



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Estándares de calidad en el manejo y almacenamiento de datos en estudios clínicos

IV Jornada de Oncología Médica

Mauricio Cerda PhD

Centro de Informática Médica y Telemedicina,
ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile



23 y 24 de agosto de 2018 / Hotel Patagónico - Puerto Varas

Resumen

- Un estudio clínico en excel
- Captura de datos electrónica
- Experiencias MPBC & PRECISO
- Discusión

Excel para estudios clínicos

- Simple de usar y no requiere equipo/software especial

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	PESO	ALTURA	TEMPERATURA	PRESIÓN	FRECUENCIA CARDIACA (MIN)	NOMBRE PACIENTE	EDAD	OCUPACIÓN	DOMICILIO	DIAGNOSTICO 1	FARMACO 1	DOSIS 1 (mg)
2	34	158	37.30	124/94	79	Millaray Sáez	34	Cirujano	Pirque	B99.4	B-45509/13	679
3	78	145	35.90	123/102	64	Thiare Martínez	36	Granjero	San Miguel	K80.5	F-18664/16	300
4	115	112	34.81	121/104	83	Belen Morales	43	Actor	Puente Alto	K80.5	F-18664/16	300
5	70	149	33.33	129/108	61	Antonia Cortés	35	Agente de viaj	Providencia	E11	F-20476/13	500
6	107	157	39.31	83/89	109	Constanza Lagos	26	Dentista	San Miguel	M54.5	F-14035/14	400
7	95	123	39.22	106/83	69	Camila Flores	58	Taxista	El Bosque	J40	B-2185/16	500
8	97	170	41.56	107/105	70	Pia Godoy	36	Diseñador	Independencia	U97.3	F-88584/30	221
9	78	185	35.83	169/66	73	Emily Vergara	29	Secretario	Vitacura	D56.7	B-89645/73	766
10	89	181	36.65	106/73	73	Rodrigo Parra	35	Chef	El Bosque	K80.5	F-18664/16	300
11	73	175	37.06	135/70	59	Lucas Herrera	41	Barrendero	Peñalolén	F96.6	F-04448/70	756
12	91	135	39.19	118/84	76	Isabella González	64	Modelo	Providencia	K80.5	F-18664/16	300
13	120	159	36.41	119/92	57	Angel Jiménez	48	Carpintero	San José de M	X88.6	B-03284/14	653
14	64	143	36.40	120/74	59	Thomas Alvarado	27	Abogado	Cerrillos	J01.2	F-22891/16	1000
15	78	192	42.10	132/25	86	Julian Hartel	58	Traductor	Pudahuel	K26.7	B-66309/47	386
16	102	136	32.64	138/96	58	Josefina Toro	41	Fotógrafo	Pirque	M54.5	F-14035/14	400

Problemas de excel (1)

Problema	Potencial manejo
Información personal	Separar en 2 archivos
Control acceso	Encriptar archivo Excel
Inconsistencias (+ columnas)	Planificar adecuadamente
Respaldos	Planificar adecuadamente

The screenshot shows the Microsoft Excel interface. On the left, the 'Inicio' ribbon is visible with options like 'Pegar' and 'P30'. The main area shows the 'datosEstructurados' task pane with tabs for 'Datos', 'Revisar', 'Ver', and 'Programador'. The 'Datos' tab is active, showing options for 'Ajustar texto' and 'Combinar y centrar'. The 'General' section includes currency symbols (\$, %) and number formatting options (000, 00, 000).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
	PESO	ALTURA	TEMPERATURA	PRESIÓN	FRECUENCIA CARDIACA (MIN)	NOMBRE PACIENTE	EDAD	OCUPACIÓN	DOMICILIO	DIAGNOSTICO 1	FARMACO 1	DOSIS 1 (mg)	
1		34	158	37.30	124/94	79	Millaray Sáez	34	Cirujano	Pirque	B99.4	B-45509/13	679
2		78	145	35.90	123/102	64	Thiare Martínez	36	Granjero	San Miguel	K80.5	F-18664/16	300
3		115	112	34.81	121/104	83	Belen Morales	43	Actor	Puente Alto	K80.5	F-18664/16	300
4		70	149	33.33	129/108	61	Antonia Cortés	35	Agente de viaj	Providencia	E11	F-20476/13	500
5		107	157	39.31	83/89	109	Constanza Lagos	26	Dentista	San Miguel	M54.5	F-14035/14	400
6		95	123	39.22	106/83	69	Camila Flores	58	Taxista	El Bosque	J40	B-2185/16	500
7		97	170	41.56	107/105	70	Pia Godoy	36	Diseñador	Independencia	U97.3	F-88584/30	221
8		78	185	35.83	169/66	73	Emily Vergara	29	Secretario	Vitacura	D56.7	B-89645/73	766
9		89	181	36.65	106/73	73	Rodrigo Parra	35	Chef	El Bosque	K80.5	F-18664/16	300
10		73	175	37.06	135/70	59	Lucas Herrera	41	Barrendero	Peñalolén	F96.6	F-04448/70	756
11		91	135	39.19	118/84	76	Isabella González	64	Modelo	Providencia	K80.5	F-18664/16	300

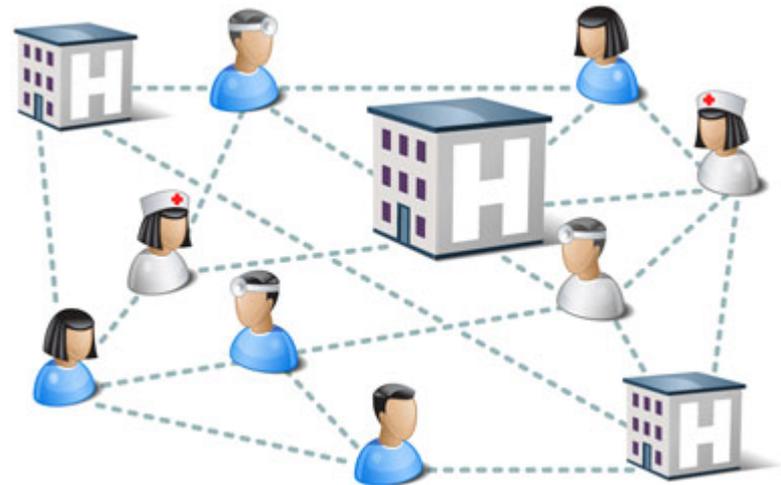
Problemas de excel (2)

- No hay trazabilidad de cómo se desarrolla el estudio.
- No escala en estudios multi-centro.
- Limitada capacidad de monitoreo: datos faltantes, desviaciones, diferencias entre centros.

© Randy Glasbergen
www.glasbergen.com



"For starters, I think we should find out who made the coffee that day!"



¿Qué estándares existen relacionados a estudios clínicos?

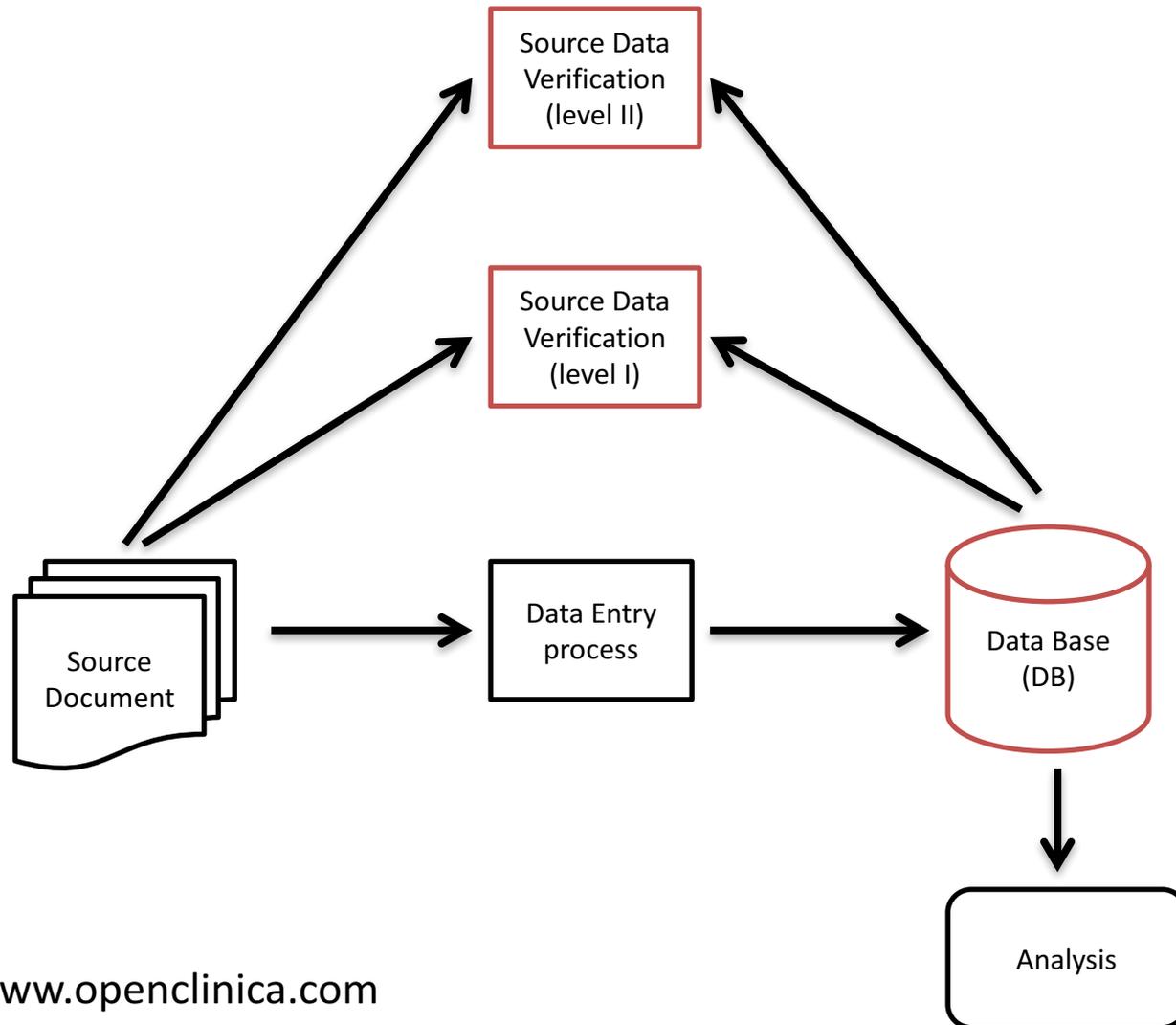
- Técnicos (servidores)
- **Herramientas (Software)**
- Buenas prácticas clínicas (procesos)

Norma	Certifica	Año de creación	Costo Aprox. USD	Tiempo de certificación (Meses)	Observaciones
ISO 9001	Procesos	1999	10000	6	
ISO 10781:2015	Estándares para intercambio de información	2009			
ISO 27001:2013	Seguridad de la información	2005		6-12	
Decreto 41	Regula fichas clínicas	2012	-	-	Regulación chilena
<i>FDA Compliant</i>	Datos clínicos electrónicos	2013	-	-	Entrega lista de requerimientos que deberían cumplir con respecto a la captura y almacenamiento de datos clínicos
<i>EMA Compliant</i>	Datos clínicos electrónicos	2010	-	-	Entrega lista de requerimientos que deberían cumplir con respecto a la captura y almacenamiento de datos clínicos
HIPAA	Certifica profesionales y entrega <i>checklist</i> de seguridad de la información	1996	-	-	
Tier	Infraestructura	1993	20000	3	Solo certificar sala datacenter
Tier	Infraestructura	1993	50000	6	Certifica edificio completo donde se encuentre el datacenter

Tabla 1: Resumen infraestructura y estándares

Estándares en Herramientas - Electronic Data Capture (EDC)

“...in the clinical trials field it actually means something fairly specific: using systems to collect clinical trial data in electronic form as opposed to paper form.”



Usando EDC (OpenClinica)

◀ **I Basic (0/9)** **II Body...(0/35)** **III Oth...(0/3)** ▶ -- Select to Jump --

Title: Información básica

Page: [Save](#) [Exit](#) 

1	Fecha de examen físico:	<input type="text" value="25-Apr-2014"/>	 	2	Tiempo de Examen Físico:	<input type="text"/>	 (HH:MM)
3	Altura:	<input type="text" value="22"/>	 (in)	4	Peso:	<input type="text"/>	 (lb)
5	Temperatura:	<input type="text" value="200"/>	 (F)	6	Pulso:	<input type="text"/>	 (per min)
7	Tarifa de respiración:	<input type="text" value="10"/>	 (per min)				

La presión arterial:

8	Sistólico	<input type="text"/>	 (mm)	Diastólico	<input type="text"/>	 (Hg)
---	-----------	----------------------	--	------------	----------------------	--

[Return to top](#) [Save](#) [Exit](#) 

Usando EDC (OpenClinica)

There are issue(s) with your submission. The data has NOT been saved. See below for details.

- [\[Temperature out of expected range of 95-](#)

I Basic (0/9) **II Body...(0/35)** **III Oth...**

Title: Información básica

Page:

1	Fecha de examen físico:	<input type="text" value="25-Apr-2014"/>
3	Altura:	<input type="text" value="22"/>
5	Temperatura: !	<input type="text" value="200"/>
7	Tarifa de respiración:	<input type="text" value="10"/>

La presión arterial:

8	Sistólico	<input type="text"/>
---	-----------	----------------------

[Return to top](#)

TEMPERATURE: Add Discrepancy Note

"TEMPERATURE" Properties:

Subject: **CAM102** Event: **Initial Treatment**
Event Date: **N/A** CRF: **Physical Exam España**
Current Value: More: [Data Dictionary](#)

Add Note

Description:*

Detailed Note:

Type:*

Set to Status:*

Assign to User:

Email Assigned User:

Usando EDC (OpenClinica)

[I Basic \(4/9\)](#)
[II Body...\(0/35\)](#)

Title: Información básica

Page: [Save](#)

1 Fecha de examen físico:

3 Altura:

5 Temperatura:

7 Tarifa de respiración:

La presión arterial:

8 Sistólico

[Return to top](#)

TEMPERATURE: Notes and Discrepancies

"TEMPERATURE" Properties:

Subject: **CAM102** Event: **Initial Treatment**
 Event Date: **20-May-2011** CRF: **Physical Exam**
 Current Value: **200** More: [Data Dictionary](#)
 [Audit History](#)

Note Details

documento fuente indica este valor Last updated: **25-Apr-2014** by manager
Assigned to: **Jon Smith (coordinator)**

ID: 15	Type: Query	Current Status: Closed	# of Notes: 1
---------------	--------------------	-------------------------------	----------------------

documento fuente indica este valor Status: Closed 25-Apr-2014 by manager
Assigned to: Jon Smith (coordinator)

[Temperature out of expected range of 95-110 degrees F.]

[Update Note](#) [Propose Resolution](#) [Close Note](#)

Begin New Thread

Audit History

Audit Event	Date/Time of Server	User	Value Type	Old	New
Item data value updated	25-Apr-2014 02:48:35	manager	TEMPERATURE		200

(This item was initially entered on 25-Apr-2014.)

EDC: tabla comparativa

	EDC		Excel		Papel	
Monitoreo en tiempo real (2)	High		Low		Low	
Reportes en tiempo real (3)	High		Low		Low	
Trazabilidad (1)	High		Medium		Low	
Curva de aprendizaje	Medium		Low		Low	
Infraestructura y personal especializado	High		Low		Low	

Software	Open Source/Commercial
OpenClinica	OpenSource or Commercial
S-Clinica	Commercial
Inform (Oracle)	Commercial

¿Qué es EDC?

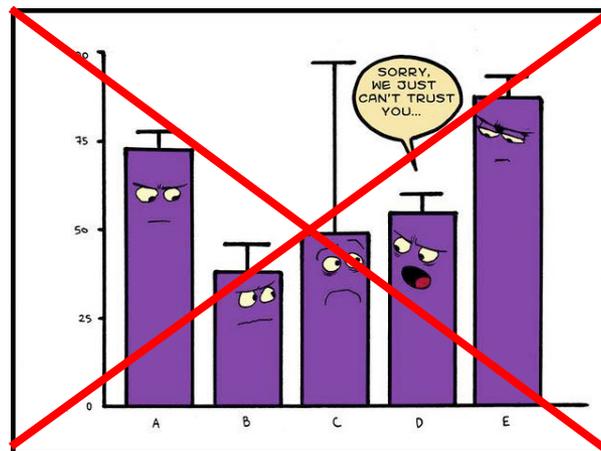
Software (web) para:

- Implementar electrónicamente Case Report Forms (eCRFs).
- Definir reglas para hacer revisiones lógicas en la entrada de datos
- Recolectar eCRFs
- Apoyar el proceso de verificación de datos (SDV)
- Definir, validar y extraer reportes desde los datos
- Manejar anotaciones, consultas y discrepancias en la captura de datos.



¿Qué NO ES EDC?

- Una herramienta para diseñar estudios
 - El punto de partida es un **estudio ya diseñado**.
 - Comienza su trabajo al implementar CRFs.
- Una herramienta para hacer análisis de datos. Para esto usar SPSS, Matlab, R.



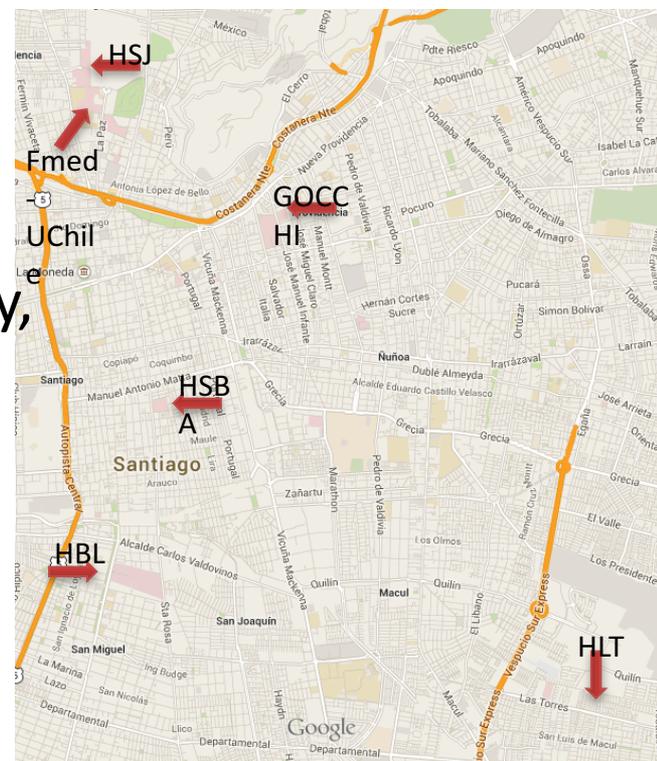
Experiencias en estudio MPBC

Primary Outcome (clinicaltrials.gov NCT02326857)

- Characterize distribution of invasive breast cancer stage II and III molecular profiles

Características

- 4 hospitales en Chile (+Argentina, Uruguay, Brasil, Mexico)
- 205 pacientes (1.000 en América Latina)
- Seguimiento 5 años
- 50.000 CRFs por paciente



Trazabilidad de las operaciones (1)

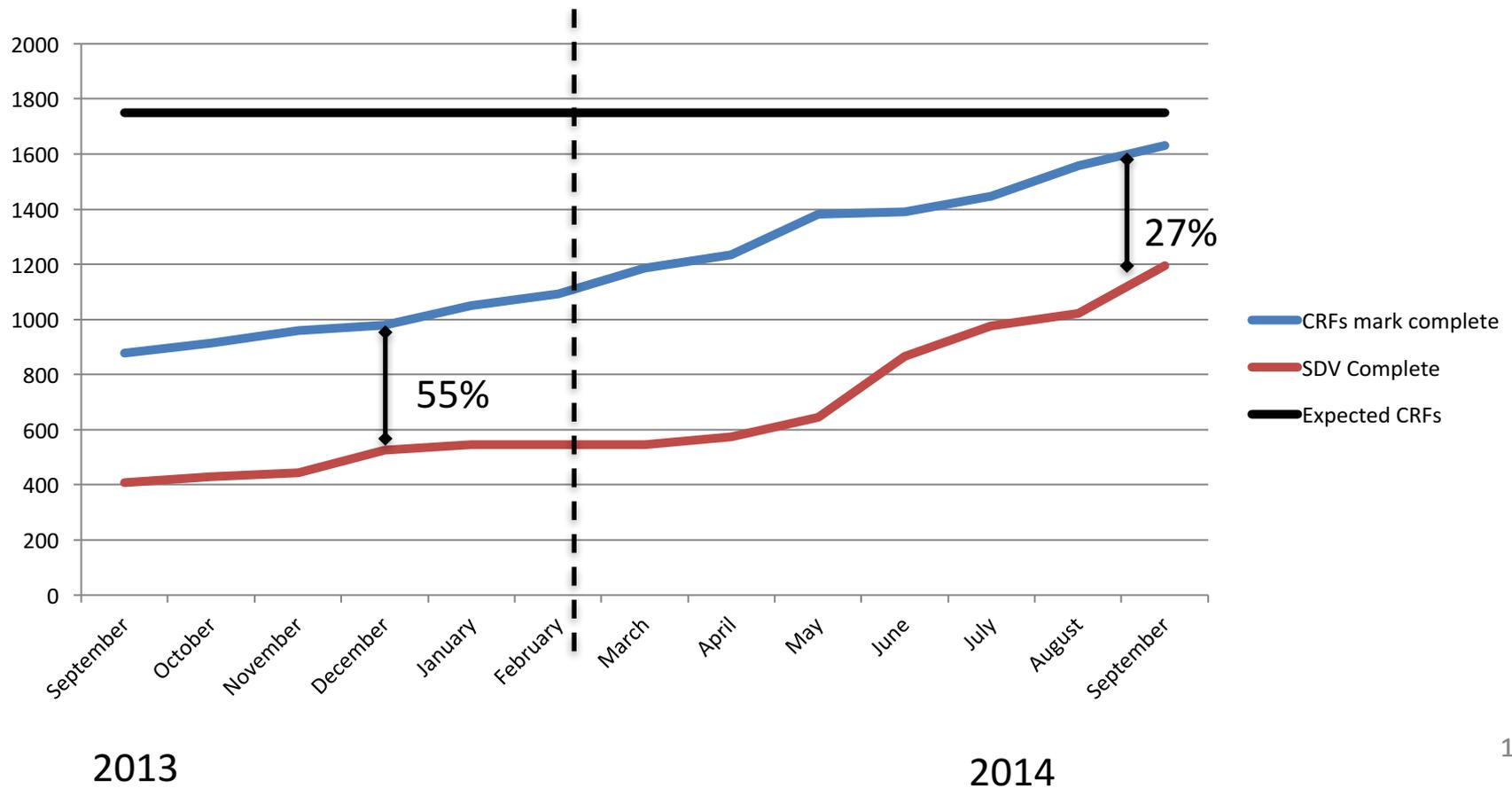
Para el CRF IA00: evento de cierre, modificaciones, revisión

Name	Version	Date Interviewed	Interviewer Name	Owner
Historia Reproductiva IA00 2012	v2.0es	13-Nov-2012	DR. <input type="text"/>	<input type="text"/>

Audit Event	Date/Time of Server	User	Value Type	Old	New
Event CRF marked complete	24-Jan-2013 05:58:46	<input type="text"/>	Status	available	unavailable
Item data status changed	24-Jan-2013 05:58:46	<input type="text"/>	IA00_ADD_BREASTFEED (1)	available	unavailable
Item data status changed	24-Jan-2013 05:58:46	<input type="text"/>	IA00_ADD_LIV_BRTH_AGE (1)	available	unavailable
Item data status changed	24-Jan-2013 05:58:46	<input type="text"/>	IA00_ADD_BF_DURATION (1)	available	unavailable
Event CRF SDV Status	18-Apr-2013 14:34:10	<input type="text"/>	EventCRF SDV Status	FALSE	TRUE

Reportes de Avance (3)

- (Enero 2014) Discusión con Epidemiologa para definir CRF críticos,
- (Marzo 2014) Inicio del uso de reportes mensuales
- (Noviembre 2014) Compartir reportes con otros miembros.



Pero, ¿se puede implementar en Chile?

- Estándares técnicos: privados, universidades cuentan con data centers (TIER-3) o similares.
- **Estándares herramientas**: OpenClínica (y otras) son herramientas certificadas por ejemplo GCP, 21 CFR Part 11 (y gratuitas)
- Disponer de estas condiciones, favorecen a tener procesos adecuados, sigue siendo un desafío.

Experiencias en estudio PRECISO

Primary Outcome ([clinicaltrials.gov NCT01633203](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01633203))

- To determine the rate of downstaging of locally advanced cT3-4 and/or N+ gastric carcinomas after 3 cycles of preoperative chemotherapy with ECX

Características

- 60 Pacientes cáncer gástrico
- CRFs diseñados por Patrick Werner (U-Heilbronn)
- CRFs modificados por Andrés Cortes (GOCCHI)
- Servidor alojado en datacenter U-Chile
- Respaldo mensual automático (encriptación + amazon).

Experiencias en estudio PRECISO

OpenClinica Community Edition PRECISO (NCT01633203) | Change Study/Site root (Study Director) en | Log Out

Home | Subject Matrix | Notes & Discrepancies | Study Audit Log | Tasks | Report Issue | Support | Study Subject ID Go

Alerts & Messages | **Instructions** | **Info** | **Icon Key**

Subject Matrix for PRECISO

15 | Show More | Select An Event | Add New Subject

Study Subject ID	Baseline	Patología Diagnóstica	Visita QTpre1CX	Visita QTpre2Cx	Visita QTpre3Cx	AE QT Pre-Operatoria	Cirugía	Patología Cirugía
2009-01-01	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	✓
2009-01-02	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	✓
2009-01-03	✓	📄	✓	✓	✓	📄	📄	✓
2009-01-04	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	✓
2009-01-05	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2009-01-06	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	✓
2009-01-07	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	📄
2009-01-08	✓	📄	✓	✓	✓	✓	📄	✓
2009-01-09	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	✓
2009-01-10	✓	📄	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2009-01-11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	📄	✓

Statuses

- Not Started
- Scheduled
- Data Entry Started
- Stopped
- Skipped
- Completed
- signed
- Locked
- Invalid

Actions

- View
- Edit

Discusión

- Seguir estándares (físicos, herramientas, procesos) no asegura la calidad, pero ayuda.
- Mejorar la calidad de los datos permite responder más (y mejor) preguntas científicas/clínicas.
- Requieren mayor esfuerzo que una planilla. Es posible de realizar en Chile.
- Si todavía se usa excel, por ejemplo en estudios de pocos pacientes, algunas prácticas mínimas recomendables: NO RUT/Nombre, usar clave, respaldos regulares.

« Data management should be planned well in advance of data collection. An ongoing process with data entered and checked as they become available allows timely recovery of errors and missing data »

Data management for prospective research studies using SAS® software. Kruse & Mehr. BMC Med Res Methodol. 2008; 8: 61.

**Universidad de Chile
F-Medicine (ICBM) / CIMT**

Jorge Mansilla (Eng)
Mauricio Cerda (PhD)
Steffen Härtel (Prof.)

MauricioCerda@med.uchile.cl
<http://www.scian.cl>



GOCCHI

Andrés Cortes (CM)
Hugo Ju (CM)
Bettina Müller (MD)



MPBC

Hosp. Barros Luco
Hosp. San Borja
Hosp. San José
Hosp. Luis Tisne
Inst. Salud Pública
PUC



**PRECISO
INC**



Decreto 41

detalle para llevarlas una certificación como tal. Específicamente sólo existe el Decreto 41, artículo 8, sección 1 [18], el cual entrega algunas directrices acerca del almacenamiento y protección de las fichas clínicas en soporte electrónico, las cuales se indican a continuación:

- a)** La información debe respaldarse en cada proceso de incorporación de los documentos.
- b)** Habrá una copia de seguridad en el lugar de operación de los sistemas de información y otra en un centro de almacenamiento de datos electrónicos que tenga un estricto control de acceso, registro de entrada y salida de respaldos.
- c)** Medidas de seguridad y barreras de protección frente a accesos no autorizados.
- d)** Sustitución de la información por la versión más reciente que se disponga, en el menor tiempo posible, en casos de alteración no programada.
- e)** Programas que permitan la restauración del servicio en el menor tiempo posible en los casos que deje de operar. [18]

Como se puede observar, la regulación es precaria, y no ofrecen requerimientos o especificaciones de cómo se deben almacenar, manejar y cuidar los datos, ya sea a