



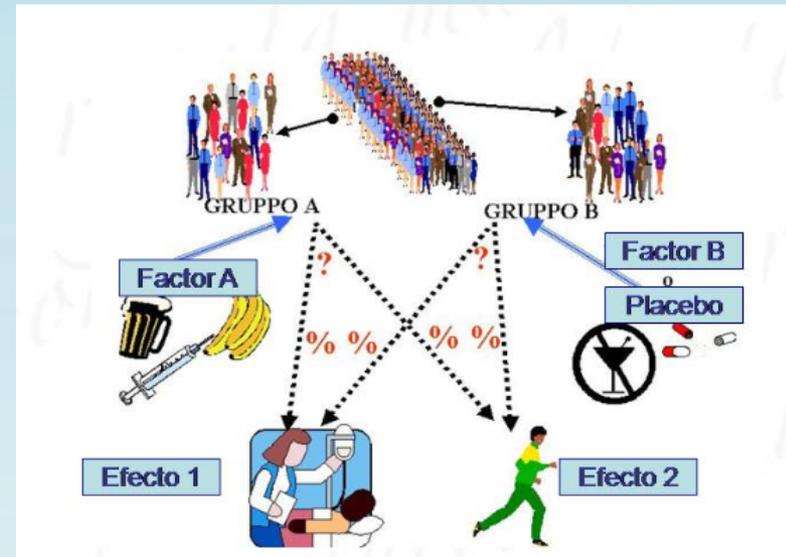
Facultad de Medicina  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

# Diseños de Investigación (V) Estudios experimentales

OSCAR URREJOLA ORTIZ

# Contenidos

- Identificar los aspectos característicos de los diseños experimentales
  - Aspectos generales
  - Clasificación de los estudios experimentales
  - Ensayos Clínicos Controlados
    - Mecanismos para evitar sesgos
    - Análisis
    - Validez interna y externa
    - Aspectos éticos
    - Ventajas y desventajas
  - Estudios cuasi-experimentales

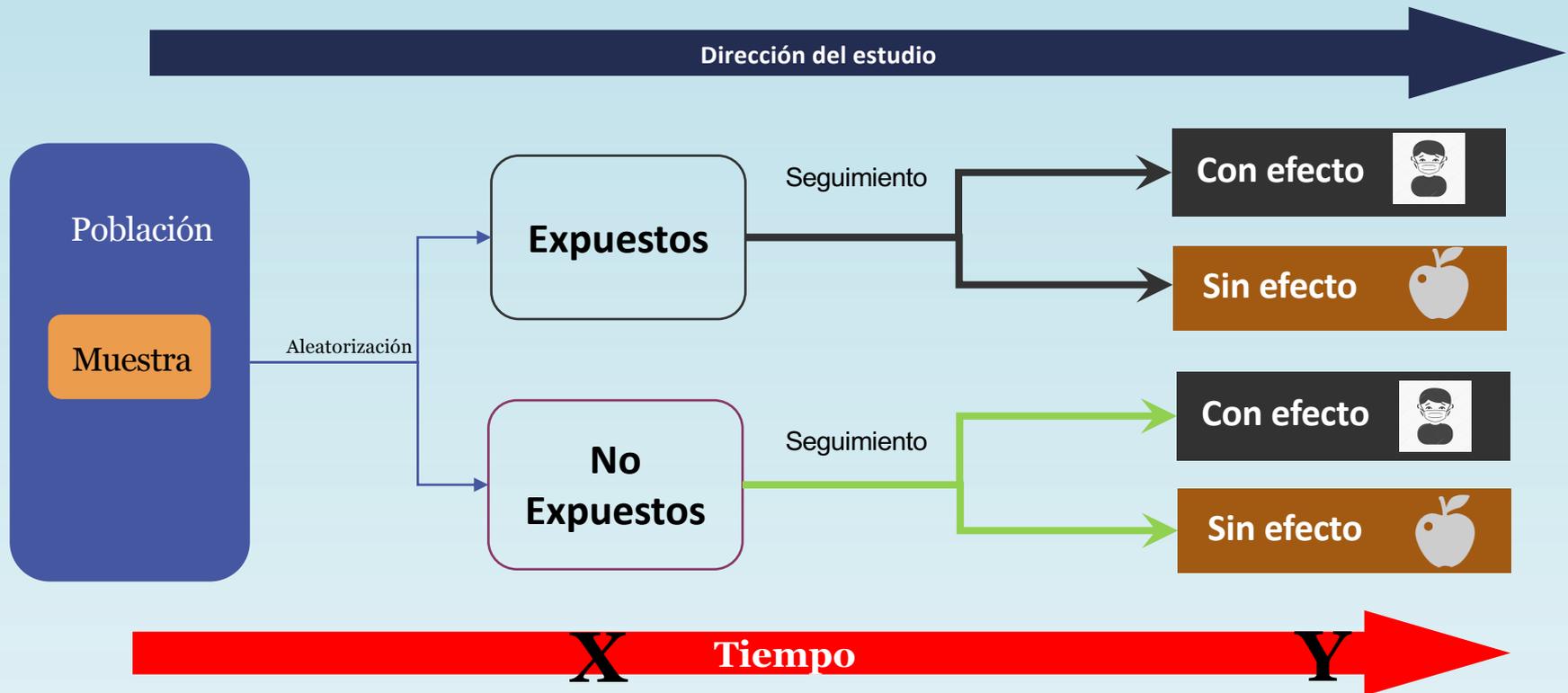


# Aspecto generales

- Experimento para investigar el rol de un agente en la causalidad, prevención o tratamiento de una enfermedad.
- El investigador asigna a los individuos a dos o mas grupos que reciben, o no reciben, el tratamiento.
- La manipulación de la exposición por parte del investigador es el sello que distingue a los estudios experimentales de los observacionales
- Es un estudio de cohorte.
- Dado que se puede controlar un mayor numero de variables, se considera que obtienen mejor información sobre causalidad.



## Diseño básico



# Clasificación de estudios

Criterios de ordenamiento



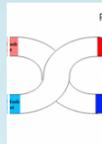
# Clasificación de los estudios experimentales



Según la unidad a la que se asigna el tratamiento



Según el propósito



Según el método para administrar el tratamiento



Según el número de tratamientos que se evalúan



## Según la unidad a la que se asigna el tratamiento

### → Ensayo Controlado Aleatorizado

- Ensayos individuales, en los que el tratamiento se asigna a cada individuo. Los individuos son asignados al azar a recibir o no una intervención y son seguidos en el tiempo para determinar el efecto de la intervención.

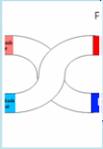
### → Ensayo Controlado no Aleatorizado o cuasi – experimental

- Ensayos comunitarios, en los que el tratamiento se entrega a una comunidad entera; se comparan comunidades. El investigador manipula la exposición, pero no asigna aleatoriamente los individuos a los grupos expuestos y no expuestos (Ej: comunidades vacunadas, regiones con flúor en agua).



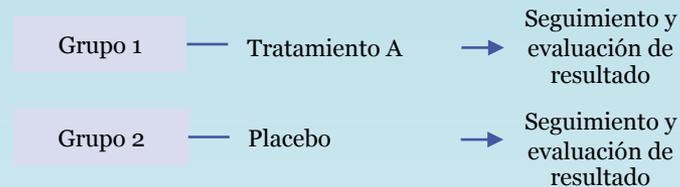
## Según el propósito

- Ensayo preventivo o profiláctico: investigan una medida para prevenir la ocurrencia de una enfermedad (ensayos de prevención primaria) en sujetos sanos. Son de larga duración y requieren de un gran número de participantes
  - Por ejemplo: entrega de vitaminas o minerales, remover un factor de riesgo (exposición nociva o cambios de conducta) para evitar o reducir enfermedades.
  
- Ensayo terapéutico o clínico: investiga una medida para tratar una enfermedad existente (ensayos de prevención secundaria). Son de menor duración y requieren un número reducido de participantes.
  - Por ejemplo, comparar tipos de cirugía, drogas, tratamientos.



## Según el método para administrar el tratamiento

- **Tratamiento paralelo:** cada grupo recibe simultáneamente un tratamiento (un grupo recibe tratamiento y el otro placebo).



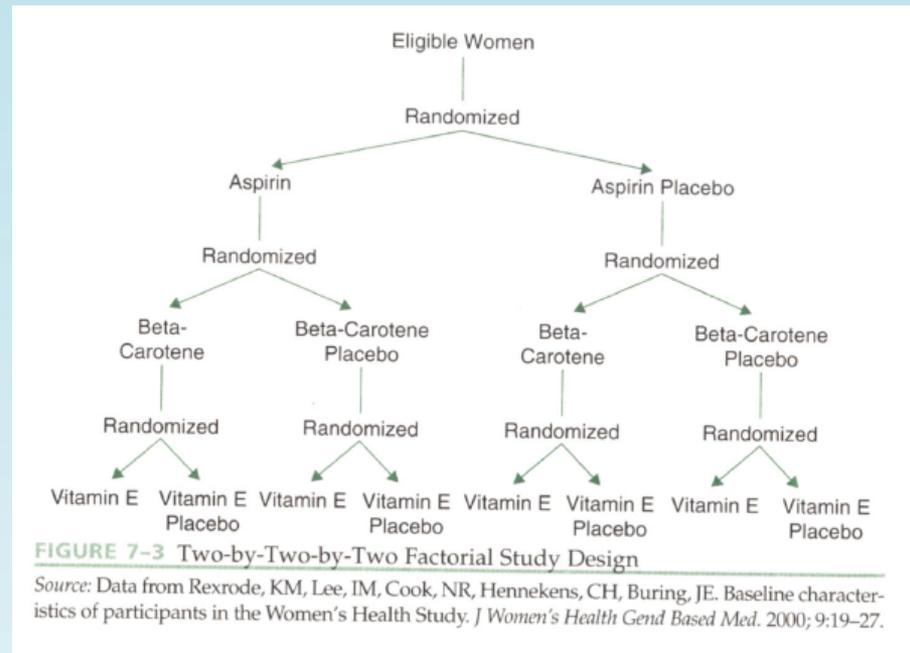
- **Ensayo cruzado (Crossover):** Cada grupo recibe todos los tratamientos, uno después del otro. El orden del tratamiento difiere para grupo.





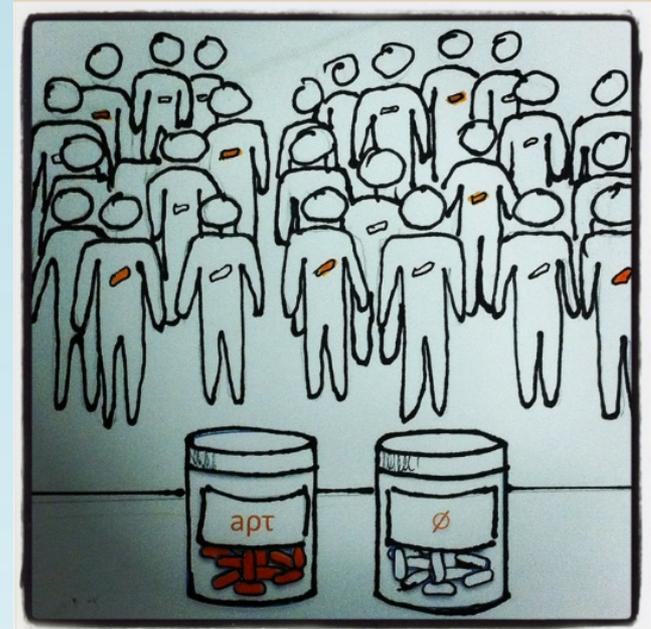
## Según el número de tratamientos que se evalúan

- Diseño simple: cada grupo recibe tratamiento con un solo componente (por ejemplo, una sola droga)
- Diseño factorial: Cada grupo recibe dos o mas tratamientos
  - En el ejemplo
    - Grupo 1: Aspirina-Beta caroteno-Vitamina E
    - Grupo 2: Aspirina-Beta Caroteno-placebo
    - Grupo 3: Aspirina-Placebo-Vitamina E
    - Grupo 4: Aspirina-placebo-placebo
    - Grupo 5: Placebo-Beta caroteno-vitamina E
    - Grupo 6: Placebo-Beta caroteno-Placebo
    - Grupo 7: Placebo-Placebo-Vitamina E
    - Grupo 8: Placebo-Placebo-Placebo



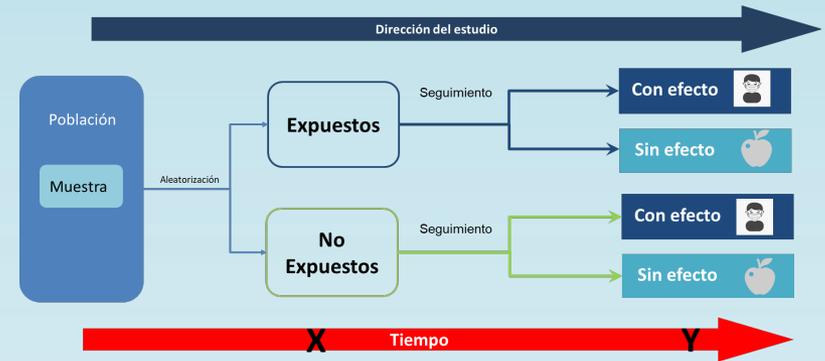
# Ensayo clínico controlado aleatorio

- Compara los efectos de 2 o más intervenciones que han sido asignadas aleatoriamente en grupos de pacientes tratados simultáneamente.
- El investigador asigna la exposición.
- Mediante un proceso al azar (ALEATORIO) se decide quiénes constituirán el grupo con tratamiento y el grupo control (recibiendo placebo, tratamiento habitual o ninguna intervención).
- El proceso aleatorio hace a los grupos comparables en las variables más relevantes.
- Son considerados el estándar de oro para demostrar o refutar los beneficios de una intervención.

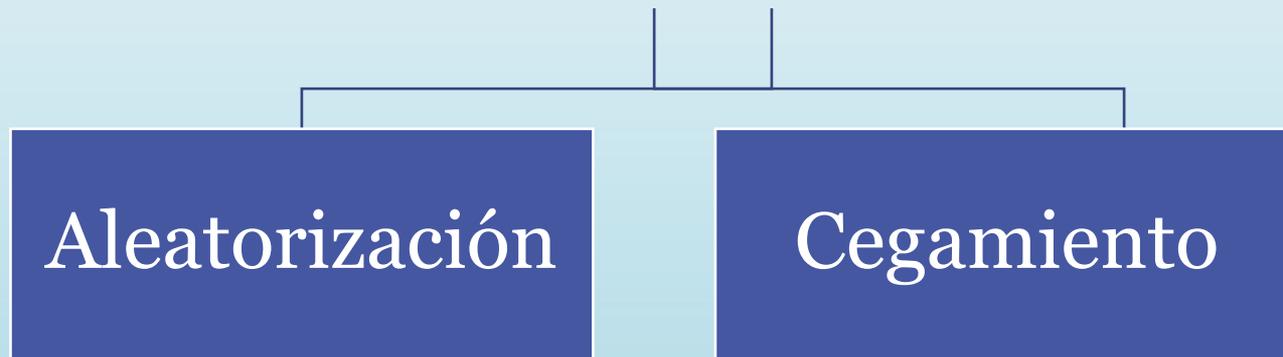


# Pasos en el desarrollo de un ECC

1. Selección de una muestra de la población
  - Definir criterios de inclusión/exclusión
  - Cálculo del tamaño muestral
2. Medición de variables basales
3. Aleatorización
4. Aplicación de intervenciones en ciego
5. Seguimiento de las cohortes y medición de variables de resultados. Análisis

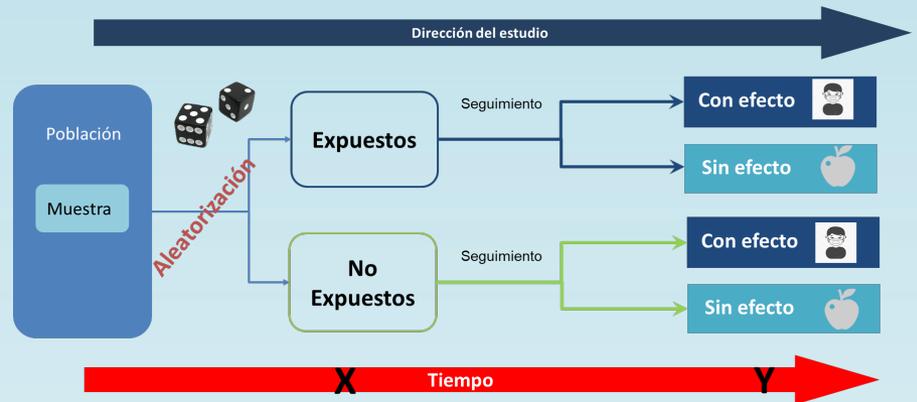


# Mecanismos para evitar sesgos



# Mecanismos para evitar sesgos: Aleatorización

- Proceso de asignación al azar de los individuos a los grupos de tratamiento o control.
- Equilibra las características basales de los grupos y los hace comparables con respecto a factores conocidos y desconocidos (equilibra confundentes).
- Objetivo: controlar variables de confusión



# Mecanismos para evitar sesgos: cegamiento

- Proceso mediante el cual los participantes del estudio no conocen las asignaciones de tratamiento de los distintos grupos.
- 4 niveles de cegamiento:
  - los que asignan el tratamiento
  - pacientes
  - médicos a cargo del control de los pacientes durante el estudio
  - analistas
- Es necesario explicitar a qué niveles se produce el cegamiento.
- Objetivo: controlar el sesgo de información



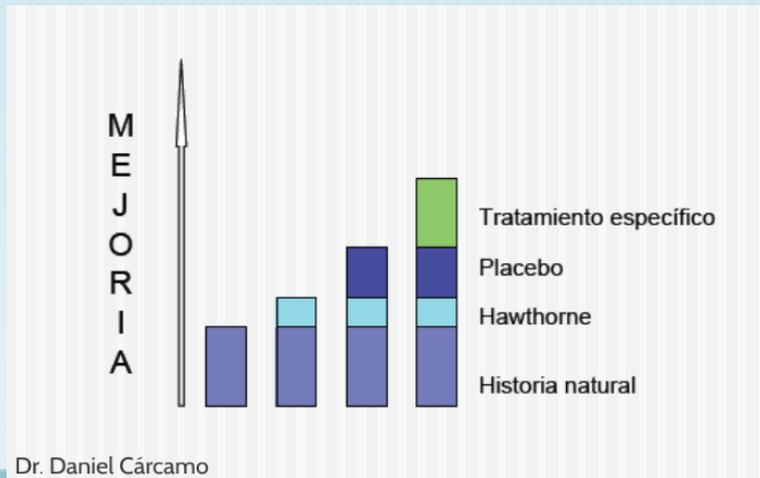
# Potenciales beneficios del cegamiento

Participantes	Investigadores	Evaluadores
<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; probabilidad de respuestas sesgadas</li><li>• &gt; Probabilidad de cumplimiento del régimen de tto</li><li>• &lt; probabilidad de buscar intervenciones adicionales</li><li>• &lt; probabilidad de abandono y pérdida de seguimiento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; probabilidad de transferir sus inclinaciones y actitudes a los participantes</li><li>• &lt; probabilidad de administración diferenciada de co-intervenciones</li><li>• &lt; probabilidad de alentar o desalentar la continuación en el ensayo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; probabilidad de evaluación sesgada de los resultados</li></ul>

Fuente: Blinding in randomized trials: hiding who got what. Kenneth F Schulz, David A Grimes. The Lancet • Vol 359 • February 23, 2002

# Placebo

- Agente farmacológicamente inactivo, que se entrega como sustituto de un agente farmacológicamente activo.
- No tiene un efecto biológico sobre una determinada enfermedad.
- Debe ser idéntico al tratamiento que se está probando y entregarse en las mismas condiciones
- El efecto placebo: mejoría clínica que se produce como resultado de la percepción del paciente de estar recibiendo una intervención terapéutica efectiva.
- Objetivo
  - Aplicar el ciego a las intervenciones asignadas de modo de determinar la verdadera magnitud de la intervención en estudio, controlando el efecto placebo.
  - controlar el sesgo de información.



# Efecto Hawthorne

- Cambios en el comportamiento de los participantes como resultado de su conocimiento de estar sometido a un estudio, sin aplicar ningún tipo de manipulación procedente del experimento (reactividad psicológica)
- Los psicólogos sociales explican que los sujetos, al darse cuenta de que están siendo observados, generan creencias acerca de lo que los experimentadores esperan de ellos. Motivados por la conformidad y la deseabilidad social, los individuos cambian su comportamiento para alinearlos con estas creencias.



# Tipos de Análisis

- No todos los pacientes asignados a recibir una intervención realmente la reciben (no todos adhieren)
- No siempre el seguimiento de los pacientes es completo (pérdidas)



## **Análisis por Intención de Tratar**

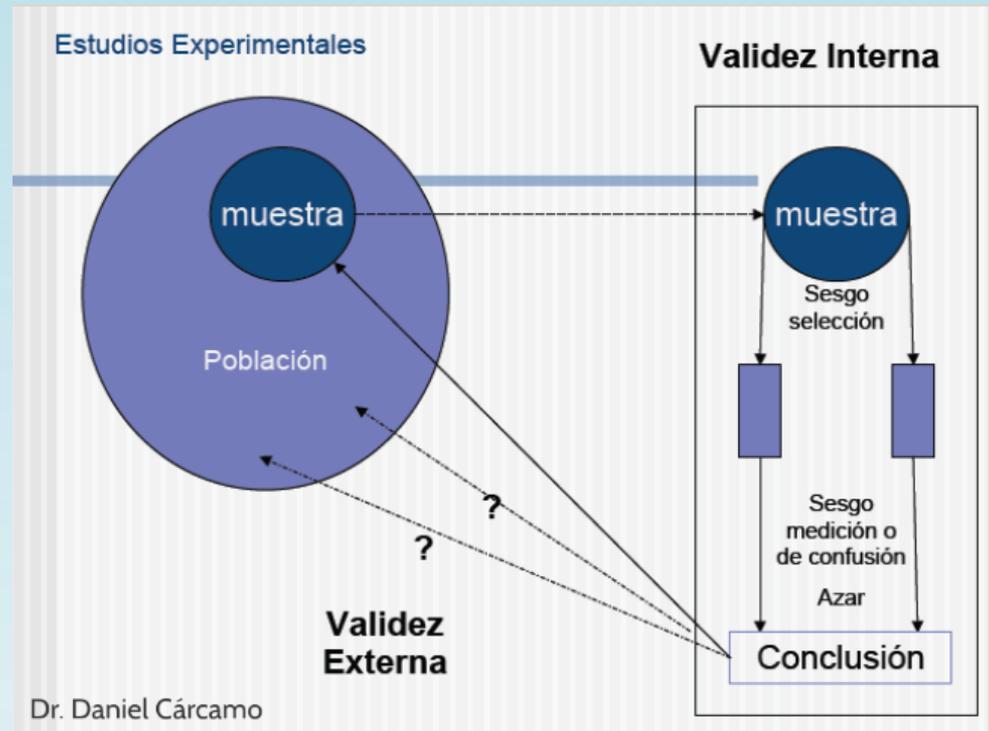
- Se analizan todos los sujetos según el grupo al que fueron asignados aleatoriamente al inicio, independientemente de si completaron el seguimiento.
- Se mantiene el equilibrio logrado con la aleatorización; asemeja lo que ocurre en la realidad.
- Desventaja: la magnitud del efecto puede ser subestimada debido a quienes no adhirieron al protocolo.

## **Análisis explicativo (de eficacia)**

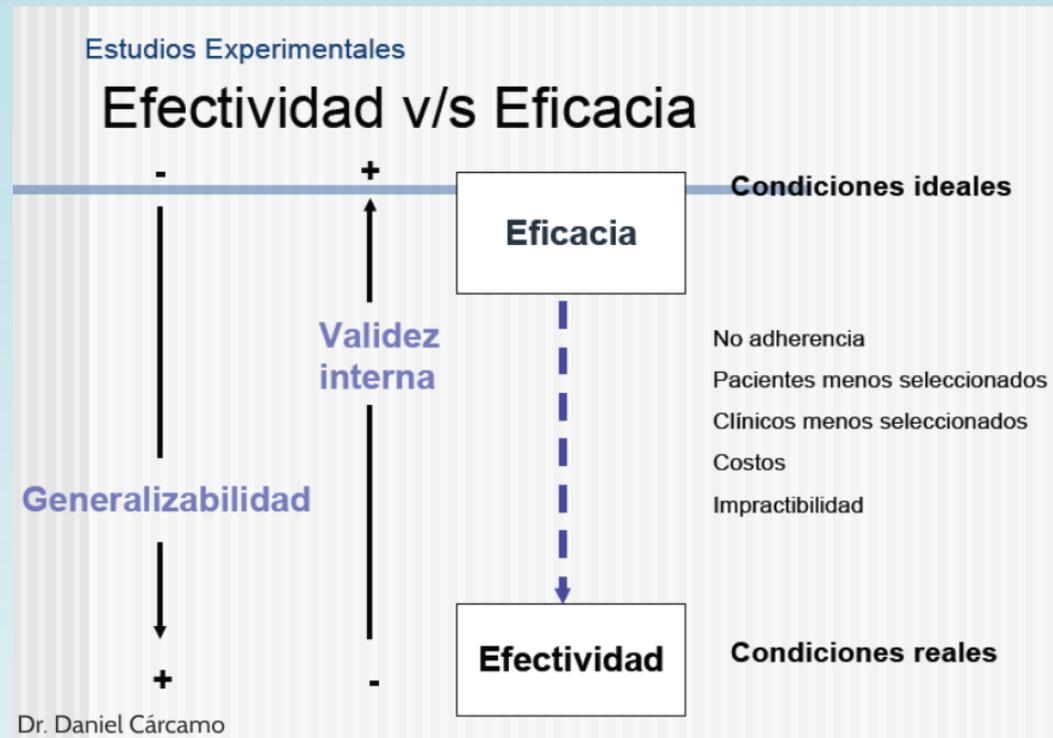
- Determina el efecto del tratamiento en condiciones ideales.
- Compara los resultados en aquellas personas que completaron el tratamiento e ignora el resultado de los que no siguieron (de cualquiera de los dos grupos).

# Validez (interna/externa)

- Validez interna (Eficacia)
  - Capacidad de un estudio para inferir que una asociación observada entre la exposición y el resultado es una relación causal plausible.
  - Amenazas comunes: error, sesgo, confusión y el azar.
- Validez externa (Efectividad)
  - Capacidad de generalizar los resultados a poblaciones más allá de los sujetos de estudio (condiciones reales).



# Validez (externa/interna)



# Aspectos éticos

- Consentimiento informado
- Confidencialidad
- Respeto a los DDHH
- Integridad científica: verdad, rigor y objetividad, independencia, imparcialidad y neutralidad, cooperación y honestidad, transparencia y justicia, compromiso y responsabilidad social. *Cátedras UNESCO de Bioética.*

*“El gobierno de los Estados Unidos hizo algo incorrecto – profunda y moralmente incorrecto-. Fue una atrocidad hacia nuestro compromiso con la integridad y la igualdad para todos nuestros ciudadanos... claramente racista.”*

*Disculpa del Presidente Clinton a los 8 sobrevivientes del Experimento Tuskegee, Mayo 16, 1997.*



# Fases para experimentación de drogas en humanos

Fase I	Estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (pediatría).
Fase II	Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad. Objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta del mismo
Fase III	Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Recoge información sobre indicaciones de uso, efectos adversos, dosis recomendadas.
Fase IV	Vigilancia post marketing para ver efectos raros, poco frecuentes.se realizan con un medicamento después de su comercialización.

## Ventajas

---

- Científicamente son más rigurosos comparados con los estudios observacionales.
- Entregan la mejor evidencia para la causalidad.
- Mayor control de sesgos.
- Permite medir tasas de incidencia y múltiples medidas de efecto.
- Examina efectos adversos: permite conocer y cuantificar la aparición de efectos colaterales a consecuencia de la intervención en estudio.

## Desventajas

---

- Complejidad: la posibilidad de manipular la variable independiente, determinar causalidad y experimentar en seres humanos, confiere a los ensayos clínicos un alto grado de complejidad.
- Pérdida de sujetos.
- Intervenciones estandarizadas pueden ser diferentes de la práctica cotidiana.
- Costosos en tiempo y dinero.
- Sesgo de publicación: se tiende a publicar solo los que dan resultados positivos.
- Reticencia a participar de pacientes y médicos.

# Diseños cuasi-experimentales

- Es una investigación que posee todas las características de un experimento, excepto que los sujetos no se asignan en forma individual aleatoriamente a los grupos de tratamiento; si incorpora la aleatorización de conglomerados (comunidades, escuelas, consultorios, cárceles, regimientos, internados, hospitales y otros).
- En ausencia de aleatorización individual, el investigador se enfrenta con la tarea de identificar y separar los efectos de los tratamientos del resto de factores que afectan a la variable dependiente.
- Una característica de los cuasi-experimentos es el incluir "grupos intactos", es decir, grupos ya constituidos.

# Tipos de diseños cuasi-experimentales

- **Experimentos naturales:** son los experimentos que se desarrollan en la población sin que medie ningún tipo de intervención intencionada. La intervención se da de forma natural o circunstancial y luego se evalúa la presencia de la enfermedad con el fin de evaluar el efecto de la intervención no intencionada.
- **Estudios con controles históricos:** consiste en comparar un grupo de pacientes que reciben una intervención o tratamiento con un grupo que había sido tratado con otro tipo de intervención en el pasado.
- **Estudios antes/después:** establece una medición previa a la intervención y otra posterior. Además, puede incluir un grupo de comparación que no reciba la intervención y que se evalúa también antes y después con el fin de medir otras variables externas que cambien el efecto esperado por razones distintas a la intervención.

## Ventajas

---

- Son factibles dado que se pueden realizar en pequeñas unidades, por lo cual son más baratos y tienen menos obstáculos prácticos.
- Permiten realizar investigaciones dentro de un marco de restricciones, particularmente la falta de aleatorización individual.
- Facilitan el desarrollo de estudios en ambientes naturales.
- Es posible inferir relaciones causales entre la variable independiente y la variable dependiente, pero su probabilidad de ser verdadera es relativamente baja en comparación con los diseños experimentales verdaderos.

## Desventajas

---

- La variable independiente puede confundirse con variables extrañas, por lo que no se sabe si un cambio en la variable dependiente se debe realmente a la variación de la variable independiente.
- Al utilizar grupos naturalmente formados, existe la posibilidad de que se presenten sesgos en la selección.
- Al tomar los grupos intactos, el investigador no tiene la certeza de que la muestra sea representativa de la generalidad, lo que constituye una amenaza a la validez externa.
- Es mucho más vulnerable a las amenazas contra la validez inferencial, en comparación con la estrategia experimental.

# Tamaño del efecto

- Effect size
- “familia de índices que mide la **magnitud de un efecto de tratamiento**” (Lipsey and Wilson, 1993)
- “Una forma de cuantificar el tamaño de la diferencia entre 2 grupos”

# Tamaño del efecto

- Debemos considerar la fuerza de la evidencia en relación a la hipótesis nula ( p value) , PERO
- Más importante:
  - **Cuan grande es la DIFERENCIA:**
    - **“SIGNIFICANCIA CLINICA”**
- > tamaño del efecto > efecto de la intervención

**> PROBABILIDAD de tener un buen poder estadístico**

# TE: método promedio estandarizado

$$\text{Effect Size} = \frac{[\text{Mean of experimental group}] - [\text{Mean of control group}]}{\text{Standard Deviation}}$$

$$\overline{ES} = \frac{\bar{X}_{G1} - \bar{X}_{G2}}{S_{pooled}}$$

$X_{G1}$ =Mean group 1

$X_{G2}$ =Mean group 2

$$S_{pooled} = \sqrt{\frac{s_1^2(n_1 - 1) + s_2^2(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$S_1$ =SD group 1

$S_2$ =SD group 2

# Bioestadística asociada

# Ttest

```
. ttest mpg=20
```

```
One-sample t test
```

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
mpg	74	21.2973	.6725511	5.785503	19.9569	22.63769

```
mean = mean(mpg)
```

```
Ho: mean = 20
```

```
t = 1.9289
```

```
degrees of freedom = 73
```

```
Ha: mean < 20
```

```
Pr(T < t) = 0.9712
```

```
Ha: mean != 20
```

```
Pr(|T| > |t|) = 0.0576
```

```
Ha: mean > 20
```

```
Pr(T > t) = 0.0288
```

# Ttest

```
. ttest mpg, by(treated)
```

```
Two-sample t test with equal variances
```

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	12	21	.7881701	2.730301	19.26525	22.73475
1	12	22.75	.9384465	3.250874	20.68449	24.81551
combined	24	21.875	.6264476	3.068954	20.57909	23.17091
diff		-1.75	1.225518		-4.291568	.7915684

```
diff = mean(0) - mean(1)  
Ho: diff = 0
```

```
t = -1.4280  
degrees of freedom = 22
```

```
Ha: diff < 0  
Pr(T < t) = 0.0837
```

```
Ha: diff != 0  
Pr(|T| > |t|) = 0.1673
```

```
Ha: diff > 0  
Pr(T > t) = 0.9163
```

# Ttest

```
. ttesti 24 62.6 10 48 70.1 12
```

```
Two-sample t test with equal variances
```

	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
x	24	62.6	2.041241	10	58.37737	65.82263
y	48	70.1	1.732051	12	66.61556	73.58444
combined	72	67.6	1.396396	11.84881	64.81567	70.38433
diff		-7.5	2.845422		-13.17502	-1.824984

```
diff = mean(x) - mean(y)                                t = -2.6358  
Ho: diff = 0                                           degrees of freedom = 70
```

```
Ha: diff < 0  
Pr(T < t) = 0.0052
```

```
Ha: diff != 0  
Pr(|T| > |t|) = 0.0103
```

```
Ha: diff > 0  
Pr(T > t) = 0.9948
```

# Ttest

```
. ttest mpg1==mpg2, unpaired
```

```
Two-sample t test with equal variances
```

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
mpg1	12	21	.7881701	2.730301	19.26525	22.73475
mpg2	12	22.75	.9384465	3.250874	20.68449	24.81551
combined	24	21.875	.6264476	3.068954	20.57909	23.17091
diff		-1.75	1.225518		-4.291568	.7915684

```
diff = mean(mpg1) - mean(mpg2)                                t = -1.4280  
Ho: diff = 0                                                  degrees of freedom = 22
```

```
Ha: diff < 0  
Pr(T < t) = 0.0837
```

```
Ha: diff != 0  
Pr(|T| > |t|) = 0.1673
```

```
Ha: diff > 0  
Pr(T > t) = 0.9163
```

# Wilcoxon (Mann-Whitney)

```
. ranksum mpg1= mpg2
```

```
=exp not allowed
```

```
r(101);
```

```
. signrank mpg1 = mpg2
```

```
Wilcoxon signed-rank test
```

sign	obs	sum ranks	expected
positive	3	13.5	38.5
negative	8	63.5	38.5
zero	1	1	1
all	12	78	78

```
unadjusted variance      162.50
```

```
adjustment for ties      -1.63
```

```
adjustment for zeros      -0.25
```

```
adjusted variance      160.63
```

```
Ho: mpg1 = mpg2
```

```
z = -1.973
```

```
Prob > |z| = 0.0485
```

# Wilcoxon (Mann-Whitney)

```
. ranksum mpg, by ( foreign)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

      foreign |      obs   rank sum   expected
-----+-----
      Domestic |      52   1688.5   1950
      Foreign  |      22   1086.5   825
-----+-----
      combined |      74   2775     2775

unadjusted variance      7150.00
adjustment for ties      -36.95
-----
adjusted variance      7113.05

Ho: mpg (foreign==Domestic) = mpg (foreign==Foreign)
      z = -3.101
      Prob > |z| = 0.0019
```

# ANOVA

```
. oneway mpg grupo, bon
```

Analysis of Variance					
Source	SS	df	MS	F	Prob > F
Between groups	61.5643546	2	30.7821773	10.92	0.0042
Within groups	2381.8951	71	33.5478184		
Total	2443.45946	73	33.4720474		

```
Bartlett's test for equal variances:  chi2(2) = 3.8998  Prob>chi2 = 0.038
```

Comparison of Mileage (mpg) by grupo  
(Bonferroni)

Row Mean-		
Col Mean	1	2
2	-.307692	
	1.000	
3	-3.12937	-1.82168
	0.026	0.844

# Kruskal Wallis

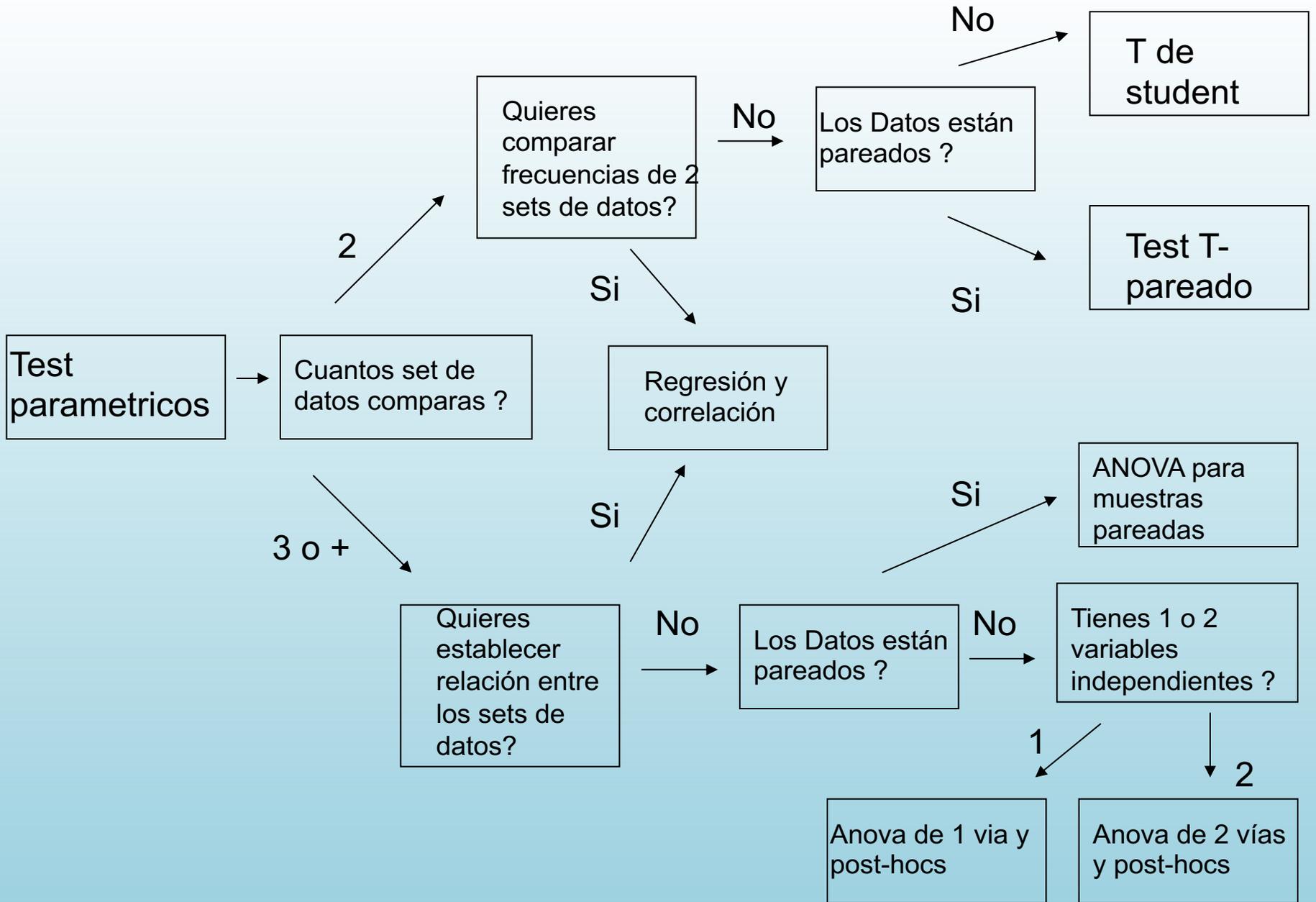
```
. kwallis mpg, by (grupo)

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test

+-----+
| grupo | Obs | Rank Sum |
+-----+-----+-----+
|      1 |  26 |  1060.00 |
|      2 |  26 |  1029.50 |
|      3 |  22 |   685.50 |
+-----+-----+-----+

chi-squared =      2.760 with 2 d.f.
probability =      0.2515

chi-squared with ties =      2.775 with 2 d.f.
probability =      0.2497
```

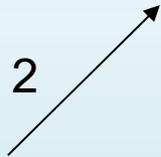


Test no-parametrico



Cuantos set de datos comparas ?

2



Quieres comparar frecuencias en 2 sets de datos?

No



Los Datos están pareados ?

No



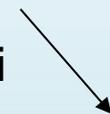
Test U Mann-Whitney



Si

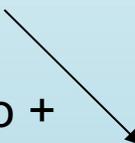
Test wilcoxon

Si



Regresión y correlación

3 o +



Quieres establecer relación entre los sets de datos?

No



Los Datos están pareados ?

No



Test Kruskal-wallis y post hocs

Si



Test de Friedman

Si



GRACIAS