

Estudios Aleatorizados

Nigel Paneth M.D., MPH

College of Human Medicine Michigan State Univ.

paneth@msu.edu

Nicolás Padilla, M.D.

Universidad de Guanajuato, México

padilla@celaya.podernet.com.mx

Inicialmente en el sitio: www.pitt.edu/~super1/

Tipos de Estudios Experimentales

- 1. Verdaderos experimentos**
 - Estudios aleatorizados**
- 2. Casi-experimentos**

Casi-Experimentos

- a. Comparación transversal:
v.gr. Grupos o comunidades comparables**
- b. Comparación temporal:
v.gr. Antes y después de la intervención**
- c. Combinación de los anterior:
v.gr. Ensayo comunitario con análisis de series-tiempo.**

**¿Qué hace a los estudios
aleatorizados tan especiales?**

Mortalidad a cinco años en el proyecto de droga coronaria

- Clofibrato (N = 1,103 hombres)
20.0% murieron
- Placebo (N = 2,789 hombres)
20.9% murieron

Mortalidad a cinco años en el proyecto de droga coronaria

- Tomaron 80% o más de píldoras de clofibrato – **15.0% murieron**
- Tomaron menos del 80% de píldoras de clofibrato – **24.6% murieron**
- Tomaron 80% o más de píldoras de placebo – **16.4% murieron**
- Tomaron menos del 80% de píldoras de placebo – **25.8% murieron**

Puntos Metodológicos en Estudios Aleatorizados

- A. Terminología**
- B. Proceso de aleatorización**
- C. Estratificación**
- D. Ciego**
- E. Paso**
- F. Estudios “pragmáticos”**
- G. Propósito de los estudios aleatorios controlados (RCT)**

Terminología

Población del estudio

- grupo de intervención (tratamiento)
- grupo control (placebo)

Población de referencia

Asignación

Intención de tratar

El Proceso de Aleatorización

1. La igual distribución de características medidas en los grupos del estudio es *optimizada* pero nunca absolutamente asegurada.
2. Aleatorización aumenta la probabilidad de que variables *sin medir o desconocidas* estén igualmente distribuídas entre los dos grupos.

3. La aleatorización asignando la intervención, *promueve* el evitar sesgos.
4. Idealmente, al esquema de aleatorización, la asignación es desconocida inicialmente. (Muestreo sistemático es conocido inicialmente, lo cual es una limitación de este esquema de muestreo).
5. Aleatorización aplica *a los individuos aleatorizados, no a los grupos actualmente recibiendo tratamiento o placebo*. Por lo tanto, análisis *siempre*, será de intención a tratar; no se permiten exclusiones después de la aleatorización es hecha.

Estratificación

Se puede estratificar o no. Entre más pequeño el tamaño de muestra, más aconsejable es la estratificación.

**Características comunes a estratificar -
edad, género, raza, hospital/clínica.**

Cegando

Cegar no es inherente a los estudios aleatorizados, pero deberá realizarse siempre que sea posible ya que el efecto del placebo es poderoso. Cegar requiere el uso del placebo o de tratamiento alternativo que no pueda ser distinguido del tratamiento.

- **Ciego sencillo**: paciente no sabe en qué grupo está situado.
- **Doble ciego**: el paciente y la persona que administra la intervención desconocen que está recibiendo/administrando.
- **Triple ciego**: paciente, intervencionista y analista de datos desconocen que se está administrando/recibiendo.

Cruzado

El problema es que el grupo control puede tener el tratamiento de otras fuentes. Problema común en estudios de monitoreo.

Estudios “Pragmáticos”

Es el concepto de que el estudio debería reflejar las condiciones del mundo real. Algunas veces puede ser efectuado después de estudios más “experimentales” en un selecto grupo de pacientes.

Propósitos de los Estudios Controlados Aleatorizados (RCT'S)

Un estudio aleatorizado puede ser del tratamiento de una enfermedad (el cual podría no ser realmente parte de la epidemiología) o un método de prevención primaria (v.gr. Vacunación), o un método de prevención secundaria (v.gr. Monitoreo).

Concepto de PODER como se Aplica a RCT

- **Error tipo 1:** Falsamente *creyendo* en la hipótesis nula o concluyendo que una diferencia existe cuando no la hay. Valores de p son planeados para proteger contra este error.
- **Error tipo II:** Falsamente fracasando para rechazar la hipótesis nula o concluyendo que *no hay diferencias significativas*, cuando hay una diferencia, pero es demasiado pequeña para detectarla en un estudio de este tamaño.

Poder es definido como la habilidad de un estudio para EVITAR hacer un error tipo II

El mayor problema en RCT es estudios pequeños cayendo en errores tipo II (v.gr. Estudios que tienen bajo poder). Esto ha sucedido repetidamente en medicina.

Ejemplo: anticoagulantes en infarto del miocardio.

Temas Éticos en Estudios Aleatorizados

- 1. Concepto de equidad - el punto en el cual no se está seguro si el placebo o el tratamiento es mejor. Este es el punto de vista en el que el estudio es mejor iniciado.**
- 2. A mayor información de un nuevo tratamiento, más difícil es realizar el estudio (aleatorizar al primer paciente).**

3. Puede ser no ético negar un nuevo tratamiento al grupo placebo, pero la historia de los estudios sugiere que es mejor, a menudo, estar en el grupo placebo.

Ejemplo:

En neonatos - sulfa para infecciones, oxígeno para enfermedad pulmonar, y esto fue descubierto sólo a través de estudios aleatorizados.

4. Puede ser no ético *no realizar* un estudio, debido a que previene nuevo conocimiento de ser obtenido y usado.

Ejemplo:

Folatos pata defectos del tubo neural.

5. Salud pública es siempre mas útil, con adecuada evaluación, y la mejor evaluación son les estudios aleatorizados.

Estimación del Efecto de Tamaño en RCT

- A. Si el resultado es dicotómico, hay dos formas comunes de estimar el efecto de tamaño:
1. *Reducción porcentual* en el riesgo absoluto de el resultado.
 2. *Reducción porcentual* en el riesgo relativo del resultado (menos usado).

Reducción Porcentual en el Riesgo Absoluto del Resultado

Si mortalidad es de 8% en el grupo del placebo y 6% en el grupo de la intervención, luego la **reducción porcentual** en mortalidad es:

$$\frac{8\% - 6\%}{8\%} = 25\% \text{ de reducción}$$

Reducción Porcentual en el Riesgo Relativo del Resultado

Si en el grupo placebo una exposición lleva un riesgo relativo de la enfermedad de 3.0, y en el grupo de la intervención 2.0, calculamos la reducción porcentual en el riesgo relativo

$$\frac{3.0 - 2.0}{3.0} = 33\% \text{ de reducción}$$

**B. Si el resultado es contínuo,
hablamos usualmente de cambios en
las unidades de la desviación estándar.**

**Por ejemplo, si un programa especial eleva
el IQ de niños de 100 a 105, y sabemos que
la desviación estándar de IQ en esta
población es de 15 puntos, luego**

$$\frac{105 - 100}{15} = 1/3 \text{ de mejoría de una DS}$$

Esto es más útil que decir 5 puntos de mejoría, como que el cambio de 5 puntos en la población, es relativo a la variación del IQ en la población.

Meta-Análisis

Una forma cuantitativa al resumir estudios de investigación , restringido a los estudios aleatorizados.

1. Deberá tener estrictos criterios si agrupación de estudios es emprendida.
 - a. Calidad de estudios
 - b. Comparabilidad de estudios.

- 2. En epidemiología, es práctica común resumir razón de momios (odds ratio) o riesgos relativos, e intervalos de confianza en una figura. Diamond la usó para indicar la odds ratio agrupada.**
- 3. Fuerte tendencia hacia el uso incrementado del meta análisis. Colaboración Cochrane es una red internacional de investigadores en “meta-analizar” específicos campos de la medicina. Muchos campos así desarrollados son la medicina perinatal, el cual se actualiza cada 6 meses de todos los conocidos RCT en realización o ya publicados.**

Estudios Comunitarios

- 1. Pueden y deben ser aleatorizados, pensando en la aleatorización como algo menos urgente que en los estudios a nivel individual. Planeación de series de tiempo, un casi-experimento, es a menudo usado.**
- 2. El único tipo de estudio posible si la intervención es ecológica.**

V.gr. Medios masivos, abastecimiento de agua, etc.

- 3. No se seleccionan sujetos individuales para estudiar. Ahorro en costos de reclutamiento y enrolamiento individual.**
- 4. Esencial encuestas comunitarias basales y de seguimiento.**
- 5. Ideal para usar sistemas de monitoreo ya en funciones.**

Reclutamiento de comunidades

**Establecimiento de sistemas
basales y de monitoreo**

**Asignación aleatoria de comunidades en
grupo de tratamiento y grupo control**

Comunidades control

Comunidades entratamiento

No tratamiento

Tratamiento

Migración de comunidades

Migración de comunidades

Monitoreo continuo

**Pérdida de seguimiento
(resultados desconocidos)**

**Pérdida de seguimiento
(resultados desconocidos)**

Resultados conocidos