

Nota metodológica

Versión en español del software gratuito OxMaR para minimización y aleatorización de estudios clínicos

Salvador Guillaumes^{a,*} y Christopher A. O'Callaghan^b^a Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Plató, Barcelona, España^b Centre for Cellular and Molecular Physiology, Nuffield Department of Medicine, Medical Sciences Division, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2018

Aceptado el 12 de julio de 2018

On-line el 1 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Distribución aleatoria

Ensayo clínico controlado aleatorizado

Programas informáticos

Diseño de sistemas

Navegador web

Keywords:

Random allocation

Randomized controlled trial

Software

Software design

Web browser

R E S U M E N

Los estudios clínicos aleatorizados aportan el más elevado nivel de evidencia científica. El método utilizado para la aleatorización debe hacer imprevisible el grupo al que será asignado cada caso, y facilitar la ocultación de la secuencia de aleatorización. Los métodos centralizados, generalmente con soporte informático, son considerados los más seguros para evitar la existencia de sesgos. El sistema OxMaR, acrónimo de *Oxford Minimization and Randomization*, fue publicado como *software* de código abierto y gratuito en el año 2014. Funciona en línea, en entorno web, y permite realizar aleatorización simple y asignación adaptativa mediante minimización. Presentamos una versión en español desarrollada en colaboración con el autor de la versión original inglesa. El sistema ha sido modificado para trabajar en servidores web compartidos de bajo coste y para permitir la ocultación de la secuencia de aleatorización.

© 2018 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Spanish adaptation of the free OxMaR software for minimization and randomization of clinical studies

A B S T R A C T

Randomized clinical trials provide the highest level of scientific evidence. The method used for randomization should make the group to which each case will be assigned unpredictable and facilitate the concealment of the randomization sequence. Centralized methods, generally implemented with computer support, are considered the safest to avoid biases. The OxMaR system, acronym for Oxford Minimization and Randomization, was published as free and open source software in 2014. It works online in a web environment and allows simple randomization and adaptive assignment through minimization. We present a Spanish version developed in collaboration with the author of the original English version. The system has been modified to work on low cost shared web servers and also to allow the concealment of the randomization sequence.

© 2018 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los estudios clínicos aleatorizados, bien diseñados, proporcionan el máximo nivel de evidencia científica¹. El método de aleatorización es una de las piedras angulares en este tipo de estudios²; en su implementación, el uso de un sistema informático que genere la secuencia y que realice la inscripción, la ocultación y la asignación es el procedimiento más aconsejado en la actualidad^{1,3,4}. El coste de estos sistemas informáticos dificulta su utilización; por ello, y aunque sean los métodos de elección, en muchos casos no se utilizan, especialmente cuando el estudio no dispone de financiación^{5,6}. El problema afecta a todos los países del mundo y especialmente a aquellos donde los recursos económicos para la investigación son más escasos⁶.

El sistema OxMaR, acrónimo de *Oxford Minimization and Randomization*, fue publicado como *software* gratuito y de código abierto en el año 2014⁷. Funciona en línea, en entorno web, facilitando el procedimiento de asignación aleatoria en estudios clínicos. Una de sus características fundamentales es la simplicidad (fig. 1): solo requiere que el sitio web que lo aloja disponga del intérprete del lenguaje de programación Perl⁸, ofrecido por gran parte de los proveedores, y no precisa otros programas ni librerías.

Nuestro objetivo ha sido desarrollar, en colaboración con el autor de la versión original en inglés, una versión en español del sistema OxMaR, igualmente gratuita y modificada para funcionar en servidores web compartidos de bajo coste, permitiendo además la ocultación de la secuencia de aleatorización.

Método

En el desarrollo se ha partido de la versión original del sistema OxMaR⁷. Para la modificación de los archivos se han

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sguillaumes@gmail.com (S. Guillaumes).

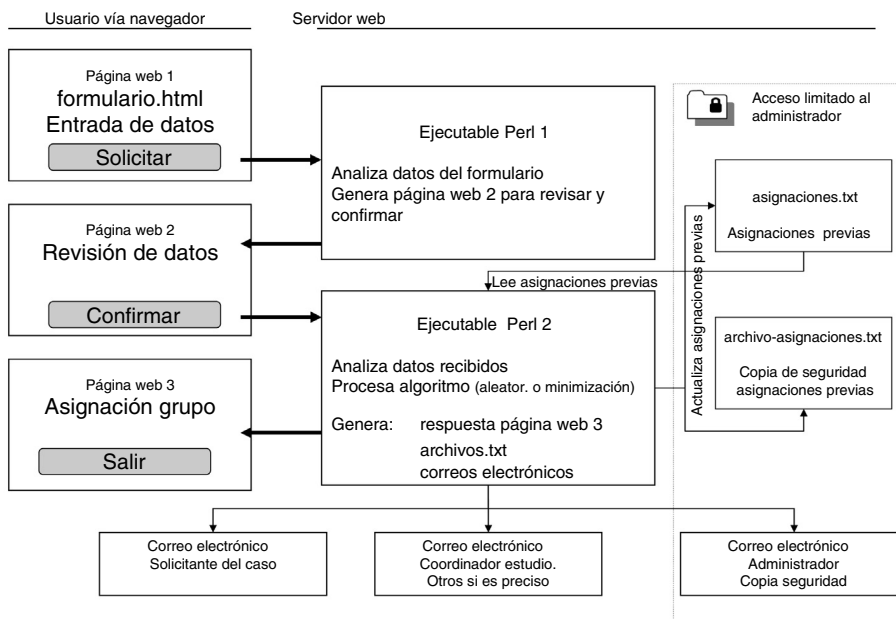


Figura 1. Esquema de los componentes del sistema OxMaR y de su funcionamiento. (Modificada de O'Callaghan⁷.)

utilizado programas informáticos de acceso libre: el editor Notepad++ (disponible en <https://notepad-plus-plus.org/>) y el editor de páginas web Kompozer (disponible, para descarga gratuita, en <https://sourceforge.net/projects/kompozer>). Estos programas pueden utilizarse para adaptar el sistema a las necesidades de cada usuario.

Se han conservado todas las funcionalidades del sistema original⁷ y específicamente los métodos de asignación aleatoria simple o mediante minimización. Se han realizado pequeñas modificaciones técnicas para facilitar la instalación del programa en servidores web compartidos, los habitualmente disponibles a bajo coste, cuando no se dispone de servidores dedicados. Los textos de las tres páginas web y de los correos electrónicos que el sistema utiliza (fig. 1) han sido traducidos al español con pequeñas modificaciones. En el [Apéndice online](#) pueden verse capturas de pantalla de las páginas web y ejemplos de los correos electrónicos.

Los archivos del sistema en español están disponibles para descarga gratuita en <https://sourceforge.net/projects/oxmar-en-espanol/> y también en <https://www.randomiza.com>. La descarga incluye, en un archivo comprimido, los cinco archivos que constituyen el sistema (fig. 1) y dos archivos (leame1.pdf y leame2.pdf) con ayuda para la instalación y la configuración. El método de asignación aleatoria configurado en el sistema para descargar corresponde a un método de minimización asociado con un 20% de aleatorización simple; configuración que cada usuario puede adaptar a sus necesidades específicas. Para que los lectores puedan efectuar pruebas con diferentes configuraciones, están disponibles varios sistemas plenamente operativos en <https://www.randomiza.com>. Para acceder al entorno de pruebas y también al área de descargas en <https://www.randomiza.com> debe introducirse *usuario = users* y *contraseña = 12345*, de forma similar a las que serían las condiciones de acceso a un sistema real.

Aplicación práctica

El sistema OxMaR permite realizar, desde cualquier ordenador o tableta con acceso a internet, el procedimiento de asignación aleatoria de los sujetos participantes en un ensayo clínico. Puede

ser instalado, con relativa facilidad, por usuarios con conocimientos básicos de informática y de aplicaciones en entorno web. Para adaptarlo a las necesidades de cada estudio es posible configurar el método de asignación, eligiendo entre aleatorización simple y minimización. Este segundo método, muy utilizado actualmente, tiene la gran ventaja de asegurar, incluso en grupos pequeños, el equilibrio entre grupos de aquellas variables que se incluyan en el algoritmo⁴⁻⁷. El sistema puede configurarse para asociar el método de minimización con un componente de aleatorización simple, procedimiento recomendado por CONSORT¹. En esta configuración se aplica un procedimiento mixto: en primer lugar se analiza a qué grupo correspondería asignar el caso con el criterio de equilibrar los grupos, y luego se aplica, en el porcentaje configurado, una aleatorización simple para disminuir la previsibilidad de la asignación. No existe la opción de utilizar otros métodos (p. ej., bloques o estratificación). Las variables incluidas en la versión disponible para descarga son la edad, el sexo, la diabetes y el índice de masa corporal. Estas variables pueden ser modificadas o sustituidas por otras. También es posible configurar los niveles de corte de las variables numéricas, que el sistema aplicará para distribuir los casos (p. ej., índice de masa corporal superior o inferior a un valor, para equilibrar el número de obesos en cada grupo).

Se ha probado exhaustivamente el funcionamiento del sistema, introduciendo centenares de casos y simulando estudios configurados para realizar la asignación mediante aleatorización simple y con diferentes configuraciones de minimización, utilizando de una a cuatro variables, con aleatorización simple asociada del 20% y del 30%. En las configuraciones de minimización, las secuencias han sido en todos los casos impredecibles, manteniendo equilibrados los grupos tanto en la *n* como en relación a las variables minimizadas. Al realizar aleatorización simple, las secuencias han sido también impredecibles, aunque en este caso se ha observado que, en grupos pequeños, pueden generarse diferencias en el número de casos por grupo y en la distribución de las variables basales de los individuos (p. ej., sexo o edad), problema conocido de los métodos de aleatorización simple⁴. Los resultados de algunas de estas simulaciones pueden consultarse en el [Apéndice online](#).

Tabla 1
Empresas de alojamiento web en las que se ha probado el sistema OxMaR en español

| Alojamiento web (sede principal) ^a | Producto contratado | Coste mensual ^b |
|--|-----------------------|----------------------------|
| www.arsys.es (España) | “Hosting profesional” | 6,90 € ^c |
| www.ovh.es (Francia) | “Hosting personal” | 2,41 € |
| www.strato.es (Alemania) | “Hosting profesional” | 7,49 € |
| www.wizhosting.com (Argentina) | “Plan Gold” | 60 AR\$ |

^a En general son empresas multinacionales con sedes y servidores en múltiples países. Todas facilitan menús y manuales en español.

^b Precios consultados en febrero de 2018. IVA incluido. Precio mensual a partir de los 12 meses. Durante el primer año, los descuentos pueden ser superiores al 50%, y los dominios pueden ser gratuitos.

En la [tabla 1](#) se muestran los precios de los alojamientos web contratados para efectuar las pruebas. Se consiguió una instalación correcta y un funcionamiento estable en todos los proveedores. En todos se instalaron, también sin problemas, un sistema de seguridad y encriptación SSL⁹, y un sistema de acceso mediante contraseña para mantener oculta la secuencia de aleatorización, en directorios no accesibles a los investigadores, cumpliendo así los requerimientos de CONSORT¹. La metodología para instalar el sistema de contraseñas se especifica en los documentos de ayuda a la instalación.

Discusión

Los sistemas tradicionales de aleatorización, utilizando tablas o generadores de números aleatorios, seguida de la asignación mediante sobres cerrados, son engorrosos, implican un largo proceso de preparación y además son considerados poco fiables³. En la búsqueda de alternativas, la mayoría de los programas informáticos gratuitos, utilizados directamente por los investigadores, no permiten la ocultación de la secuencia. Los sistemas que ofrecen empresas privadas, en todo el mundo, tienen precios que no pueden ser asumidos por los presupuestos de estudios sin financiación específica. Otros recursos, como los ofrecidos por unidades de soporte a la investigación, no son accesibles a todos los investigadores y suelen conllevar algún coste.

Entre las opciones disponibles, el sistema OxMaR, por su bajo coste de implementación, facilidad de uso, estabilidad y seguridad, es una buena opción, y permite la ocultación de la secuencia de aleatorización, tal como exige la directiva CONSORT¹. El sistema funciona desde hace varios años aleatorizando los pacientes de un estudio en la Universidad de Oxford¹⁰. Esperamos que esta adaptación al español nos permita a nosotros mismos y a otros investigadores en España y Hispanoamérica tener pronto estudios en marcha.

Editor responsable del artículo

Miguel Ángel Negrín Hernández.

Contribuciones de autoría

S. Guillaumes ha coordinado el trabajo, traducido los archivos, configurado, instalado y probado el sistema en los diferentes proveedores, y ha redactado la primera versión de este manuscrito. C.A. O'Callaghan, autor de la versión original del sistema OxMaR en inglés, ha revisado y corregido el manuscrito en español, revisado los algoritmos de aleatorización y revisado el funcionamiento del sistema después de las modificaciones efectuadas. Ambos han realizado aportaciones críticas y aprobado el texto final.

Agradecimientos

Al Sr. Joaquín Ferrero, consultor informático experto en lenguaje Perl, por su papel fundamental en la mejora del programa y su adaptación para funcionar en servidores compartidos.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gaceta.2018.07.013](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.07.013)

Bibliografía

- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:e1–37.
- Dettori J. The random allocation process: two things you need to know. *Evid Based Spine Care J*. 2010;1:7–9.
- Vickers AJ. How to randomize. *J Soc Integr Oncol*. 2006;4:194–8.
- Buyse M. Centralized treatment allocation in comparative clinical trials. *Appl Clin Trials*. 2000;9:32–7.
- Bonfill X, Ballesteros M, Gich I, et al. Description of the protocols for randomized controlled trials on cancer drugs conducted in Spain (1999–2003). *PLoS One*. 2013;8:e79684.
- Fegan GW, Lang TA. Could an open-source clinical trial data management system be what we have all been looking for? *PLoS Med*. 2008;5:e6.
- O'Callaghan CA. OxMaR: open source free software for online minimization and randomization for clinical trials. *PLoS One*. 2014;9:e110761.
- Christiansen T, Foy BD, Wall L, et al. Programming Perl. 4th ed. Sebastopol, CA: O'Reilly Media; 2012. 1130 p.
- Servidor de HTTP Apache. Versión 2.4 de la documentación. Apache Software Foundation. 2018. (Consultado el 19/2/2018.) Disponible en: <http://httpd.apache.org/docs/2.4/>
- O'Callaghan CA. OxCKD1 – a randomised controlled trial of the OxSalt1 care bundle to help renal patients learn how to lower the salt content of their diets. *ClinicalTrials.gov* (Consultado el 18/2/2018.) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01552317>