

Software estadístico en los Ensayos Clínicos

Dra. Maytee Robaina García (Especialista de primer grado en Bioestadística.

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Departamento de diseño y análisis.

Email: mrobaina@infomed.sld.cu)

Llc. Rolando Uranga Piña (Licenciado en Matemáticas y Máster en Estadística.

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Email: rolando@cencec.sld.cu)

Resumen

La tecnología se utiliza como apoyo en todas las actividades relacionadas con la estadística durante el desarrollo de un ensayo clínico. No obstante, es en tres de estas fases: cálculo de tamaño de muestra, aleatorización y procesamiento estadístico, donde intervienen sistemas automatizados o software específicos de su campo. A partir de las controversias acerca de cuáles software estadísticos son los más adecuados, se realizó una revisión sobre el tema, con el objetivo de identificar los más utilizados en los ensayos clínicos por la comunidad internacional, así como indagar en la posición de las agencias regulatorias internacionales al respecto. En este trabajo se presentan algunas consideraciones sobre el uso de software estadísticos con énfasis en la actividad del procesamiento de datos a partir de una búsqueda realizada en Internet y de consultas y encuestas a profesionales experimentados en el uso de estas tecnologías, así como a consultores de agencias regulatorias internacionales. Se concluye que las agencias no

establecen el uso de software específicos para esta actividad. Entre los más generales son referidos con frecuencia el SAS, R y SPLUS,

Palabras clave: software estadísticos, ensayos clínicos, agencias regulatorias.

Introducción

Debido a que los ensayos clínicos funcionan como el paradigma de investigación de mayor rigor desde el punto de vista de diseño para el establecimiento del criterio de causalidad, así como por las implicaciones éticas de este tipo de estudio, se hace necesario cumplir ciertos requisitos que aseguren la calidad del proceso. Entre los principios que establece la Buena Práctica Clínica¹ (estándar internacional para la realización y aseguramiento de la calidad de este tipo de investigación) se incluye que “toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación y verificación exactas”. El sustrato principal de la información que resulta de los ensayos clínicos son los datos de los sujetos incluidos en el estudio, los cuales son recogidos, procesados y analizados por un equipo multidisciplinario utilizando muchas veces métodos computacionales o software que constituyen una valiosa herramienta de trabajo. A veces en el contexto del desarrollo del estudio y en el intercambio con investigadores se hace referencia a los software utilizados como garantía de la calidad de los resultados. ¿Es realmente así? ¿Cuál es la posición de las agencias regulatorias con relación al uso de software en los ensayos clínicos?.

Método

Se realizó una revisión documental de artículos acerca del uso de técnicas computacionales en Ensayos Clínicos localizados con el buscador de

Internet Google. También se revisaron textos especializados en metodología de ensayos clínicos. Se pidió la opinión sobre los requerimientos para el uso de software en este tipo de investigación a consultores internacionales de las agencias regulatorias FDA y EMEA, y a 5 investigadores expertos en estadística de ensayos clínicos. Se consideró como criterio de inclusión que fueran especialistas en la actividad de investigación clínica, con más de 10 años de experiencia, profesores de Bioestadística y con grado científico de Doctores en Ciencias. Se encuestó a 2 especialistas nacionales y tres internacionales. La revisión documental y recogida de información se realizó durante el segundo semestre de 2005 y el primer semestre de 2006. Se presentan algunas consideraciones sobre el tema a partir de las referencias obtenidas.

Documentación del proceso estadístico en un Ensayo Clínico y posición de las agencias regulatorias respecto al uso de software estadístico

La calidad y repetitividad del proceso estadístico se logra en primer lugar al especificar los aspectos que se consideran en los momentos del cálculo del tamaño de la muestra, del procesamiento estadístico y de la confección de la lista aleatoria en los estudios controlados. Estos elementos estadísticos deben quedar claramente establecidos en la confección del protocolo y, una vez concluido el estudio, en el reporte final del ensayo.

Múltiples son las referencias donde se establecen pautas sobre el tema. Las guías desarrolladas por expertos ICH, E-3, E-6, E-91^{2 3} (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) relacionan los aspectos que deben quedar plasmados en los acápites de estadística de un ensayo clínico.

En los requerimientos para manuscritos de publicaciones Biomédicas⁴ se describe en sólo unas líneas, de forma sencilla y clara, el objetivo de detallar cada elemento estadístico en este tipo de publicaciones: “los métodos estadísticos se deben describir con suficiente detalle de manera que hagan posible al lector con conocimientos del tema y con acceso a los datos

originales, poder verificar los resultados reportados". Otra referencia de interés es el artículo "Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. Amplifications and Explanations"⁵ donde se especifica y explica en detalle cada uno de los elementos estadísticos que debe contener un estudio clínico. En el 2001 se publicaron las más recientes recomendaciones del grupo CONSORT (Consolidation of the Standards of Reporting Trials). En ellas se declaran los aspectos que se deben especificar para considerar de calidad los reportes realizados a los ensayos clínicos aleatorizados así como se incluye la parte estadística⁶.

En la estadística, los software son utilizados como herramienta para el trabajo por la complejidad de la implementación de la teoría subyacente en estos procesos. La guía ICH E-93 que establece los principios estadísticos para ensayos clínicos, en su acápite 5.8, "Integrity of Data and Computer Software", no propone el uso de alguno en particular sino que especifica que el software utilizado en el análisis estadístico debe ser fiable y la documentación de prueba debe estar disponible. Consultores de la FDA⁷ y la EMEA⁸ reconocen que estas agencias no recomiendan el uso de algún software estadístico en específico. Está implícito entonces que cualquier software validado pudiera utilizarse.

Los programas utilizados para el procesamiento estadístico pueden poseer ventajas comparativas entre sí. Pero estas vienen dadas, más que por los resultados alcanzados, por la facilidad de uso y la presentación de los mismos. En nuestra opinión, el peligro no está en utilizar uno u otro software, sino en no profundizar en los métodos de análisis más adecuados que deben utilizarse en cada contexto o situación problema, de modo que, por la mera razón de la disponibilidad, se emplee determinado programa mientras existen otros que tienen implementadas las técnicas más adecuadas. De otro modo, cualquier software validado y diseñado para realizar estos procesos es indistintamente conveniente.

Los métodos de análisis estadísticos han evolucionado en los últimos años. Específicamente en los Ensayos Clínicos los análisis pueden contemplar métodos tradicionales como la comparación de medias, de proporciones o análisis de supervivencia, pero pudieran también ser necesarios métodos más

sofisticados y rigurosos para el análisis como por ejemplo el análisis multinivel que tiene en cuenta las correlaciones y el modelo de riesgos competitivos en el análisis de supervivencia, entre otros. Estas técnicas estadísticas no están implementadas en todos los software. Por otra parte, puede ser que alguno de ellos no las contenga a todas. Es sobre todo por este hecho que, aunque explícitamente no se establece el uso de un software determinado, sí hay algunos preferidos dentro del contexto de los ensayos clínicos.

Algunos de los software estadísticos más utilizados en el diseño y análisis de los ensayos clínicos

De los software existentes en el mercado, entre los más referidos, utilizados y prestigiosos se encuentran el SAS, el SPLUS, el SPSS, el STATA, y el R, entre otros. Estos son software generales que se usan para resolver múltiples problemas en las investigaciones en salud u otros campos. Existen otros que implementan técnicas de la estadística para temas más específicos, como el WinBUGS para la estimación de modelos Bayesianos y la inferencia mediante éstos. Algunos de estos programas están disponibles en Internet y tienen libre acceso como es el caso de R y WinBUGS.

De los software generales, el SAS es el más utilizado internacionalmente. Se comercializa como el “estándar de facto” para el análisis de datos clínicos y todos los libros de ensayos clínicos que hacen referencia a programas computacionales en el análisis estadístico lo incluyen entre sus referencias. Es un software rápido, puede manejar bases de datos muy grandes y tiene implementado los procedimientos estadísticos más avanzados, como por ejemplo el comando “proc nlmixed”, para ajustar modelos mixtos no lineales. El ajuste de estos modelos es posible en pocos software, hasta el momento en SAS y STATA, este último muy utilizado en Norteamérica y Europa. Otra ventaja del SAS es que contiene diversos módulos, como los de minería de datos, serie de tiempos, econometría, sistemas de información geográficos y, además, SAS/IML (Interactive Matrix Language) que permite programar y ajustar procedimientos para un caso particular. Este es el caso, por ejemplo,

de las macros creadas para la implementación de Weighted Estimating Equations (WGEE) en el tratamiento de los datos incompletos de estudios longitudinales, algo muchas veces necesario en los análisis de ensayos clínicos. Una importante ventaja del trabajo con SAS es la facilidad en el manejo de datos como los de las recodificaciones de variables y el análisis con subgrupos de pacientes, entre otros. Sin embargo, el SAS tiene la desventaja de que surgió hace muchos años y sus facilidades de gráficos se mantienen algo anticuadas.

Otro software muy utilizado, que guarda alguna semejanza con el S-PLUS, es R. Este se encuentra disponible en <http://www.r-project.org>. Es rápido, tiene implementado procedimientos actualizados al igual que el SAS y tiene disponibles una amplia variedad de técnicas estadísticas y de gráficos (modelos lineales y no lineales, pruebas estadísticas, análisis de serie de tiempos, métodos de clasificación y análisis de cluster). Casi todos los nuevos modelos que surgen se implementan inmediatamente en R. Posee facilidades de programación muy modernas y sus gráficos son muy buenos. Tiene la ventaja de que es gratis. R recibe ayuda de la ONU a partir de la idea de que exista un software de punta gratuito para que la mayoría de los interesados lo puedan utilizar. Muchos investigadores, cuando describen nuevos métodos estadísticos, implementan éstos en R y de esta manera logran su difusión en la comunidad de estadísticos.

SAS, R y S-PLUS son software que utilizan la programación de modo que, entre otras, tiene la ventaja de que queda grabado y muy bien especificado todo el proceso estadístico. Esta pudiera ser una razón adicional para que sean ampliamente utilizados y es que, además de tener implementadas gran variedad de técnicas estadísticas, admiten la posibilidad de poseer un registro detallado de todo el manejo estadístico del estudio. Como señalamos al inicio, la documentación precisa de todo el proceso es uno de los parámetros que avalan la confianza en un ensayo clínico e indican su rigor.

Debido al amplio uso del SPSS en nuestro medio no podemos dejar de hacer referencia a él. El SPSS también es un software muy general y de extendido uso en el campo de las ciencias de la salud. El usuario interactúa de manera visual con él mediante íconos y ventanas, aunque es posible también

utilizar la programación mediante la ventana de "syntax". El proceso estadístico puede quedar grabado de esa manera o al habilitar la opción de impresión de los comandos en la salida. De esta manera queda documentado todo el procesamiento realizado a los datos. Sin embargo el SPSS (hasta el momento) no tiene implementadas algunas de las técnicas más avanzadas de análisis estadístico que pudieran ser necesarias para análisis más eficientes y rigurosos en determinados diseños de ensayos clínicos.

En cuanto a la actividad de cálculo de tamaño de muestra y aleatorización, actividades imprescindibles en este tipo de investigación, el apoyo mediante técnicas computacionales igualmente simplifica el trabajo. Son necesarios para este fin software estadísticos rápidos, flexibles y amigables que alivien los cálculos necesarios. Muchos estadísticos que realizan esta labor habitualmente tienen sus propios programas, utilizan tablas publicadas para esto y también software comerciales que en muchos casos son periódicamente actualizados ^{10 9 10}. Al igual que para el procesamiento estadístico, existe diversidad de software para este fin. En ellos generalmente no están contenidas todas las posibilidades de diseño experimental aunque hay algunos que contienen mayor variedad de diseños, como es el caso de Power&Precision, nQuery Advisor —muy recomendado sobre todo en el tema de análisis de sobrevida— y el EAST, que también incluye los diseños secuenciales. Muchos otros programas computacionales para tamaño de muestra están disponibles, algunos libres en Internet, y contienen módulos para cálculos generales y otros para propósitos específicos como es el caso de los diseños secuenciales.

En cuanto a la asignación aleatoria de los tratamientos en ensayos clínicos se pueden utilizar software desarrollados específicamente para este fin o los mismos paquetes estadísticos utilizados para el procesamiento de los datos, en los que se puede implementar la aleatorización mediante programación. No podemos dejar de reiterar que tanto los software para calcular tamaños muestrales como aquellos orientados a la asignación aleatoria solamente son herramientas que facilitan el trabajo.

Conclusiones

- Los software se utilizan como herramientas para el trabajo del estadístico. Lo más importante no es cuál utilizar, sino saber utilizar la técnica estadística más adecuada en cada situación.
- Las agencias reguladoras no especifican algún software estadístico que se deba utilizar para la aceptación de los resultados de un ensayo clínico. Solo es necesario que sean software disponibles y validados.
- Existe diversidad de software estadísticos con diversas posibilidades de análisis, unos más generales que otros. En el campo de los ensayos clínicos la comunidad de estadísticos coinciden en el uso de software generales como el SAS, el R y el SPLUS.
- No siempre están disponibles en un mismo software todas las necesidades de análisis, es posible que se necesiten utilizar varios software en un mismo estudio.
- En el cálculo de tamaño de muestra también hay diversidad de software disponibles y en general uno no contiene todos los posibles diseños experimentales.
- Para realizar la asignación aleatoria a los tratamientos se pueden utilizar diversos software, algunos generales y otros específicos para ese proceso.

Referencias

-
- ¹ International Conference on Harmonisation. *E6(R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline*. Tripartite harmonised ICH guideline 1996. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (Acceso en febrero 2006).
- ² International Conference on Harmonisation. *E3: Structure and Content of Clinical Study Reports*. Tripartite harmonised ICH guideline, 1995. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. (Acceso en febrero 2006).
- ³ International Conference on Harmonisation. *E9: Statistical Principles for Clinical Trials*. Tripartite harmonised ICH guideline, 1998 Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. (Acceso en febrero 2006).
- ⁴ International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Disponible en <http://www.icmje.org/index.html>. (Acceso en febrero 2006).
- ⁵ John C. Bailar III and Frederick Mosteller. *Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. Amplifications and Explanations*. Annals of Internal Medicine, 15 February 1988. 108:266-273. Disponible en: http://www.people.vcu.edu/~albest/Guidance/guidelines_for_statistical_reporting.htm (Acceso en febrero 2006).
- ⁶ Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. *The revised CONSORT statement for reporting randomised trials: explanation and elaboration. Checklist*. Ann Intern Med 2001; 134: 663-694.
- ⁷ Stehlin, Dori. *Getting Information from FDA*. Disponible en: <http://www.fda.gov/fdac/reprints/getinfo.html> (Acceso en febrero 2006).
- ⁸ European Medicines Agency. *Contact & Location (European Experts)*. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu> (Acceso en febrero 2006).
- ⁹ Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester, John Wiley & Sons Ltd., 1983: 499-505.
- ¹⁰ Piantadosi, Steven. *Clinical Trials A Metodologic Perspective*. John Wiley, New York, 1997: 178.