

Uso de R para el análisis de un ensayo clínico por clusters escalano ("Stepped Wedge") cuando se tiene un bajo número de clusters.

Palabras clave: Ensayo clínico por cluster Escalanado, Ajustes por tamaño pequeño de clusters

Resumen

Se ha demostrado que el uso de las ecuaciones de estimación generalizada (GEE) es una alternativa robusta para el análisis de ensayos clínicos por clusters escalonados, especialmente cuando se enfrenta una posible mala especificación en las estructuras de correlación (REF 1). Cuando la cantidad de clusters es baja, es necesario realizar ajustes en las estimaciones del error estándar y utilizar grados de libertad adecuados para mantener la validez de la inferencia. Existen diferentes métodos para realizar estos ajustes (REF 2-3), y todos ellos se pueden implementar en R. Este trabajo tiene como objetivo mostrar el paso a paso en la implementación de estos métodos utilizando R, así como los diferentes resultados que pueden surgir cuando se trabaja con un número tan bajo como 4 clusters. Los datos utilizados en el estudio son simulados, ya que los resultados del estudio para el cual se aplicó la metodología aún no se han publicado

Introducción

El ensayo clínico por clusters escalonado titulado "Implementación de la Guía de Atención del Trabajo de Parto de la OMS para reducir el uso de la cesárea en cuatro hospitales de India" (REF 2) es un estudio que tuvo como objetivo evaluar el efecto de la operacionalización de la estrategia de implementación de la Guía de Atención del Trabajo de Parto de la en la tasa de cesáreas entre las mujeres del Grupo 1 de Robson.

Una particularidad que presentó este estudio fue la baja cantidad de clusters lo cual presento la necesidad de investigar sobre el posible impacto que podía tener en la estimación del efecto de la intervención. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica que reveló la existencia de diversas técnicas de ajuste que pueden ser implementadas con el fin de preservar la validez de las inferencias en este tipo de ensayos clínicos.

Metodología

En este estudio, tanto el resultado primario como la mayoría de los resultados secundarios fueron variables binarias. Se utilizó una ecuación de estimación generalizada (GEE) para estimar el efecto de la intervención. Se consideró la distribución de Poisson modificada con una función de enlace logarítmico. El modelo se construyó teniendo en cuenta dos variables: una variable indicadora para el tratamiento, que indicaba si la observación se había realizado durante el período de control o durante el período de intervención, y una variable categórica que indicaba el paso. Se reportó el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% como medida de efecto.

Los diferentes métodos que se compararán e implementarán en R serán:

| Publicación | Método | | |
|--------------|---|-----------------------|-------------------------------|
| | Método de corrección del error estándar | Matriz de correlación | Ajuste por grados de libertad |
| Ford (1) | Mancl and DeRouen | Intercambiable | N-2 |
| | | | Pan and Wall |
| Thompson (3) | Fay and Graubard | Independiente | C-P (Clusters-parameters) |
| | | | Fay and Graubard |
| | Kauermann and Carroll | Independence | Fay and Graubard |

Aplicación

En primer lugar, se detallarán las librerías existentes en R para realizar los análisis mencionados.

En segundo lugar, se realizará el paso a paso de los siguientes puntos:

- Implementación de las diferentes metodologías de métodos de corrección del error estándar mediante las librerías de R.
- Implementación del ajuste por grados de libertad para la final estimación de la medida del efecto.

En tercer lugar, se hará una comparación de los resultados mediante la utilización de los diferentes métodos empleados.

Conclusión

Este trabajo muestra la importancia de considerar los ajustes necesarios en el análisis de ensayos clínicos por clusters escalonados con bajo número de clusters, y demuestra cómo implementar estos ajustes utilizando R.

(1) Ford WP, Westgate PM. Maintaining the validity of inference in small-sample stepped wedge cluster randomized trials with binary outcomes when using generalized estimating equations. Stat Med. 2020 Sep 20;39(21):2779-2792. doi: 10.1002/sim.8575. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578264.

(2) Vogel JP, Pingray V, Althabe F, Gibbons L, Berrueta M, Pujar Y, Somannavar M, Vernekar SS, Ciganda A, Rodriguez R, Welling SA, Revankar A, Bendigeri S, Kumar JA, Patil SB, Karinagannanavar A, Anteen RR, Pavithra MR, Shetty S, Latha B, Megha HM, Gaddi SS, Chikkagowdra S, Raghavendra B, Armari E, Scott N, Eddy K, Homer CSE, Goudar SS. Implementing the WHO Labour Care Guide to reduce the use of Caesarean section in four hospitals in India: protocol and statistical analysis plan for a pragmatic, stepped-wedge, cluster-randomized pilot trial. Reprod Health. 2023 Jan 20;20(1):18. doi: 10.1186/s12978-022-01525-4. PMID: 36670438; PMCID: PMC9862839.

(3) Thompson JA, Hemming K, Forbes A, Fielding K, Hayes R. Comparison of small-sample standard-error corrections for generalised estimating equations in stepped wedge cluster randomised trials with a binary outcome: A simulation study. Stat Methods Med Res. 2021 Feb;30(2):425-439. doi: 10.1177/0962280220958735. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970526; PMCID: PMC8008420.