

VII

Reunión de Osteoporosis



Diseño de un estudio epidemiológico

*Dr. José Luis Hernández Hernández
Unidad de Metabolismo Óseo
Departamento de Medicina Interna
Hospital Marqués de Valdecilla*

Diseño del estudio: definición

Un diseño de estudio es un plan específico o protocolo para conducir el estudio, lo cual permite al investigador, traducir la hipótesis **conceptual** en una **operacional**

Plan del estudio

- Hipótesis de trabajo: *la pregunta clínica*
- Revisión de la literatura. Búsqueda bibliográfica
- Planteamiento de los objetivos
- Selección de la población: muestreo
- Definición de las variables: criterios de inclusión/exclusión
- Tipo de estudio epidemiológico
- Tamaño de la muestra
- Protocolo de recogida de datos
- Análisis de los datos
- Difusión del estudio (resultados y conclusiones –“paper”-)

La pregunta clínica



Factible

- Número adecuado de individuos
- Experiencia técnica adecuada
- Abordable en cuanto a tiempo y dinero

De interés para el investigador / novedosa

- Confirma o refuta hallazgos previos
- Amplia hallazgos previos
- Proporciona nuevos resultados

Ética y relevante

- Para el conocimiento científico
- Para la política clínica sanitaria
- Para líneas de investigación futuras

Guión

- Procedimiento de muestreo
- Tipos de estudios epidemiológicos
- Tamaño muestral y potencia

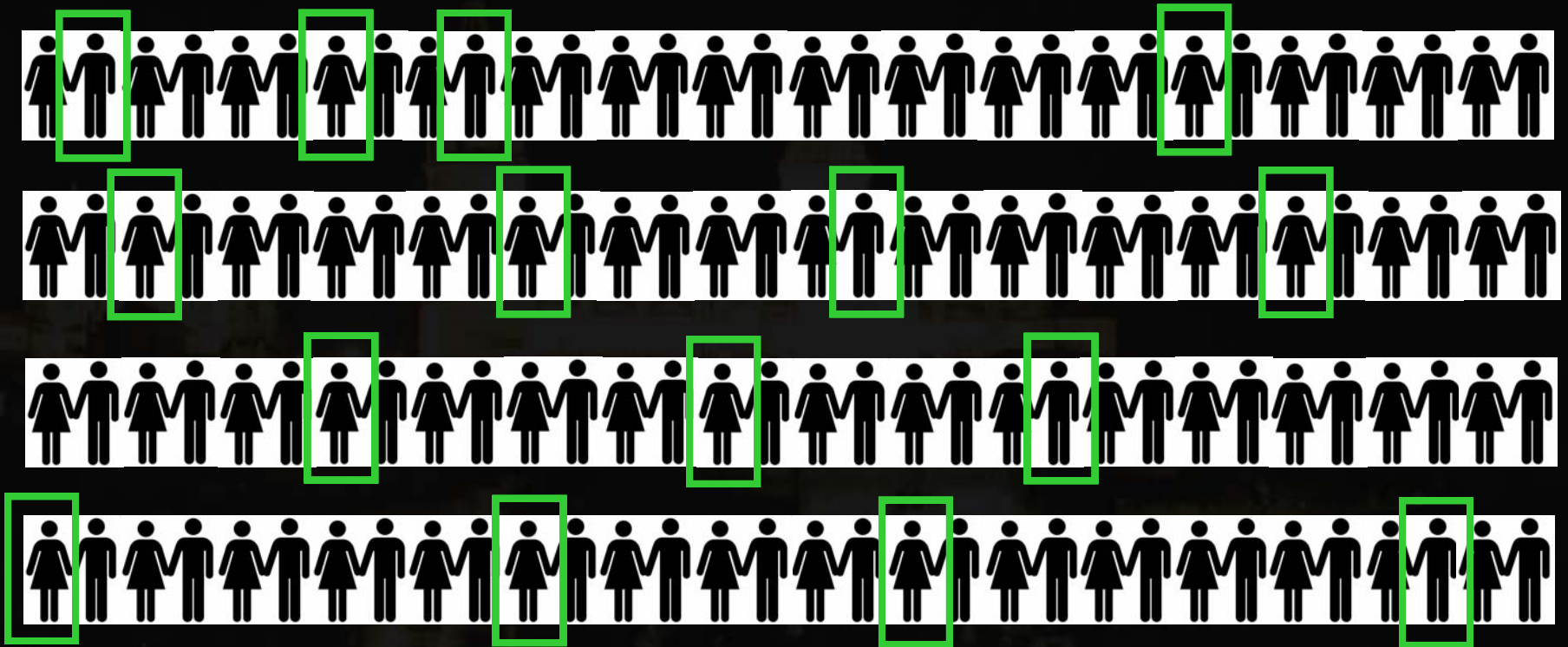
Guión

- Procedimiento de muestreo
- Tipos de estudios epidemiológicos
- Tamaño muestral y potencia

MÉTODOS DE MUESTREO

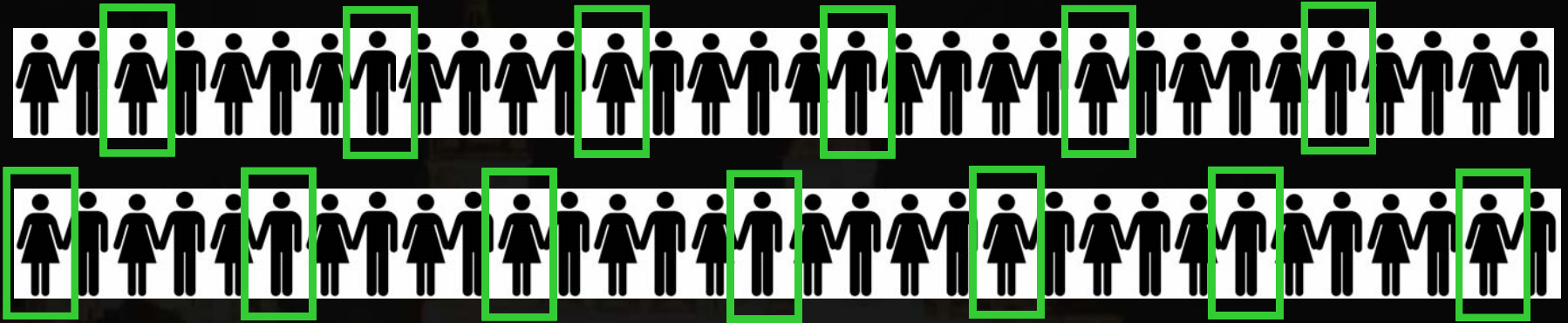


Muestreo aleatorio simple

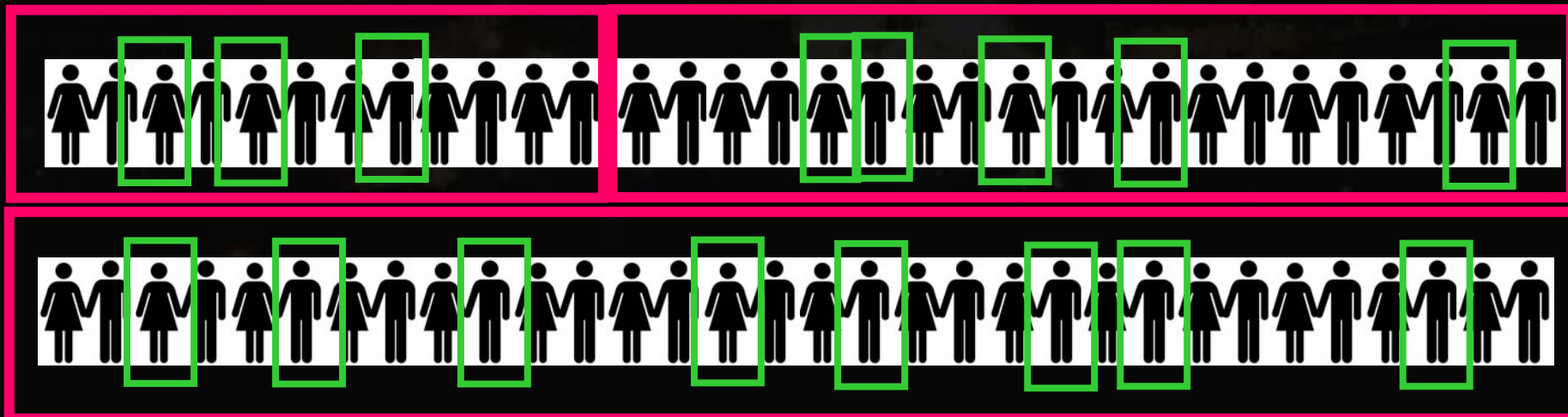


Muestreo sistemático y muestreo estratificado

Muestreo sistemático (1 de cada 5 sujetos)



Muestreo aleatorio estratificado (3 estratos de 3, 5 y 8 individuos)



Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años

Jesús González-Macías^a, Fernando Marín^b, Joan Vila^c, Adolfo Díez-Pérez^c, Mercedes Abizanda^d, Rocío Álvarez^e, Andrés Gimeno^f y Elena Pegenaute^g, en representación de los investigadores del Proyecto ECOSAP*



Bone turnover markers in Spanish adult men The Camargo Cohort Study

José M. Olmos^{a,*}, José L. Hernández^a, Josefina Martínez^a, Emilio Pariente^b, Javier Llorca^c, Jesús González-Macías^a



Guión

- Procedimiento de muestreo
- Tipos de estudios epidemiológicos
- Tamaño muestral y potencia



Estudios analíticos

Ventajas:

- Aportan mayor evidencia científica que los estudios descriptivos
- Si poseen un grupo de comparación, dan idea de la magnitud del efecto estudiado

Inconvenientes:

- Mayor dificultad y más caros que los estudios descriptivos

Estudios descriptivos

Ventajas:

- Baratos y fáciles
- Son fuente de hipótesis para estudios analíticos
- Los estudios ecológicos permiten evaluar el efecto de intervenciones comunitarias

Inconvenientes:

- Los datos de un estudio ecológico no pueden extrapolarse al individuo concreto
- Sometido a sesgos y confusores pues no existe grupo control

Estudio transversal

Estudian la presencia en la población del efecto estudiado y determinados factores posiblemente relacionados con éste, en un momento concreto y en un lugar concreto, a partir de una muestra aleatoria (sinónimos: *estudios de corte*, *estudios de prevalencia*).

Mediciones:

- ❑ De frecuencia: *prevalencia*
- ❑ De asociación: *odds ratio*
- ❑ De potencial impacto: *riesgo atribuible estimado*

Estudio transversal

Ventajas:

- Poco costosos
- Dan información sobre prevalencia, permitiendo hacer previsiones de recursos y programas de salud
- Son útiles en el estudio de enfermedades crónicas

Inconvenientes:

- No aportan información sobre incidencia de la enfermedad
- No son útiles para estudiar enfermedades agudas
- No existe seguimiento de los sujetos (prospectivo o retrospectivo)
- No se pueden formular hipótesis firmes de causalidad por su ambigüedad temporal
- Sesgos de selección y de casos prevalentes

Estudio caso-control

Se compara un grupo de sujetos que ya sufrieron el efecto estudiado (*casos*), con otro grupo de sujetos procedentes de la misma población y semejantes a los anteriores salvo por la ausencia del efecto (*controles*). La selección de los sujetos viene definida por la presencia o no del efecto. Es por tanto retrospectivo.

Mediciones:

- ❑ De frecuencia: *ninguna*
- ❑ De asociación: *odds ratio*
- ❑ De potencial impacto: *riesgo atribuible estimado*

Emparejamiento (si/no)

Diseño de un estudio de casos y controles

TIEMPO



Estudio caso-control

Ventajas:

- Menos costosos que los estudios de cohorte
- Útiles para el estudio de enfermedades raras o con latencia larga
- Se pueden examinar múltiples factores de riesgo
- Requieren tamaños muestrales menores que los estudios de cohortes

Inconvenientes:

- Ineficaces en exposiciones raras
- No pueden realizarse medidas de incidencia
- Dificultades para hacer definiciones apropiadas de caso y de control
- Posibles sesgos de selección e información
- No demuestran causalidad

Estudio caso-control

Selección de los casos

- ❑ Lo más óptimo es seleccionar casos recién diagnosticados (incidentes) con características específicas, durante un periodo específico de tiempo en una población bien definida
- ❑ Se prefieren casos incidentes pues los prevalentes representan una selección de todos los casos (no se curaron ni fallecieron)
- ❑ Esto puede introducir sesgo en los resultados
- ❑ A partir de registros de información
- ❑ Sesgo de recuerdo

Estudio caso-control

Selección de los controles

- ❑ Con las mismas posibilidades de ser elegidos que los casos
- ❑ Seleccionados entre los que no padecen la enfermedad
- ❑ Extraídos de la misma población que los casos
- ❑ Con los mismos criterios de inclusión y exclusión que casos
- ❑ La probabilidad de exposición es igual en controles y población no enferma
- ❑ Deben tener alguna probabilidad de ser casos
- ❑ La fuente ideal son los controles de la población

Estudio caso-control

Emparejamiento ("matching")

- ❑ Consiste en seleccionar a los controles para que sean similares a los casos en algunas características específicas
- ❑ Las variables que se controlan con mayor frecuencia son la edad, la raza y el género
- ❑ Debe mantenerse durante el análisis estadístico
- ❑ Solo para aquel factor o factores que claramente es un factor de confusión verdadero
- ❑ No podemos investigar el efecto ni el valor etiológico de una variable para la cual se han emparejado los casos y los controles
- ❑ Asegurar que los controles tienen una distribución similar a los casos en términos de frecuencia ("frequency matching")
- ❑ No suele ser útil incluir mas de 3-4 controles por caso

Estudio caso-control

Variables de confusión

- ❑ Se denominan así los factores que se asocian tanto con la exposición de interés (pero no son consecuencia de la misma) y casualmente con la enfermedad que se estudia

- ❑ Es necesario controlarlos pues de otra forma nos llevarán a resultados sesgados

- ❑ Existen dos métodos para controlar las variables de confusión:
 - Emparejamiento de los casos con los controles
 - Técnicas estadísticas
 - » Estratificación
 - » Regresión

Estudio de cohortes

Se estudian grupos de sujetos de una población definida, expuestos y no expuestos al factor de interés, y se evalúa la aparición o no en el tiempo del efecto en cada grupo. La selección de los sujetos viene definida por la presencia o no de la exposición al factor de riesgo estudiado. El seguimiento puede ser prospectivo o retrospectivo.

Mediciones:

- ❑ De frecuencia: *incidencia; densidad de incidencia*
- ❑ De asociación: *riesgo relativo, diferencia de riesgos*
- ❑ De potencial impacto: *riesgo atribuible*

Diseño de un estudio de cohortes

TIEMPO



Estudio de cohortes

Ventajas:

- En escala de causalidad, es el diseño observacional más cercano al estudio experimental (relación temporal causa-efecto verificable)
- Es útil para estudiar exposiciones raras
- Informa de la incidencia de la enfermedad
- Se pueden estudiar varios efectos causados por un factor
- Baja probabilidad de sesgo de selección, sobre todo en los prospectivos

Inconvenientes:

- Difíciles de realizar y costosos
- No útiles para el estudio de enfermedades raras

Guión

- Procedimiento de muestreo
- Tipos de estudios epidemiológicos
- Tamaño muestral y potencia

Tamaño muestral: ¿importa?



Consideraciones

- ❑ Debe basarse en el juicio, la experiencia y la intuición
- ❑ NO es de naturaleza matemática estricta
- ❑ A partir de los recursos disponibles, lo más sensato es tener en cuenta los tamaños usados en trabajos similares
- ❑ Las fórmulas pueden complementar la reflexión subjetiva, pero no ser el único elemento a considerar
- ❑ Si se desconoce el valor de "p", lo más sensato es obtener alguna información al respecto (búsqueda bibliográfica) o simplemente emplear un tamaño muestral elegido de forma racional sin emplear ninguna fórmula (prueba piloto)

Tamaño de la muestra

Estimación de parámetros

- Media
- Proporciones
- Coeficientes

Contraste de hipótesis

- Cohortes
- Casos y controles
- Otros diseños

Tipos de error al contrastar hipótesis

	Realidad	
	H_0 cierta	H_0 Falsa
No Rechazo H_0	<p>Correcto</p> <p>El tratamiento no tiene efecto y así se verifica.</p>	<p>Error de tipo II</p> <p>El tratamiento si tiene efecto pero no lo detectamos.</p> <p>Probabilidad β (0,20)</p> <p>$1-\beta \rightarrow$ Potencia (80%)</p>
Rechazo H_0 Acepto H_1	<p>Error de tipo I</p> <p>El tratamiento no tiene efecto pero se obtiene que sí.</p> <p>Probabilidad α (0,05)</p>	<p>Correcto</p> <p>El tratamiento tiene efecto y el estudio así lo confirma.</p>

¿Cuántas mujeres será necesario estudiar para estimar la proporción de osteoporosis en una población de pacientes con diabetes tipo 2?

- Estableciendo un IC del 95% y un error máximo admitido del 5% y una prevalencia conocida por la bibliografía del 20%.

$$N = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2} = \frac{1,96^2 \cdot 0,20 \cdot 0,80}{0,05^2} = 245$$

Z = 1.96

p = % de veces que ocurre un fenómeno en la población

q = no ocurrencia del fenómeno (1-p)

d = error máximo permitido

N= tamaño de la población

Valores de Z más utilizados, según el valor de α

α	0,10	0,05	0,01	0,001
Z_{α}	1,645	1,960	2,576	3,291

Si se estiman unas pérdidas del 20% ¿Cuál será el tamaño muestral necesario?

$$N_c = \frac{245}{1 - 0,20} = 306$$

Tened en cuenta las pérdidas!!!!

$$N_c = \frac{n}{1 - p_e}$$

N_c : tamaño de la muestra teniendo en cuenta las pérdidas

n : tamaño de la muestra si tener en cuenta las pérdidas

p_e : % de pérdidas esperadas



Tamaño muestral: efecto de diseño

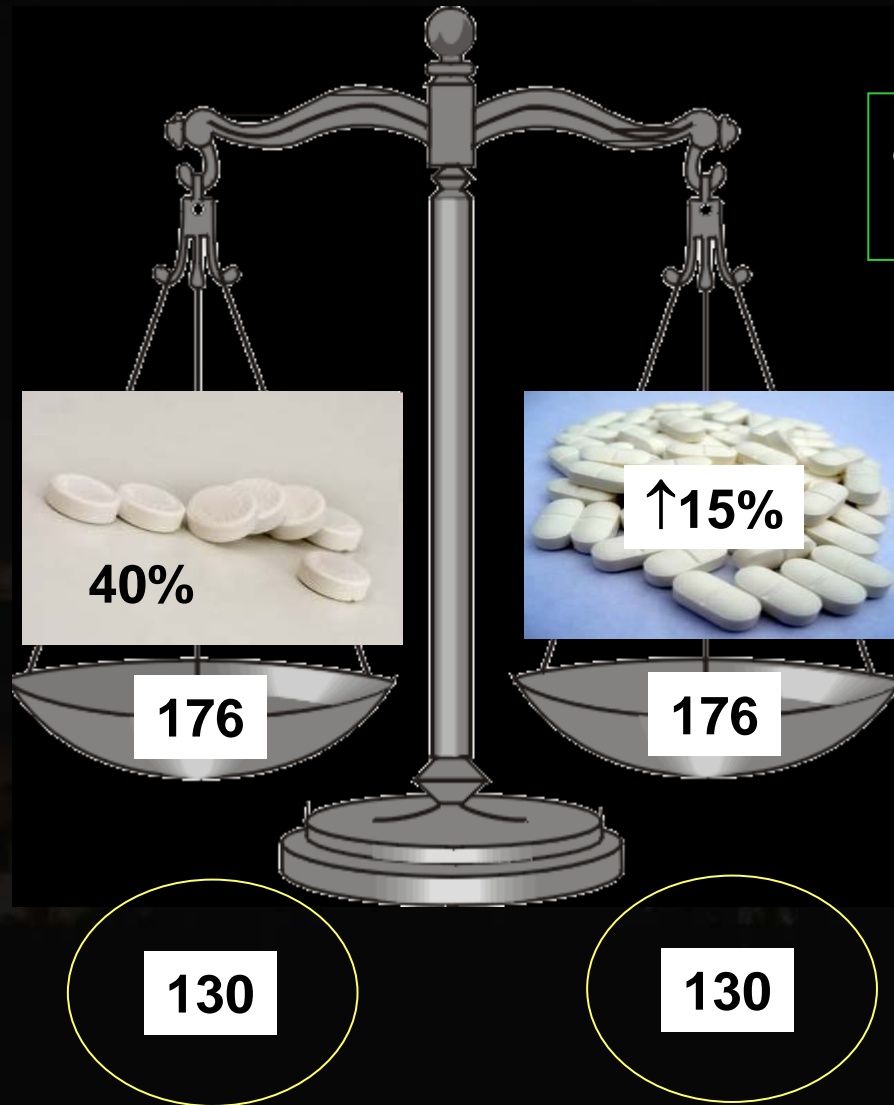
- ❑ En general las fórmulas asumen que el muestreo ha sido aleatorio
- ❑ Si el muestreo no es aleatorio hay que tener en cuenta el "efecto de diseño"
- ❑ Su valor es 1 en el muestreo aleatorio
- ❑ En el resto de muestreos oscila entre 1,5 y 3 (2 para el estratificado)
- ❑ Se multiplica el tamaño muestral obtenido por el efecto de diseño para el calculo adecuado del tamaño muestral

Potencia de la prueba

La potencia de una prueba o poder estadístico es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta sea falsa.

Se suele simbolizar como $1-\beta$. Se suele considerar adecuada una potencia de al menos 0,80 (80%)

Potencia o poder estadístico



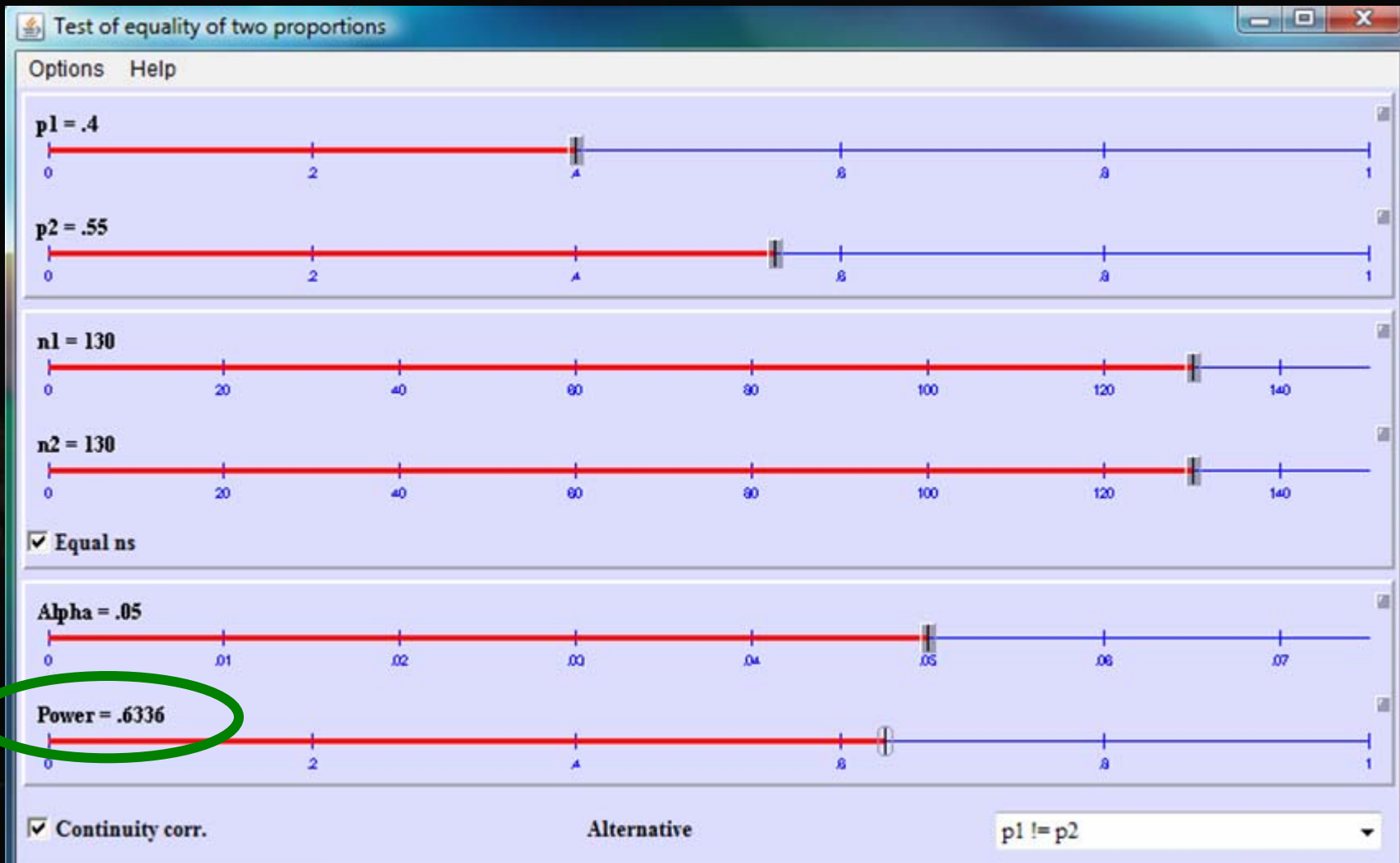
$\alpha = 0,05$
 $1-\beta \rightarrow$ Potencia (80%)

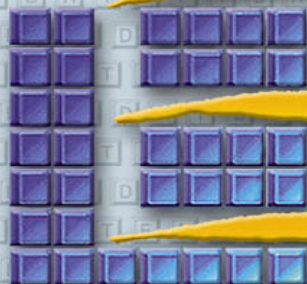
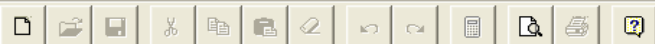
$$\left. \begin{array}{l} p_1 = 0.4 \\ p_2 = 0.55 \end{array} \right\} \Rightarrow p = 0.475 \\
 n = 130 \\
 \alpha = 0.05 \Rightarrow z_{1-\alpha} = 1.645
 \end{array} \right\} \Rightarrow z_{1-\beta} = \frac{|p_1 - p_2| \sqrt{n} - z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}} =$$

$$= \frac{|0.4 - 0.55| \sqrt{130} - 1.645 \cdot \sqrt{2 \cdot 0.475 \cdot (1 - 0.475)}}{\sqrt{0.4(1 - 0.4) + 0.55(1 - 0.55)}} = 0.467$$

Tabla 3. Valores de $z_{1-\alpha}$, $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ más frecuentemente utilizados.

Seguridad	α	Test unilateral $z_{1-\alpha}$	Test bilateral $z_{1-\alpha/2}$
80 %	0,200	0,842	1,282
85 %	0,150	1,036	1,440
90 %	0,100	1,282	1,645
95 %	0,050	1,645	1,960
97,5 %	0,025	1,960	2,240
99 %	0,010	2,326	2,576
Poder estadístico	$1 - \beta$	β	$z_{1-\beta}$
99 %	0,99	0,01	2,326
95 %	0,95	0,05	1,645
90 %	0,90	0,10	1,282
85 %	0,85	0,15	1,036
80 %	0,80	0,20	0,842
75 %	0,75	0,25	0,674
70 %	0,70	0,30	0,524
65 %	0,65	0,35	0,385
60 %	0,60	0,40	0,253
55 %	0,55	0,45	0,126
50 %	0,50	0,50	0,000





E P I D A T

**PROGRAMA PARA ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO
DE DATOS TABULADOS. VERSIÓN 3.1**



<http://dxsp.sergas.es>



Tamaños de muestra y potencia para comparación de proporciones emparejadas

Datos y resultados

Proporción 1 (%)	40,000	Nivel de confianza (%)	95,0
Proporción 2 (%)	55,000	Calcular	Número de pares
		<input type="radio"/> Tamaño de muestra	Mínimo 130
		<input checked="" type="radio"/> Potencia	Máximo 130
			Incremento 0

Proporción 1:	40,000%
Proporción 2:	55,000%
Nivel de confianza:	95,0%

Número de pares	Potencia (%)
-----	-----
130	67,2

Muchas gracias
por vuestra
atención