

# ESTUDIO ESTADÍSTICO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE UN MEDICAMENTO PARA LA PSORIASIS VULGAR USANDO TÉCNICAS DE IMPUTACIÓN

Carmen E. Viada González, Centro Nacional de Ensayos Clínicos  
Carlos N. Bouza Herrera, Universidad de La Habana  
Franz Torres Barbosa y Olga Torres Gemeil, Centro de Inmunología Molecular

## RESUMEN

Se presenta un estudio estadístico para evaluar la efectividad de un medicamento para la cura de la psoriasis. Un índice es utilizado. Algunas de sus propiedades estadísticas son consideradas. La existencia de datos faltantes fue tomada en cuenta y se desarrollaron imputaciones. El estudio se desarrolló en las 14 provincias del país durante un periodo prolongado.

## ABSTRACT

A statistical study is presented to evaluate the effectiveness of a medication for the cure of the psoriasis. An index is used. Some of its statistical properties are considered. The existence of missing data was taken into account and imputations were made. The study was developed in the 14 counties of the country during a large period.

**Key words:** sampling, effectiveness, classification, missing data.

MSC: 62P10

## 1. INTRODUCCIÓN

En el Centro de Inmunología Molecular (CIM) se produce AcM murino de isótopo IgG2a clasificado en el IV Taller Internacional de Antígenos de Diferenciación Leucocitaria de Viena, 1998. Avalados por las evidencias de la importancia de los linfocitos T y los queratinocitos en la fisiopatología de la Psoriasis y en el conocimiento del papel inmunosupresor que sobre ellos ejerce el AcM, Griffiths *et al.* (1992). Se realizó un ensayo clínico fase III multicéntrico prospectivo, controlado con 200 pacientes aleatorizados en 4 grupos formados mediante el principio "doble a ciegas".

En dicho ensayo se estudiaron los siguientes grupos:

- A. Formulación AcM- dosis 1 (4 semanas de tratamiento)
- B. Formulación AcM- dosis 2 (4 semanas de tratamiento)
- C. Placebo (4 semanas de tratamiento)
- D. Control Positivo (8 semanas de tratamiento)

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento y en las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y los meses 4, 5 y 6 después del tratamiento.

Para evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento de la enfermedad se utilizó un índice llamado PASI (Psoriasis Area Severity Index) el que unifica diversos indicadores clínicos evaluados subjetivamente por el evaluador. Este es un enfoque que se va popularizando en aplicaciones medicas, ver Laupracis *et al.* (1988) para un análisis de este enfoque sistémico. En este trabajo se caracteriza este índice como un estadístico. Esto permite el estudio de estimadores del mismo así como el desarrollo de pruebas de hipótesis particulares a partir de funciones de este, en particular usando observaciones en varias ocasiones para evaluar su comportamiento.

La evaluación de los pacientes se llevó a cabo durante un tiempo prolongado por lo que fue necesario desarrollar la búsqueda de nuevos indicadores de la evolución de la respuesta de los pacientes siguiendo las propuestas generales dadas en Lang-Secic (1997). Una evaluación fue realizada usando los datos obtenidos lo que permitió detectar ciertas regularidades en los pacientes y los grupos formados. Las evaluaciones de

los indicadores clínicos de interés (área afectada, eritema, infiltración y escamas) determinan que el conjunto de datos plantee un problema multidimensional de datos categóricos. Se desarrolló un tratamiento estadístico que permitió hacer valoraciones sobre el fenómeno utilizando unas pocas medidas.

La existencia de datos faltantes en los pacientes psoriáticos se convirtió en otro de los problemas a resolver para efectuar un correcto análisis de los datos obtenidos de los pacientes analizados. Este es un problema común y que va ocupando un lugar destacado en la literatura de las aplicaciones estadísticas a la medicina. La solución más popular va siendo el uso de métodos de imputación, vea Gmel (2001), Hunsberger **et al.** (2001) Blandraums-Beeker (2001) como ejemplos recientes. La información perdida presentó patrones diversos de ausencia, fundamentalmente en el periodo de seguimiento.

Con estas condiciones iniciales se realizó el procesamiento estadístico del ensayo clínico con los siguientes objetivos:

- Comparar la efectividad terapéutica de los grupos en estudio
- Obtener indicadores para evaluar la respuesta a la enfermedad estudiada, la Psoriasis.
- Evaluar multivariadamente los indicadores clínicos de interés.
- Encontrar soluciones para manipular los datos faltantes y evaluar las posibles causas de su existencia.

En la próxima sección damos la información básica sobre la investigación y en la tercera discutimos los resultados obtenidos. Algunas recomendaciones son dadas en la cuarta.

## 2. MODELACIÓN DE LOS ELEMENTOS CLÍNICOS

El ensayo realizado fue organizado en 6 de las 14 provincias del país, participando 20 sitios de investigación. Los datos fueron asentados en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) confeccionado al efecto. La entrega y recogida del CRD se realizó a través del Centro Nacional de Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). El costo que toda la operación de monitoreo del ensayo fue alto dada la naturaleza de la investigación.

Para medir la respuesta al tratamiento se evaluaron el estado de los indicadores clínicos: área afectada, eritema, infiltración y escamas de acuerdo a las escalas dadas en la Tabla 2.1.

**Tabla 2.1.** Respuestas en términos de área afectada e importancia de la lesión.

Área afectada $A_i$	Valoración de la importancia de la lesión: $I_j$
$A_0$ = Área sin lesiones psoriáticas	$I_0$ = signo ausente
$A_1$ = Área afectada con lesiones entre 1 y 10%	$I_1$ = expresión ligera
$A_2$ = Área afectada con lesiones entre 11 y 30%	$I_2$ = expresión moderada
$A_3$ = Área afectada con lesiones entre 31 y 50%	$I_3$ = expresión intensa
$A_4$ = Área afectada con lesiones entre 51 y 70%	$I_4$ = expresión excepcionalmente intensa
$A_5$ = Área afectada con lesiones entre 71 y 90%	
$A_6$ = Área afectada con lesiones entre 91 y 100%	

Las áreas afectadas son definidas al dividir el cuerpo humano en cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores. A cada una de ellas la que llamaremos 'área analizada'. Vamos a usar la notación

$$A_{it} = \text{área afectada } t \text{ al nivel de afectación } A_i.$$

A cada  $A_{it}$  se le asigna un peso  $W_t$  que fija la importancia del área afectada. Estos pueden cambiar de acuerdo a los criterios del especialista. Propiedades generalmente satisfechas por estos pesos son:

1.  $W_t \in [0,1]$  ,  $t = 0, \dots, 3$

2.  $\sum_{t=0}^3 W_t = 1$

El especialista fija los pesos y determina la tabla “parámetros de especificación”. En nuestro caso esta es:

**Tabla 2.2.** Parámetros de especificación.

t	0	1	2	3
$W_t$	0,1	0,3	0,2	0,4
Área analizada	cabeza	tronco	extremidades superiores	extremidades inferiores

Utilizando estas definiciones el índice PASI lo podemos expresar como un estadístico de posición para un individuo. Para ello deberemos evaluar  $I_j$  en cada área analizada y a  $A_{it}$  en cada tipo de afectación sean estas  $I_j(t)$  y  $A_{it}(j)$ .

Cada paciente lo asociamos con un valor del PASI que mide la gravedad de la afectación de la PV que es

$$PASI = \sum_{t=0}^3 \sum_{j=0}^4 \sum_{i=0}^6 W_t I_j(t) A_{it}(j)$$

Note que  $A_{it}(j)$  es una variable obtenida a partir de la valoración subjetiva del evaluador al analizar el paciente. Dos evaluadores diferentes pueden discrepar. Esto plantea un problema que se sale de los objetivos de este trabajo y que se inscribe en la búsqueda o evaluación del consenso.

En cada experimento se analiza un grupo de pacientes  $U = \{1,2,\dots,N\}$  y para cada  $u \in U$  se computa su PASI obteniendo

$$PASI \text{ de } u = \pi_u$$

El PASI es calculado en varias ocasiones durante el experimento. Tomemos un par de ocasiones  $q$  y  $p$  y denotemos por  $\pi_{u|r}$ ,  $r = q,p$ , el valor del PASI en el paciente  $u$  en la ocasión  $r$ . El interés de los experimentadores es fijar la existencia de mejoría o no con el tratamiento. Para medir el efecto de este entre dos ocasiones  $q$  y  $p$  podemos computar la ganancia

$$\delta_{qp}(u) = [\pi_{u|q}(u) - \pi_{u|p}(u)] / -\pi_{u|p}(u)$$

Valores mayores indican un mejoramiento mayor. Valores negativos establecen un claro empeoramiento. La respuesta al tratamiento responde generando una post-estratificación de los pacientes de acuerdo a su respuesta. Esta es medida por el vector  $Y[\delta_{q,p}(u)] \in \{0,1\}^4$ . Sus coordenadas toman valores de acuerdo a su pertenencia a uno de los estratos de acuerdo a lo que describimos en la Tabla 2.3.

Entonces al analizar un grupo de pacientes podemos hacer el conteo de los pertenecientes a cada estrato  $U_h$  al evaluar  $Y[\delta_{q,p}(u)]$  y sumar sus coordenadas.

La metodología estadística empleada se corresponde como idea general con lineamientos internacionales establecidos para el análisis estadístico de los Ensayos Clínicos, ver ICH Topic E9 (1996). Muchas de las variables medidas son eminentemente cualitativas.

### 3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

#### 3.1 Etapas del análisis

El análisis estadístico realizado comprendió las etapas siguientes:

- Uso de técnicas para comprobar la homogeneidad de los grupos de tratamiento con respecto a las variables de control como Pruebas Chi cuadrado y Análisis de Varianza (Anova), vea Baille **et al.** (1988) para más detalles sobre las pruebas Chi-cuadrado y Johnson-Wicherin (1998) sobre el Anova.

**Tabla 2.3.** Clasificación de los pacientes a partir de las respuestas en las ocasiones  $q$  y  $p$ .

$h \rightarrow$ calidad de la respuesta	$Y[\delta_{q,p}(u)]_h = 1$ si:
1 $\rightarrow$ Blanqueamiento	$\delta_{q,p}(u) > 0,9$
2 $\rightarrow$ Respondedor	$\delta_{q,p}(u) \in ]0,5 \ 0,9]$
3 $\rightarrow$ No respondedor	$\delta_{q,p}(u) \in ]-0,5 \ 0,5]$
4 $\rightarrow$ Empeoramiento	$\delta_{q,p}(u) < -0,5$

- Técnicas del análisis de Datos para describir las variables de interés y establecer las posibles regularidades de éstos, consulte Encyclopedia of Biostatistics (1998) para una detallada discusión sobre los métodos y modelos más populares en la medicina.
- Técnicas de imputación para resolver la pérdida de información por datos faltantes, vea Ardilly (1994) para una discusión elemental del problema.
- Definición de nuevos indicadores para evaluar la respuesta en el tiempo.
- Chequeo de la hipótesis estadística necesaria para establecer el modelo adecuado para realizar comparaciones de las diferencias entre grupos (Anova de Kruskal –Wallis, logrank, etc). Vea Johnson-Wicherin (1998) por ejemplo.
- Uso de modelos lineales mixtos para hacer comparaciones de la evolución del PASI en el tiempo. Vea Mohlenbergs (1996) para una amplia discusión de éstos.
- Técnicas para la evaluación multivariada (análisis de correspondencia múltiple y clasificación jerárquica) de los indicadores clínicos Vea Johnson-Wicherin (1998) o Encyclopedia of Biostatistics (1998) para una discusión detallada de estos modelos y su uso en la biomedicina.

Estas etapas fueron seguidas en el análisis de los datos obtenidos.

### 3.2. Homogeneidad entre los tratamientos

Para comprobar la efectividad de la aleatorización de la asignación de los pacientes a cada uno de los grupos de tratamiento se chequearon las variables de control que pueden influir en la respuesta de los pacientes. Estas fueron sexo, raza, estadio de la enfermedad y fase evolutiva.

Los resultados en la Tabla 3.1 reflejan la estructura observada en sexo.

La Tabla 3.2 brinda la misma información respecto a la raza.

**Tabla 3.1.** Estructura de los pacientes asignados a los tratamientos de la frecuencia absoluta (porcentaje para el tratamiento) por Sexo.

Tratamiento	Masculino	Femenino
A	16 (34,0%)	31 (63,8%)
B	30 (63,8%)	17 (36,2%)
C	26 (54,2%)	22 (45,8%)
D	21 (42,0%)	29 (58,0%)

**Tabla 3.2.** Estructura de los pacientes asignados a los tratamientos de la frecuencia absoluta (porcentaje para el tratamiento) por Raza.

Tratamiento	Blanca	Negra	Mestiza
A	40 (80,0%)	2 (4,0%)	8 (16,0%)
B	43 (87,8%)	2 (4,1%)	4 (8,2%)
C	44 (88,0%)	1 (2,0%)	5 (10,0%)
D	44 (88,0%)	2 (4,0%)	4 (8,0%)

Los resultados en ambas tablas no soportan que las proporciones sean diferentes.

Las características de la enfermedad son brindadas en la Tabla 3.3.

**Tabla 3.3.** Características de la enfermedad por grupo.

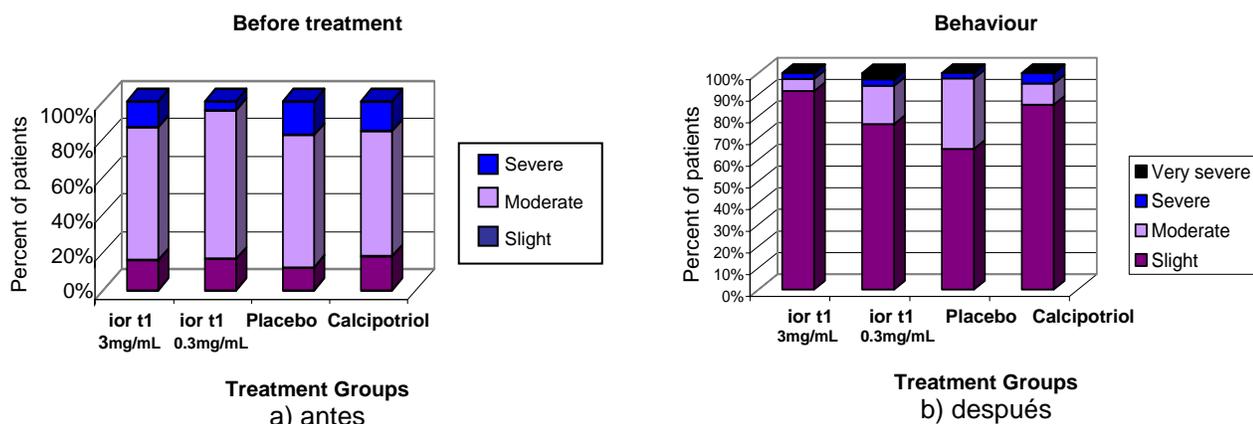
Tratamiento	Estadio			Fase Evolutiva		
	Progresivo	Estacionario	Regresivo	Aguda	Crónica Agudizada	Inveterada
A	30 (60,0%)	20 (40,0%)	0 (0,0%)	6 (12,2%)	38 (77,6%)	5 (10,2%)
B	30 (60,0%)	20 (40,0%)	0 (0,0%)	12 (24,0%)	33 (66,0%)	5 (10,2%)
C	35 (70,0%)	14 (28,0%)	1 (2,0%)	9 (18,0%)	38 (76,0%)	3 (6,0%)
D	32 (64,0%)	18 (36,0%)	0 (0,0%)	7 (14,0%)	39 (78,0%)	4 (8,0%)

Otros resultados descriptivos de los pacientes son brindados en la Tabla 3.4. Ellos caracterizan la edad de los pacientes evaluados en el experimento, el valor inicial del PASI y el tiempo de evolución de la enfermedad. Las comparaciones estadísticas realizadas consideraron que los pacientes en cada grupo constituían una muestra aleatoria. Las pruebas realizadas no permitieron aceptar una diferencia significativa entre las medias de los grupos utilizando el clásico Anova de Clasificación Simple.

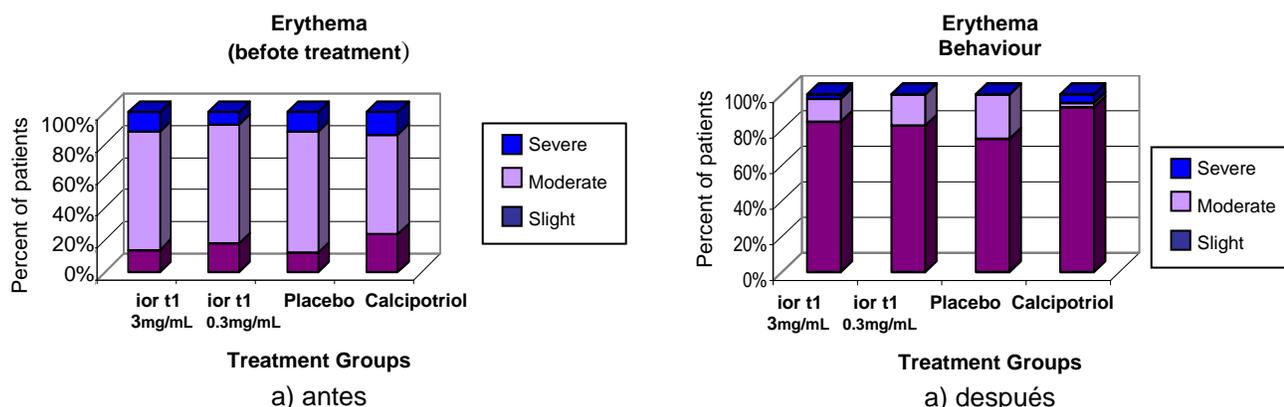
**Tabla 3.4.** Medias y desviaciones típicas de otras variables en los pacientes.

Variable	Media	Desviación Típica
Edad	38,68 (años)	15,38
PASI Inicial	6,53	2,54
Tiempo de evolución	5 (años)	9,36

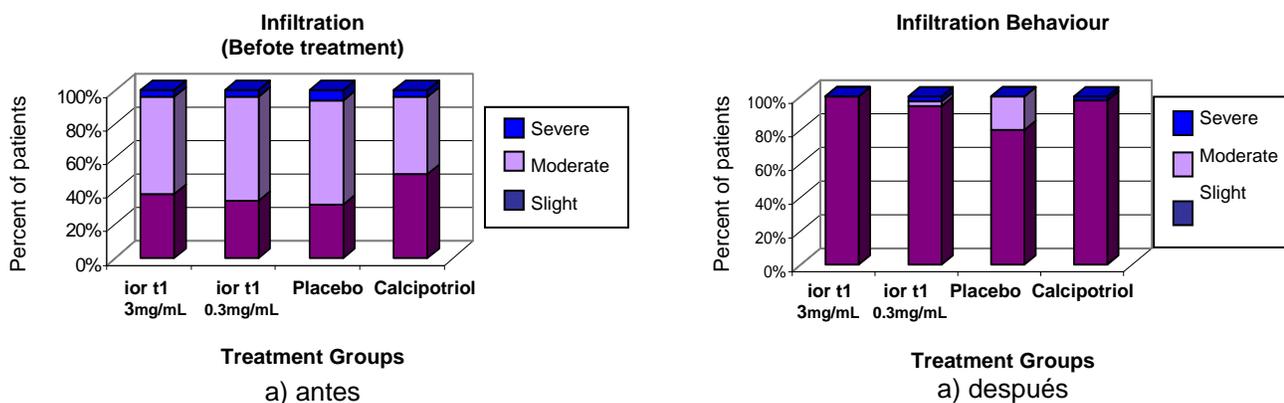
Vea en las Figuras 1-3 el comportamiento antes y después de escamas, eritema e infiltración.



**Figura 1.** Comportamiento de la Escama antes y durante el estudio.



**Figura 2.** Comportamiento de la Eritema antes y durante el estudio.



**Figura 3.** Comportamiento de la Infiltración antes y durante el estudio.

Todos los análisis realizados permiten aceptar que la aleatorización de la asignación a los tratamientos en el ensayo cumplió con la esperada homogeneidad de las características de ellos para que los resultados no estuviesen enmascarados.

### 3.3. Tratamiento de los datos faltantes

Al tener un dato faltante parece lo más natural sustituir el valor desconocido de la variable por la de una respuesta conocida. Un modelo sugiere considerar que hay una probabilidad de respuesta para cada individuo. Los individuos similares poseen una distribución parecida. Por ello se recomienda sustituir cada no-respuesta por la media de los respondientes con su misma distribución o con una muy similar. Otro modelo considera que hay un mecanismo de respuesta homogénea. La determinación de la respuesta se lleva a cabo al considerar que hay un comportamiento que es seguido por individuos similares. Así la respuesta  $Z_u$  de cada paciente  $u$  puede ser relacionada con un vector de variables auxiliares conocidas  $X_u$ . Entonces el dato faltante  $Z^*$  se relaciona con un  $X^*$  que se conoce.  $X^*$  es determinada por un individuo similar (con un mecanismo de respuesta que se espera sea caracterizado por ese vector). El problema es fijar un modelo  $g$  tal que

$$Z^* = g(X^*) + e^*$$

siendo  $e^*$  un error aleatorio que idealmente tiene esperanza nula y varianza fija pequeña. En la práctica  $X^*$  es un vector de variables cualitativas. En nuestro caso estas se fijan a partir de las características del no respondiente dentro de su grupo (tratamiento) respecto a otros pacientes que responden y se espera tengan una respuesta similar a la de él.

En el ensayo faltaron evaluaciones de 8 pacientes para un 4%. Su estructura es la dada en la Tabla 3.5.

**Tabla 3.5.** Cantidad de datos faltantes durante el tratamiento.

Grupos	A	B	C	D
Número de faltantes (%)	2 (4%)	5 (10%)	1 (2%)	0 (0%)

En el seguimiento el número de los datos faltantes se elevó a 46 (23%). El grupo con mayor número de ellos fue el B pero este no representó un por ciento significativamente mayor que el obtenido por los demás. Es de apuntar que no se pudo detectar ningún patrón. La Tabla 3.6. reporta los resultados durante el seguimiento del número de faltantes.

**Tabla 3.6.** Cantidad de datos faltantes durante el seguimiento.

Grupos	1	2	3	4	6	8	10	12	4M	5M	6M
A	10	0	1	1	5	3	3	6	0	1	1
B	11	0	2	0	3	3	3	2	2	2	2
C	8	0	0	0	5	0	3	2	4	2	0
D	9	0	0	1	2	2	4	2	3	3	1
<b>Total</b>	38	0	3	2	15	8	13	12	9	8	4

Para resolver la falta de datos por no-respuesta se consideraron varias técnicas de imputación. El patrón de no-respuesta fue muy diverso. En la Tabla 3.7 se representan algunas de las combinaciones más frecuentes.

**Tabla 3.7.** Patrones de datos faltantes durante el seguimiento.

X = Dato observado, • = Dato faltante

Casos	t1	t2	t3	t4	t5	t6
1	x	•	•	x	x	x
2	x	•	x	•	x	x
3	x	x	•	•	•	x
4	x	x	•	•	x	•
5	•	•	•	•	•	•

Se consideró que la ocurrencia de datos faltantes era generada por un mecanismo equivalente al muestreo simple aleatorio. Esto sugirió tomar en consideración el papel de factores externos como la exposición sostenida a la luz ultravioleta (visitas a la playa por ejemplo), factores familiares o laborales que le impidiesen llevar a cabo las visitas al médico, etc. Estos factores también pueden influir en la respuesta al tratamiento de los pacientes en un momento determinado. Por ello se recomienda incluir en estudios posteriores un cuestionario que permita evaluar los factores externos junto con los de la evaluación clínica.

Un paciente fue considerado evaluable si tenía al menos dos evaluaciones de las programadas y el número de las observaciones faltantes consecutivas no era mayor que 3.

La estrategia de imputación de los datos faltantes dependió del patrón observado. A partir de lo planteado en Mohlenberghs (1996) y Blandraums-Beeker (2001) utilizamos la siguiente metodología.

Casos 1 y 2: El dato faltante es sustituido por la media de las observaciones adyacentes a éste.

Caso 3. El dato faltante no fue sustituido.

Caso 4. Los dos primeros faltantes son sustituidos por la media de los puntos adyacentes y el último por el valor de la última observación.

Caso 5. No es evaluable.

Vea en la Figura 4 el comportamiento de los datos faltantes.

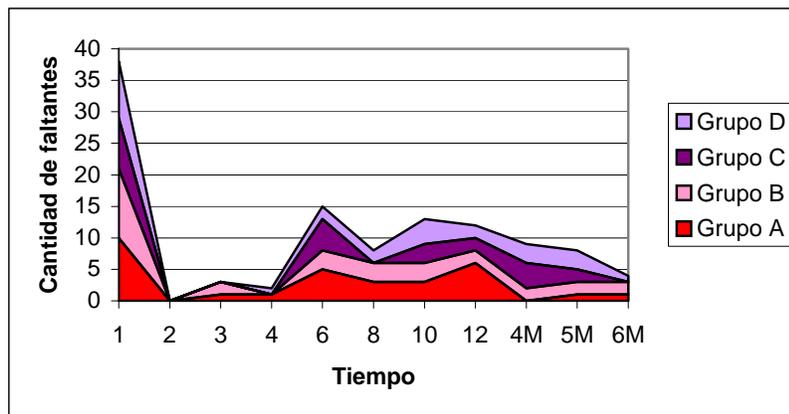


Figura 4. Comportamiento de los datos faltantes con respecto al grupo de tratamiento.

#### 4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE EFICACIA DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Diversos indicadores fueron utilizados para medir la respuesta de los pacientes a los tratamientos. Estos podían medir tanto respuestas positivas como negativas.

Para medir la positividad de la respuesta se consideraron diversos índices. Estos son medidos en cada individuo  $u$  y su valor en el grupo, a partir de un total o un promedio caracterizan el comportamiento del tratamiento. Esto son los siguientes:

$P(1)_u$  = Intervalo libre de Enfermedad sostenido (ILEs) en el individuo  $u$ .

Este mide la duración del blanqueamiento una vez que este aparece. Su total (ILEt) en el grupo

$$G = A, B, C, D$$

$$T(G)_{P(1)} = \sum_{u \in G} P(1)_u$$

es otra medida de positividad. También lo son:

$P(2)_u$  = Intervalo de Respuesta sostenido (IRs) en el individuo  $u$

que es el intervalo desde que aparece la respuesta hasta el rebrote de la afección, su total

$$T(G)_{P(2)} = \sum_{u \in G} P(2)_u$$

$P(3)_u$  =Tiempo de Aparición de la Respuesta (TAR) en el individuo u,

$P(4)_u$  =Coeficiente de Respuesta (CR)

que es la proporción de respuestas positivas durante el tiempo en que fueron evaluados los pacientes.

Los índices de negatividad desarrollados y usados fueron:

$N(1)_u$  = Tiempo de Aparición de la Primera Recaída (TARec) del paciente u.

$N(2)_u$  = Número de recaídas (Nrec) del paciente u.

$N(3)_u$  =Intensidad de la Recaída (IntRec) del individuo u =  $\pi_{u|q} - \pi_{u|q-1}$

Por recaída se entiende la caída instantánea de la respuesta del paciente según su PASI en al menos una unidad.

$N(4)_u$  = Tiempo de Aparición de la Progresión (TAP).

Se definió como progresión la caída sostenida de la respuesta de u durante al menos 3 evaluaciones.

$N(5)_u$  = Magnitud de la Progresión (MP) =  $\pi_{u|0} - \pi^*_{u|P}$

donde P representa la progresión y

$$\pi^*_{u|P} = \sum_{h \in P} \pi_{u|h}$$

$N(6)_u$  = Duración de la Progresión (DP).

Se llevaron a cabo las pruebas para establecer la normalidad o no de los indicadores anteriores. Usamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra, vea Baille **et al.** (1988). No pudo aceptarse la normalidad de los índices P(1), P(2), sus totales, P(4), N(5) y N(6). Para ellos usamos pruebas no paramétricas. Fueron aceptadas como variables con una distribución lognormal P(3), N(1) y N(4). Para hacer las inferencias usamos para ellas la prueba logrank.

En la Tabla 4.1 aparecen las medias y desviaciones típicas computadas en los grupos para los índices relacionados con la respuesta al tratamiento.

**Tabla 4.1.** Media en semanas (desviación estándar) de las variables relacionadas con la respuesta al tratamiento.

Grupos	P(1)	$T_{P(1)}$	P(2)	$T_{P(2)}$	P(3)	P(4)
A	2,42 (6,01)	4,45 (8,88)	13,12 (1,68)	13,39 (1,69)	2,49 (3,14)	0,50 (0,05)
B	2,25 (5,12)	2,27 (5,13)	8,60 (1,44)	8,96 (1,45)	3,54 (3,98)	0,36 (0,04)
C	1,34 (4,17)	2,36 (5,95)	8,19 (1,53)	9,06 (1,53)	3,57 (5,11)	0,34 (0,05)
D	1,97 (4,17)	3,62 (7,18)	12,08 (1,51)	12,46 (1,52)	3,27 (3,05)	0,56 (0,05)

Se aplicaron las pruebas de hipótesis sostenidas por la distribución aceptada o mediante una prueba no paramétrica si no se identificó ésta. Se pretendió detectar la existencia de diferencias entre las medias. Para P(1) y  $T_{P(1)}$  (G) fueron significativamente mayores los resultados en los grupos A y D indicando que la mayoría de los pacientes que respondían tenían recaídas en su respuesta. Las diferencias de las medias son altas pero la dispersión también lo es. Por ello usamos la prueba de Kruskal Wallis para eliminar el efecto de la alta variabilidad en el contraste.

Nuevamente, para P(4) los pacientes de A y D tienen resultados significativamente mayores. Esto sostiene que la proporción media de los pacientes respondedores al tratamiento fue mejor en ellos.

En la Tabla 4.2 aparecen las variables relacionadas con la recaída.

**Tabla 4.2.** Media en semanas (desviación estándar) de las variables relacionadas con la recaída.

Grupos	Pacientes con Recaída	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
A	2,42 (6,01)	4,45 (8,88)	13,12 (1,68)	13,39 (1,69)
B	2,25 (5,12)	2,27 (5,13)	8,60 (1,44)	8,96 (1,45)
C	1,34 (4,17)	2,36 (5,95)	8,19 (1,53)	9,06 (1,53)
D	1,97 (4,17)	3,62 (7,18)	12,08 (1,51)	12,46 (1,52)

Note que las recaídas aparecen más tarde en el grupo A, (N<sub>1</sub>). Los índices de intensidad y número de recaídas (N<sub>1</sub> y N<sub>3</sub>) fueron estudiados usando la prueba de Kruskal-Wallis y no se pudo aceptar la existencia de diferencias significativas entre los grupos. Las otras dos variables fueron estudiadas utilizando pruebas particulares basadas en la Binomial, ver Collanis-Drager (2001) para una discusión del problema inferencial general, las que establecieron la igualdad de las proporciones.

En el caso de la progresión los resultados se brindan en la Tabla 4.3.

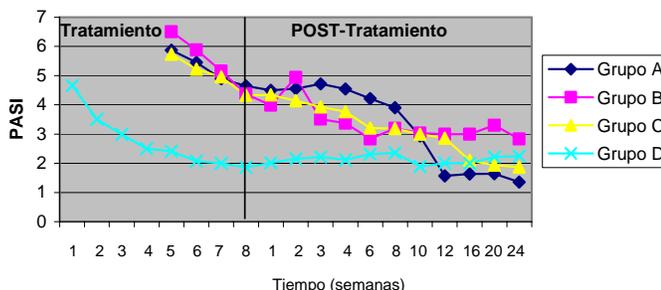
**Tabla 4.3.** Media en semanas (desviación estándar) de las variables relacionadas con la progresión.

Grupos	Pacientes con progresión	N <sub>4</sub>	N <sub>6</sub>	Pacientes con N <sub>5</sub> > 0		Pacientes con N <sub>5</sub> < 0	
				Número	Media	Número	Media
A	6 (12,2)	2,24 (0,73)	2,08 (5,34)	4	3,25	2	-6,90
B	7 (14,6)	1,06 (0,42)	1,95 (5,32)	5	1,42	2	-6,90
C	8 (17,0)	1,31 (0,48)	1,29 (4,08)	5	0,62	3	-2,66
D	8 (16,6)	1,97 (1,66)	1,66 (4,50)	8	4,13	0	0

Se aplicaron las pruebas de hipótesis sostenidas por la distribución aceptada o mediante una prueba no paramétrica. La magnitud de la progresión (N<sub>5</sub>) toma valores positivos y negativos de acuerdo al valor del PASI inicial y su relación con su promedio en la progresión. Al usar la Prueba Chi-Cuadrado se acepta que la cantidad de pacientes con progresión tuvo un comportamiento homogéneo en los grupos. Al aplicar la prueba logrank no se pudo aceptar que la duración de la progresión fuera diferente entre grupos. La progresión aparece más tarde en el grupo A.

En el comportamiento del PASI, (vea Figura 5) se observa que este decrece notablemente en el grupo D comparado con el resto. En el periodo de post-tratamiento los grupos A, B y C tienen comportamientos similares y decrecen constantemente en el tiempo llegando a niveles tan bajos como los logrados por el D, que se mantiene estable durante el seguimiento. Este comportamiento puede estar influenciado por la diferencia en la duración del tratamiento en los diferentes grupos y que fue mayor para D.

**Comportamiento medio del PASI**



**Figura 5.** Comportamiento del PASI en el tiempo de evaluación.

El comportamiento del PASI se modeló utilizando el Modelo Lineal Mixto, ver Mohlenbergh (1996) y Tomassone **et al.** (1983) por ejemplo. Las respuestas del PASI pueden ser modeladas mediante

$$\pi_u = \beta_0 + \beta_1 t_{uG} + \gamma Z_{uG} + \zeta t_{uG} Z_{uG} + e_{uG}, \quad u \in U \text{ y } G = A, B, C, D.$$

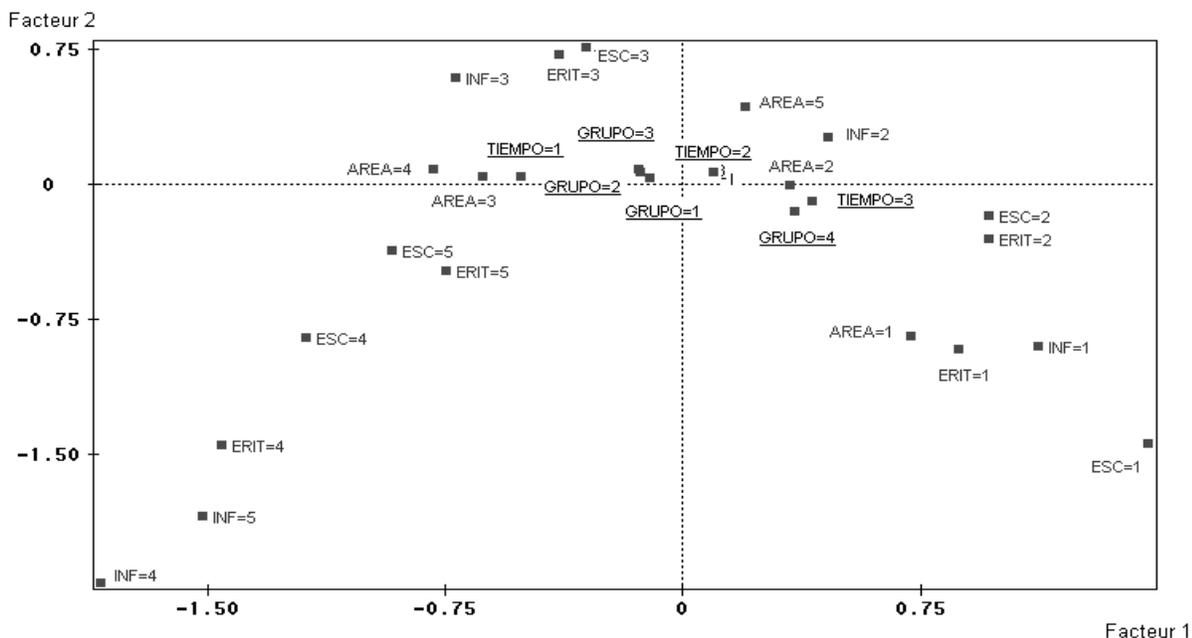
Los parámetros son desconocidos, T es una variable que denota el tiempo y Z es una variable que identifica el grupo (definido por el tratamiento) al que u pertenece. Tomando

$$\pi_{uG} = (\beta_0 + \gamma) + (\beta_1 + \zeta)t_{uG} + e_{uG} = \beta_{0G} + \beta_{1G} t_{uG} + e_{uG}, \quad G = A, B, C, D.$$

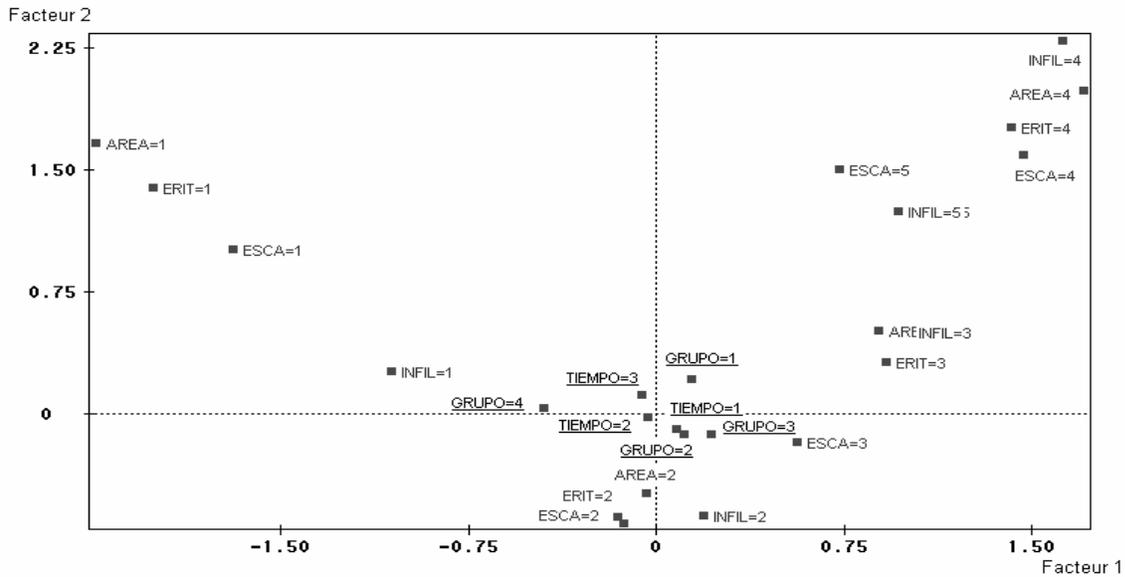
El problema a docimar es si  $\beta_{jG} = \beta_{jG'}$ ,  $j = 0, 1$  y  $G \neq G'$ . Esta prueba detectó la existencia de diferencias significativas en el tiempo para D con respecto a los otros grupos en cuanto a la pendiente en el periodo post-tratamiento. Esta tendencia a disminuir de los grupos A, B y C en el seguimiento no indica que haya superioridad muy evidente con respecto a D, ya que este último se mantiene estable en niveles bajos del PASI.

## 5. ANÁLISIS DE LOS INDICADORES CLÍNICOS

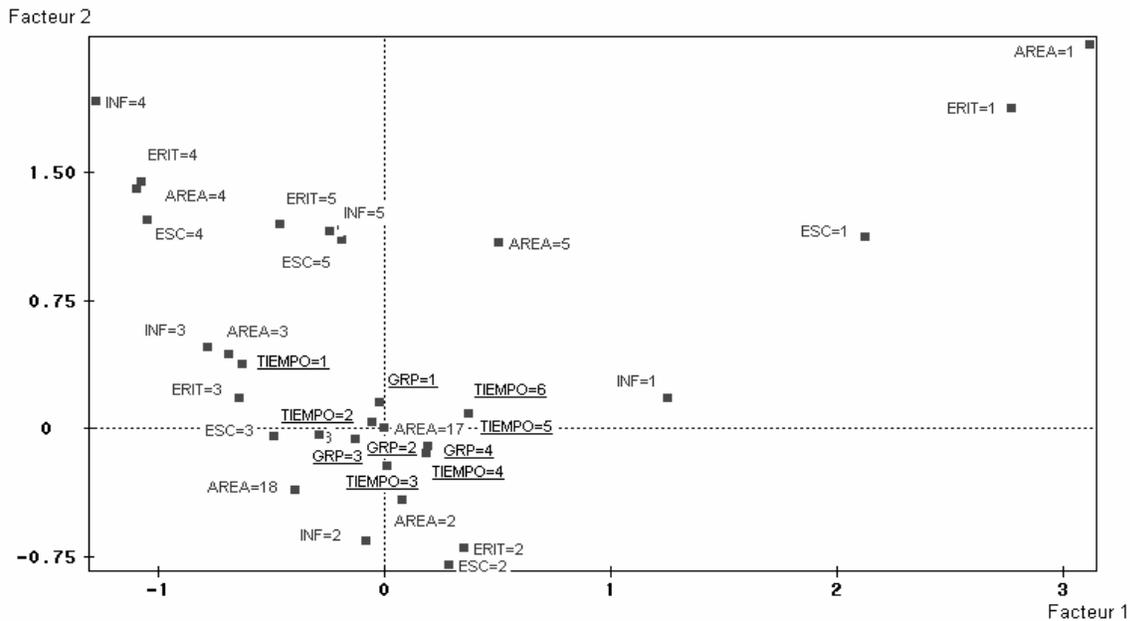
Al analizar los indicadores clínicos se tenían una gran cantidad de datos categóricos para cada paciente en el tiempo, por lo que se hacia imprescindible la reducción de los datos sin perder información para llegar a conclusiones. La técnica del Análisis de Correspondencia Múltiple. Esta fue desarrollada para representar la asociación en tablas generadas por procesos de conteo. Lo más importante de la salida del computador es un gráfico que es la mejor representación de los datos, vea Johnson –Wicherin (1998) y Cirvisqui (1997) para una discusión detallada de ella, este último provee además una base computacional. En nuestro caso esta técnica constituyó una herramienta muy eficaz para hallar lo deseado: discernir sobre el comportamiento de la evolución de los indicadores clínicos en el tiempo para cada uno de los grupos de tratamiento. En las Figuras 6, 7 y 8 se puede apreciar el resultado gráfico de la aplicación de esta técnica a nuestros datos. Se consideraron lo indicadores clínicos correspondientes a área, eritema, infiltración y escama, como las variables activas para el cálculo de la Tabla de Burt y de sus respectivas coordenadas factoriales. Como variables ilustrativas se consideraron el grupo de tratamiento y el tiempo de evaluación. Para dicho análisis se tomaron los tiempos de las semanas 2 y 4, durante el tratamiento, y las 8,10 y 12 para el periodo de seguimiento.



**Figura 6.** Comportamiento de todos los indicadores clínicos durante el tratamiento.



**Figura 7.** Comportamiento de todos los indicadores clínicos después del tratamiento.



**Figura 8.** Comportamiento de los indicadores clínicos en todo el tiempo.

Como se puede observar existe una mejoría en el tiempo de todos los indicadores clínicos, o sea, de los pacientes que pasan de las categorías altas (peor estado) a las más bajas (mejor estado). Cercanos al baricentro se encuentran los pacientes en categorías intermedias. Con respecto a los grupos de tratamientos se observa que todos los pacientes presentados, en general, se localizan en categorías intermedias. No se asocia un grupo de tratamiento en particular donde la mayoría de los pacientes se encuentren en categorías bajas o altas. Se realizó una clasificación jerárquica, ver Jonhson-Wicherin (1998) para una discusión de esta técnica de cluster, para detectar algún proceso de aglomeración entre pacientes. Se identificaron dos clases. La primera es caracterizada por los tiempos iniciales (tiempos 1 y 2 en el gráfico), con los pacientes que tuvieron categorías altas en todos los indicadores. La segunda se identifica con los tiempos finales (5 y 6) donde los pacientes son de categorías bajas. Es decir que hay dos grupos significativamente diferenciados por los tiempos iniciales y categoría alta y por tiempos intermedios y categorías bajas.

## 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En cuanto a los indicadores de respuesta positiva y negativa no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

Considerando la respuesta evolutiva del PASI en el tiempo hubo un comportamiento asociado a disminuir constantemente el PASI en los grupos A, B y C, mientras que el D disminuyó marcadamente durante el tratamiento estabilizándose en el periodo de seguimiento. En cuanto a los indicadores clínicos se observó una mejoría en el tiempo de evolución para todos los grupos. El patrón de datos faltantes encontrado no tuvo asociación con algún grupo en específico.

Los mejores indicadores para evaluar la respuesta positiva al tratamiento y que recogen mayor información son el Intervalo Libre de Enfermedad sostenido y total. Este último es una función lineal del primero por lo que era un resultado lógico que ambos tuviesen el mismo comportamiento. Asimismo son valorados el Intervalo de Respuesta sostenido y el Tiempo de aparición de la Respuesta.

Para evaluar las respuestas negativas los indicadores más informativos son: el Tiempo de Aparición de la Recaída, Número de Recaídas, Tiempo de Aparición de la Progresión y Duración de la Progresión.

Se recomienda para estudios posteriores utilizar un menor tiempo de seguimiento ya que dadas las características de los pacientes psoriáticos estos faltan con mucha frecuencia a las consultas programadas, lo que también incrementa la variabilidad en las evaluaciones, debido a factores aleatorios no controlados. Además se recomienda realizar en paralelo a la evaluación de la enfermedad una encuesta para investigar la presencia de factores que influyen en la respuesta del paciente durante el periodo de tratamiento. Para disminuir los costos de monitoreo se recomienda utilizar técnicas de acceso remoto de datos.

Los índices utilizados pueden ser analizados usando muestras aleatorias de pacientes para estudios de mercado. Para ello sería necesario desarrollar métodos inferenciales basados en el diseño de muestreo utilizado que probablemente se basaran en utilizar elementos del re-muestreo para estimar errores y desarrollar pruebas no paramétricas, ver Good como una introducción al tema, para desarrollar las inferencias.

## REFERENCIAS

- ARDILLY, P. (1994): **Les Techniques de Sondage**, Edition Technip, Paris.
- BAILLE, A.; PH. CAPÉRAÀ y B. VAN CUTSEM (1988): **Méthodes et Modèles en Statistique non Paramétrique**, Dunod, Paris.
- COLLANI, VON E. and K. DRAGER (2001): **Binomial Distributions Handbook for Scientists and Engineers**, Birkhäuser, Boston.
- ARMITAGE, P. and T. COLTON (1998): **Encyclopedia of Biostatistics**, Wiley, New York.
- CRIVISQUI, E. (1997): "Análisis de Correspondencias Múltiples y Métodos de Clasificación", **Programme PRESTA**, Université Libre de Bruxelles. Bruselas.
- GMEL, G. (2001): "Imputation of missing values in the case of a multiple item instrument measuring alcohol consumption". **Statistics in Medicine**. 20, 269-281.
- GOOD, P.I. (2001): **Resampling Methods, a Practical Guide to Data Analysis**, Birkhäuser, Boston.
- GRIFFITHS, C.E.M. and J.J. VOORHEES (1992): "Immunological mechanisms involved in Psoriasis", **Seminary on Immunopathology**, 13, 441-454.
- HUNSBERGER, S.; D. MURRAY, C.E. DAVIES and R.R. FOBSITZ (2001): "Imputation strategies for missing data in school based multicentre study: Pathways study", **Statistics in Medicine**, 20, 305-316.
- ICH TOPIC E9 (1998): **Statistical Principles for Clinical Trials**, ICH Topic E9, September.
- JOHNSON, R.A. and D.W. WICHERIN (1998): **Applied Multivariate Statistical Analysis**, Prentice Hall, New Jersey.

- LANDRAUM, M.B. and M.P. BELLER (2001): "A multiple imputation strategy for incomplete longitudinal data", **Statistics in Medicine** 20, 2761-2774.
- LANG, T.A. and M. SECIC (1997): How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors Editors and Reviewers. American Coll. of Physicians, Philadelphia.
- LAUPACIS, A.; D.L. SACKETT and R.S. ROBERTS (1988): "An assesment of clinically useful measures of the consequences of treatment", **N. England J. of Medicine**, 318, 1728-1733.
- MOHLENBERGHS, G. (1996): **Longitudinal Data Analysis**, Parts 1, 2 and 3. Limburgs University Center, Limburgs.
- TOMASSONE, R.; E. LESQUOY y C. MILLIER (1983): **La Régresssion: Nouveaux Regards sur une Ancienne Méthode Statistique**, Masson, Paris.