médica, productos biotecnológicos, derivados sanguíneos, sustancias diagnósticas y medios de contraste. En el sitio web <http://www.umd-products.com> se puede encontrar información sobre este diccionario y otros desarrollados por el mismo centro.

REDACCIÓN DEL PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El bioestadístico que debe integrar el equipo de investigación es la persona apta para aplicar las pruebas estadísticas elegidas para el ensayo clínico. Sin embargo, es conveniente que el investigador principal y sus colaboradores clínicos estén capacitados para comprender y compartir el juicio sobre el método estadístico aplicado y sus resultados.

La primera parte de este capítulo está dedicada a reproducir las Guías SAMPL³ escritas por Thomas Lang y Douglas Altman, este último un profesor de estadística en Oxford, líder de la iniciativa CONSORT y otras diseñadas para mejorar la calidad de la investigación clínica. En 1994 Altman publicó en el *British Medical Journal* un artículo que tituló “El escándalo de la pobre investigación médica” que comenzaba con una frase provocadora: “Necesitamos menos investigación, mejor investigación e investigación hecha por buenas razones”. Fundamentó esta aseveración mostrando que la mayoría de las investigaciones publicadas en revistas médicas tenía fallas graves, debidas a diseños inapropiados, muestras pequeñas o mal seleccionadas, con análisis incorrecto de sus resultados y planteando conclusiones injustificadas. El artículo concluyó que, para comenzar, se debía abandonar el número de publicaciones como criterio del éxito académico, lo que lamentablemente no ha prosperado en el mundo universitario.

Veinte años más tarde, Richard Smith, en aquel entonces editor del *BMJ*, publicó en *BMJ Blogs* un artículo señalando que la situación no había mejorado, sino más bien empeorado. Y afirmó que lo que él atribuía como un producto de investigadores “*amateurs*”, en realidad tenía raíces más profundas y preocupantes⁴.

Consideramos que probablemente una causa importante de la mala calidad de los ensayos clínicos publicados obedece a una brecha de conocimientos metodológicos y estadísticos, entre el investigador y el estadístico. El primero, frecuentemente deja en las manos del “especialista” la parte “técnica” de los cálculos. El segundo, viendo que nadie le pregunta ni le exige nada, hace lo que cree ser mejor. Las Guías SAMPL son una serie de recomendaciones inspiradas en una larga experiencia analizando errores básicos repetidos en la literatura médica.

³ Lang T, Altman D. Basic Statistical reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or “The SAMPL Guidelines” <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/07/SAMPL-Guidelines-6-27-13.pdf>

⁴ Richard Smith – Research is still a scandal. <http://blogs.bmj.com/bmj/2014/01/31/richard-smith-medical-research-still-a-scandal/>

GUÍAS SAMPL

Lo que sigue es una traducción no autorizada y resumida de las guías SAMPL. Considerando que varias recomendaciones se repiten, se omitieron las guías para análisis de asociación, correlación y de varianza. El texto original, en inglés, está disponible en libre acceso en el link indicado al pie de la página.

Principios Básicos

El primer principio proviene del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) y dice:

“Describa los métodos estadísticos con suficiente detalle, de manera tal que permita a un lector experimentado y con acceso a los datos originales, verificar los resultados informados. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos, y preséntelos mediante indicadores apropiados de la medida del error o incertidumbre (tales como intervalos de confianza). Evite apoyarse solo en test estadísticos de hipótesis, tales como los ‘valores de *P*’, pues estos no entregan información esencial sobre el tamaño del efecto. Las referencias al diseño del estudio y a los métodos estadísticos deben ser de trabajos estándares (con las páginas correspondientes). Defina los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos. Especifique el paquete estadístico usado.”

El segundo principio establece que se debe proveer suficientes detalles de manera tal que los resultados puedan ser incorporados en otros análisis. En general, este principio requiere informar las estadísticas descriptivas a partir de las cuales se derivaron otras estadísticas, tales como los numeradores y denominadores de porcentajes, especialmente los de razones de riesgo, *odds* y *hazards*. De igual forma, los ‘valores de *P*’ no son suficiente información para realizar un re-análisis. Se necesitan, en su lugar, estadísticas descriptivas de la variable que está siendo comparada, incluyendo los tamaños de los grupos comparados, la estimación (o “tamaño del efecto”) asociado a ese ‘valor de *P*’ y una medida de precisión de la estimación, habitualmente un intervalo de confianza de 95%.

Principios Generales para Informar los Métodos Estadísticos utilizados

Análisis Preliminar

Identifique todos los procedimientos estadísticos usados para modificar los datos crudos antes del análisis. Por ejemplo, transformaciones matemáticas de variables continuas para traer la variable a una distribución más cercana a la normal, creación de razones u otras variables derivadas; colapso de datos continuos en datos categóricos o en combinaciones de categorías.

Análisis Primario

- Describa el propósito del análisis.
- Identifique las variables usadas en el análisis y resuma cada una con estadísticas descriptivas.
- Cuando sea posible, identifique la mínima diferencia considerada clínicamente importante.
- Describa completamente los métodos principales usados para analizar los principales objetivos.
- Deje claro cuál método se usó para cada análisis, en lugar de enlistar en un lugar todos los métodos usados.

- Diga si los tests eran de una o dos colas y justifique el uso de los tests de una cola.
- Informe el nivel del riesgo 'alfa' (ej: 0,05) que define la significación estadística.
- Verifique que los datos se conforman a los supuestos del test usado para analizarlos. En particular, especifique que 1) los datos desviados de la normal fueron analizados con test no paramétricos, 2) los datos pareados fueron analizados con test pareados, 3) la relación subyacente, analizada mediante una regresión lineal, era lineal.
- Indique si, y cómo, se hicieron concesiones o ajustes al realizar múltiples comparaciones (esto es, al testear múltiples hipótesis en los mismos datos).
- Indique cómo se trataron los datos atípicos o extremos (*outliers*). Nombre el paquete estadístico utilizado para analizar los datos.

Análisis Suplementarios

- Describa los métodos usados en los análisis auxiliares, tales como los análisis de sensibilidad, de imputación de datos faltantes o prueba de los supuestos subyacentes al método de análisis. Identifique los análisis *post-hoc*, incluyendo los análisis de subgrupos no planificados, como exploratorios.

Principios Generales para Informar los Resultados Estadísticos

Informe de números y estadísticas descriptivas

- Informe datos numéricos – especialmente las mediciones – con un grado de precisión apropiado. Para facilitar la comprensión y simplificar, redondéelos razonablemente. Por ejemplo, la media de la edad puede normalmente redondearse al año más próximo, sin comprometer el análisis estadístico ni el clínico. Si la mínima diferencia significativa en una escala es de 5 puntos, los puntajes pueden informarse como números enteros: no se necesitan decimales.
- Informe el tamaño de la muestra completa y los tamaños de los grupos para cada análisis
- Informe los numeradores y denominadores de todos los porcentajes.
- Resuma los datos que tienen una distribución aproximadamente normal con promedio y desviación estándar (DE). Use la forma: promedio (DE), no use promedio \pm DE.
- Resuma los datos que no siguen una distribución normal con medianas y rangos inter-percentiles, rangos o ambos. Informe los límites superior e inferior de los rangos inter-percentiles y los valores mínimo y máximo de los rangos, no solo la longitud del rango.
- NO USE el error estándar de la media (EE) para indicar la variabilidad de los datos. Use, en cambio, desviación estándar, rangos inter-percentiles o rangos.
- Presente los datos en tablas o gráficos. Las tablas presentan valores exactos y los gráficos ofrecen una evaluación general de los datos.

Informe de riesgos, tasas y razones

- Identifique el tipo de tasa (tasa de incidencia; tasa de sobrevida), razón (*odds ratio*, *hazard ratio*) o riesgo (riesgo absoluto, riesgo relativo o diferencia de riesgos) que se informan.
- Identifique el período de tiempo sobre el que se aplica cada tasa.
- Identifique la unidad de población (esto es, la unidad multiplicadora; ejemplo: x 100, x 10.000).
Considere informar una medida de precisión (intervalo de confianza) de los riesgos, tasas y razones.

Informe de test de hipótesis

- Declare la hipótesis que se está probando.
- Identifique las variables del análisis y resuma los datos para cada variable con las estadísticas descriptivas apropiadas.
- Si es posible, identifique la mínima diferencia considerada clínicamente importante.
- En estudios de equivalencia o no-inferioridad, informe la máxima diferencia entre los grupos que será aún aceptada como indicador de equivalencia biológica (el margen de equivalencia).
- Identifique el nombre del test usado en el análisis. Informe si el test fue de una o dos colas y si las muestras eran pareadas o independientes.
- Confirme que los datos cumplían los supuestos del test.
- Informe el nivel del riesgo alfa (ejemplo: 0,05) que define la significación estadística.
- Al menos para los resultados primarios, tales como diferencias o concordancias entre grupos, sensibilidad diagnóstica y pendientes de líneas de regresión, informe con una medida de precisión, tal como el intervalo de confianza de 95%
- Aun cuando no sea preferible a los intervalos de confianza, si se desea, los 'valores de P ' deben ser informados como igualdades, cuando sea posible y con 1 o 2 decimales (ejemplo: $P = 0,03$ o $0,22$ y no como $P < 0,05$). NO reporte "NS", indique el valor exacto de P . El 'valor de P ' más pequeño que se debe informar es $P < 0,001$, salvo en estudios sobre asociaciones genéticas.
- Informe si se hizo y cómo se realizaron ajustes en el caso de comparaciones estadísticas múltiples
Nombre el paquete estadístico usado para el análisis.

Informe de análisis de regresiones

- Describa el propósito del análisis.
- Identifique las variables usadas y resuma cada una con estadísticas descriptivas.
- Confirme que los supuestos del análisis se cumplieron. Por ejemplo, en el caso de una regresión lineal indicar si el análisis de los residuos confirmó el supuesto de normalidad.
- En caso de juzgarse relevante, informar cómo se manejaron los valores atípicos o extremos
- Informar cómo se trataron los datos faltantes en el análisis.
- Para los análisis de regresiones simples o múltiples, informar la ecuación de regresión.
- Para regresiones múltiples: 1) informe el nivel del riesgo alfa usado en el análisis univariado; 2) informe si las variables fueron evaluadas respecto a: 1) colinealidad y b) interacción; y 3) describa el proceso de selección de variables según el cual se desarrolló el modelo final (ejemplo: *forward-stepwise*; *best subset*).

- Informe los coeficientes de regresión (pesos de beta) de cada variable explicativa y los intervalos de confianza asociados y sus 'valores de P ', de preferencia en una tabla.
- Presente una medida de la 'bondad de ajuste' del modelo a los datos (coeficiente de correlación " ρ " para regresiones simples y coeficiente de determinación " R^2 " para regresiones múltiples).
- Especifique si el modelo fue validado y cómo .
- Para comparaciones primarias analizadas con regresiones lineales simples, considere informar los resultados gráficamente, con una nube de puntos mostrando la línea de regresión y sus límites de confianza. No extienda la línea de regresión (o la interpretación en el análisis) más allá de los valores mínimo y máximo de los datos.
- Nombre el paquete estadístico que utilizó en el análisis.

Informe de análisis de sobrevida (tiempo transcurrido al evento)

- Describa el propósito del análisis.
- Identifique las fechas o eventos que marcan el inicio y el final del período de tiempo analizado.
- Especifique las circunstancias bajo las cuales los datos fueron censurados.
- Especifique los métodos estadísticos usados para estimar la tasa de sobrevida.
- Confirme que los supuestos del análisis de sobrevida se cumplieron.
- Para cada grupo, entregue la probabilidad estimada de sobrevida en los tiempos de seguimiento apropiados, con intervalos de confianza, y los números de participantes expuestos al riesgo de morir para cada tiempo. Con frecuencia es más útil graficar la probabilidad acumulada de no sobrevivir, especialmente cuando los eventos no son comunes.
- Es útil informar las medianas de tiempo de sobrevida con intervalos de confianza, pues permite comparar los resultados con los de otros estudios.
- Considere presentar todos los resultados en un gráfico (ejemplo: gráfico de Kaplan Meier) o tabla.
- Especifique los métodos estadísticos usados para comparar dos o más curvas de sobrevida.
- Cuando compare dos o más curvas de sobrevida con test de hipótesis, informe el 'valor de P ' de la comparación.
- Informe el modelo de regresión usado para evaluar la asociación entre las variables explicativas y la sobrevida o tiempo-al-evento.
- Informe la medida de riesgo (ejemplo: *hazard ratio*) para cada variable explicativa, con intervalo de confianza.

Informe de análisis Bayesianos

- Especifique las probabilidades pre-ensayo ("*priors*").
- Explique cómo fueron seleccionados los *priors*.
- Describa el modelo estadístico usado.
- Describa las técnicas usadas en el análisis.
- Identifique el programa o paquete estadístico usado en el análisis.
- Resuma la distribución posterior con una medida de tendencia central y un intervalo de credibilidad.
- Evalúe la sensibilidad del análisis a diferentes *priors*.

GUIA ICH-E9

Las guías SAMPL son los estándares mínimos que deben cumplir los investigadores para publicar en revistas científicas médicas.

En el área específica de los ensayos clínicos de fase III para fármacos en desarrollo, el documento esencial es la guía ICH-E9 “*Statistical Principles for Clinical Trials*”⁵. Es un documento de 40 páginas, cuya lectura debe considerarse obligatoria. Comienza definiendo el Plan de Desarrollo de un Fármaco, un Ensayo Confirmatorio, un Ensayo Exploratorio, un Desenlace Sucedáneo (*Surrogate Marker*), etc. Los tres primeros capítulos tratan los aspectos metodológicos específicos de los ensayos clínicos; el capítulo cuarto aborda el tamaño de la muestra en función del diseño, la correcta implementación y el monitoreo del ensayo clínico, entre otros. Los Capítulos 5 y 6 abordan el análisis estadístico de los datos de eficacia y seguridad, respectivamente. El Capítulo 7 entrega recomendaciones sobre cómo redactar el informe de los análisis, que será dirigido a las autoridades regulatorias, cuyo formato está minuciosamente estandarizado por ellas mismas y que veremos en una sección posterior de este Manual.

Lo más destacado del Capítulo 5 (y que las guías SAMPL no contemplan) son las recomendaciones siguientes:

- **El Plan de Análisis Estadístico (SAP, por sus siglas en inglés)** durante la redacción del protocolo y que debe aplicarse antes de la apertura del código que mantiene el ciego. Se deben mantener registros de las fechas en que el SAP finalizó y cuando haya sido revisado y actualizado.
- **Definir los distintos Conjuntos de Datos (datasets)** para los diferentes análisis de eficacia. Los principales son dos:
 - **El Conjunto Completo de Datos:** incluye todos los participantes aleatorizados, independientemente de si recibieron el tratamiento asignado o no. Con frecuencia se considera necesario que se haya medido el resultado principal al menos una vez durante el seguimiento. Este conjunto es la base del análisis “en intención de tratar”, considerado el análisis principal en los ensayos clínicos de superioridad.
 - **El Conjunto de Datos Según Protocolo:** incluye todos los participantes aleatorizados que adhirieron adecuadamente al protocolo (recibieron el producto en estudio o su comparador, por ejemplo, en las dosis y por el tiempo indicado). Este conjunto es la base para el llamado análisis de ‘eficacia’ en el sentido más estricto, esto es, del efecto del fármaco en condiciones ideales.
- **Definir cómo tratar los datos faltantes y los valores extremos:** en una situación ideal, donde todos los pacientes aleatorizados cumplieron los criterios de elegibilidad, siguieron al pie de la letra los procedimientos, no hubo pacientes perdidos de vista para el seguimiento y se obtuvo la totalidad de los datos requeridos por el protocolo, no habría necesidad de definir estos conjuntos. Como esto suele no ocurrir, es necesario que el protocolo prevea acciones para minimizar estos desvíos y cuando, a pesar de todo, ellos ocurran, el SAP debe prever cómo se tratarán y cómo se comunicarán en el informe final estos datos faltantes o problemáticos. No hay recetas fáciles para tratar datos faltantes, en todo caso el método escogido para tratarlos deberá estar descrito de antemano en el protocolo. Estos métodos pueden ser actualizados en caso de realizar una revisión intermedia ciega de los datos, siempre y cuando el protocolo del ensayo clínico prevea esta

⁵ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

situación. Es recomendable explorar la robustez de los resultados alcanzados aplicando varios métodos de imputación de datos faltantes; pues, si todos concluyen resultados similares, se puede considerar que los resultados observados son robustos y fiables. Igual cosa se puede hacer con los datos extremos o atípicos.

- **Prever la transformación de ciertos datos.** La decisión de transformar variables claves y consignarlo en el SAP se hace en base a experiencias similares en ensayos previos. Las transformaciones planeadas deben justificarse, en particular en el caso de las variables-clave (resultados). Iguales consideraciones aplican a variables derivadas, como son: el cambio (delta) desde la línea de base, el 'área bajo la curva' de mediciones repetidas, la razón de dos variables diferentes.

El Capítulo 6 de la Guía ICH-E9 es importante, pues entrega recomendaciones que no se encuentran fácilmente en textos académicos sobre investigación clínica, sobre cómo generar y analizar los datos de seguridad y tolerabilidad de un fármaco en desarrollo. Algunas de las recomendaciones son:

- **Incluir siempre la seguridad como un objetivo en los ensayos clínicos.** En los ensayos de fase temprana el objetivo de seguridad tiene un carácter exploratorio y sólo es sensible a expresiones de toxicidad franca. En las fases posteriores es posible evaluar mejor la seguridad y compararla con los tratamientos habituales (aunque raramente tienen poder estadístico suficiente), lo que permite, de manera acumulativa y progresiva, delinear con mayor exactitud el perfil de seguridad del tratamiento experimental.
- **La captura de los datos de seguridad debe obedecer a un patrón coherente.** La manera de recolectar los datos debe ser igual a través de todos los ensayos clínicos previstos por el Plan de Desarrollo del fármaco experimental. Esto facilita la combinación y el meta-análisis de los datos de seguridad disponibles en cualquier momento de su desarrollo.
- **El uso de diccionarios estándares.** Es importante para facilitar el resumen y categorización de los Eventos Adversos y los Medicamentos Concomitantes.
- **Definir el Conjunto de Datos para el análisis de seguridad.** Este incluye todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (experimental o control).
- **El análisis debe basarse en estadísticas descriptivas, intervalos de confianza y gráficos.** El cálculo de 'valores de *P*' puede ser de ayuda en algunos casos (ejemplo: resultados de laboratorio), pero no como una herramienta decisiva.
- **Actualizar periódicamente el Brochure y los Resúmenes Integrados.** Las autoridades regulatorias exigen informes periódicos de seguridad de los fármacos en fase de experimentación.

En resumen, para la redacción del Plan de Análisis Estadístico (SAP) proponemos consultar las guías SAMPL, que son recomendaciones generales, y el documento ICH-E9 que entrega recomendaciones específicas para los ensayos clínicos. Respecto al análisis de seguridad, un requisito para su mejor comprensión es la lectura del documento ICH-E2a (*Clinical Safety Management*). El documento ICH-E3 (*Clinical Study Reports*) será examinado

en la sección 'Publicación' del Manual, sin embargo, vale la pena mencionarlo aquí como una fuente útil de mayores detalles respecto a los que un SAP debe ser capaz de entregar como producto final.

Después de haber redactado el Protocolo del Ensayo Clínico, los CRF diseñados, el SAP por completarse, el paso siguiente es la preparación del código que automatizará el SAP produciéndose así las salidas del paquete estadístico con los resultados previstos en el SAP. Esta es tarea del programador quien, valiéndose de los tres documentos indicados arriba (protocolo, CRF, SAP) y respetando cuidadosamente las exigencias de formato, estructura y contenido de los informes finales exigidos por las agencias reguladoras, preparará el código de análisis de los datos del ensayo clínico. Las salidas del paquete estadístico (Tablas, Gráficos, Listados, modelos, etc.) son los insumos esenciales para la redacción del Informe Final según ICH-E3.