

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIO EN MEDICINA OSTEOPÁTICA

1. LA PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.

La mejor pregunta de investigación debe especificar un solo resultado mensurable, así como todas las condiciones y variables importantes.

La pregunta contiene población, maniobra o las condiciones afectando a la población del estudio, y los resultados.

2. HIPÓTESIS.

Suposición, fundada en observaciones o reflexiones, que puede conducir a predicciones refutables.

También, conjetura elaborada de forma que pueda ser comprobada y refutada.

2.1. Hipótesis alternativa (H1).

Generalmente se define como que la hipótesis nula (no hay diferencias) no es cierta.

Si el objetivo del ensayo es comparar un fármaco con placebo, la hipótesis nula consistiría en que no hay diferencias entre los dos grupos, y la hipótesis alternativa en que hay una diferencia.

2.2. Hipótesis nula (H0).

Hipótesis de que no existe diferencia entre dos grupos (por ejemplo, dos tratamientos).

Cuando ambos grupos difieren en cuantía suficiente, la hipótesis nula es muy improbable.

3. ELECCIÓN DEL TIPO DE ESTUDIO.

Se pueden realizar dos tipos de ECAC:

- Experimental:

El investigador manipula la intervención o exposición y distribuye los individuos aleatoriamente

- Observacional:

No existe manipulación ni aleatorización (estudio de la incidencia

Descriptivos (transversales, estudio de la incidencia o seguimiento de la evolución natural)).

Analíticos (longitudinales)

Existen 2 tipos:

- Secuencia causa-efecto: estudios de cohortes

- Secuencia efecto-causa: estudios de casos y controles (Odds ratio)

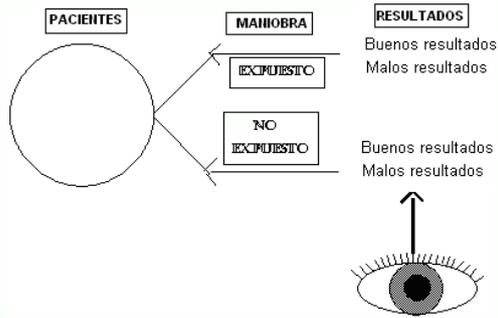


Figura 1. Estudio observacional de casos y controles

Es importante elegir el tipo de estudio adecuado:

- Ensayo clínico experimental: estudio de una técnica osteopática.
- Ensayo descriptivo o analítico observacional: estudio de un test diagnóstico (sensibilidad, especificidad, fiabilidad, reproducibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo).

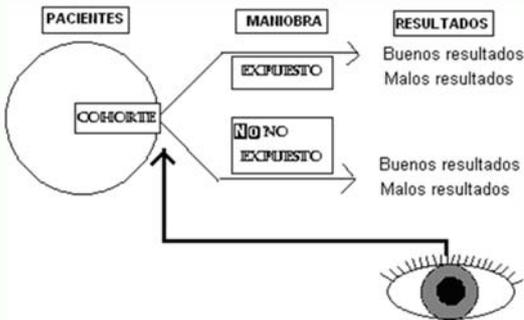


Figura 2. Estudio observacional de cohortes

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía, debe reunir por lo menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión.

La voluntariedad implica que los sujetos puedan decidir libremente si quieren participar en un estudio, sin que haya persuasión (es decir, cuando se induce a "aceptar libremente" actitudes, valores, intenciones o acciones), manipulación, opciones reales o su percepción de elección), ni coerción.

El carácter voluntario del consentimiento puede resultar vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de la investigación y cuando no se da un tiempo "suficiente" para que el sujeto pueda reflexionar, consultar y decidir.

La información debe ser comprensible y debe incluir el objetivo del estudio y su procedimiento, los beneficios y riesgos potenciales, las posibles incomodidades derivadas de la participación y la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello dé lugar a perjuicio.

5. ENSAYO CONTROLADO ALEATORIO EXPERIMENTAL.

El elemento esencial es la existencia de un grupo de comparación o grupo control, que permite probar si la nueva intervención es mejor o no que las ya existentes o que un placebo.

El grupo control recibe un procedimiento placebo o un procedimiento estándar de referencia, ya validado para la situación objeto de estudio.

Para que ambos grupos sean comparables todos los factores pronósticos, conocidos (mediante los criterios de selección) como los desconocidos (mediante la asignación aleatoria), deben estar repartidos por igual entre los grupos antes de iniciar el tratamiento.

El ensayo controlado randomizado, es una de las herramientas más simples y de mayor alcance de la investigación clínica.

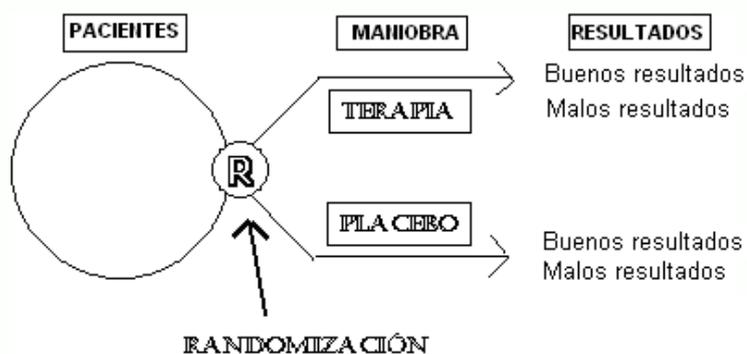


Figura 3. Estudio experimental controlado randomizado

ES EL TIPO DE ESTUDIO QUE SE RECOMIENDA UTILIZAR EN TERAPIA MANUAL.

5.1. GRUPOS DE ESTUDIO Y DE CONTROL.

Se caracteriza por:

- Muestras aleatorias (azar sistemático).
- Número de pacientes suficiente en cada grupo (y equilibrado).
- Dependen de los criterios de inclusión-exclusión.

5.1.1. Grupo testigo o control.

Es un grupo de pacientes sanos o no sanos con los mismos factores de exclusión-inclusión que el grupo de estudio: es el grupo de referencia para comparar.

- El número de la muestra tiene que ser idéntico al grupo de estudio.
- En el estudio de una técnica o de validación de un test diagnóstico también está «manipulado».
- Puede ser no tratado o sometido a un tratamiento placebo (según ética) o a otro tratamiento.

¿El grupo de estudio puede estar constituido por individuos sanos?

¿Cómo estudiar un efecto de técnica concebida para actuar sobre una patología en un individuo sano?

Pues hay una imposibilidad, una técnica suele utilizarse en una patología según su supuesto efecto.



Figura 4. Estudios controlados, el grupo control.

5.1.2. Grupo de estudio.

Es el grupo que se quiere estudiar, comparándolo con el grupo de referencia, para conocer la validez de un test diagnóstico, de una técnica o de un tratamiento.

En un estudio experimental tiene los mismos factores de exclusión-inclusión que el grupo control.

Todos los pacientes del grupo deben presentar exactamente el mismo problema, las mismas lesiones, los mismos síntomas, etc.



Figura 5. Estudios controlados, el grupo de estudio.

5.2. LA POPULACIÓN DEL ESTUDIO

5.2.1. Criterios de inclusión/exclusión.

Los criterios de inclusión y exclusión son características que sirven para diferenciar quién participa como población en la investigación y quién no.

Estos criterios se basan en factores tales como edad, género, tipo y etapa de una enfermedad, historial anterior del tratamiento, y otras dolencias.

5.2.1.1. Criterios de inclusión.

Describen el tipo de sujetos que se pretende incluir en el ensayo.

La descripción ha de ser lo más clara y detallada posible, para que otro investigador pueda repetir el ensayo en las mismas circunstancias.

5.2.1.2. Criterios de exclusión.

Describen el tipo de sujetos que se excluirá del ensayo por razones éticas, metodológicas, prácticas o de seguridad para el sujeto.

5.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se dice que una muestra es considerada grande si el número de unidades es mayor que treinta ($n > 30$)

El cálculo del tamaño de la muestra depende del tipo de variable y población estudiada

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2 N}{E^2 (N-1) + Z^2 \sigma^2}$$

Figura 6. Fórmula de tamaño de muestra para estimar una media cuantitativa.

N : Tamaño de la población que es objeto de estudio.

Z : Grado de confianza que se establece.

N.C.: 90% 95% 99%
 Z : 1,64 1,96 2,58

Σ : Desviación estándar de la población objeto de estudio.

E : Error absoluto o precisión de la estimación deseada de la media.

También existen varios programas informáticos “on line” que permiten calcular fácilmente el tamaño muestral.

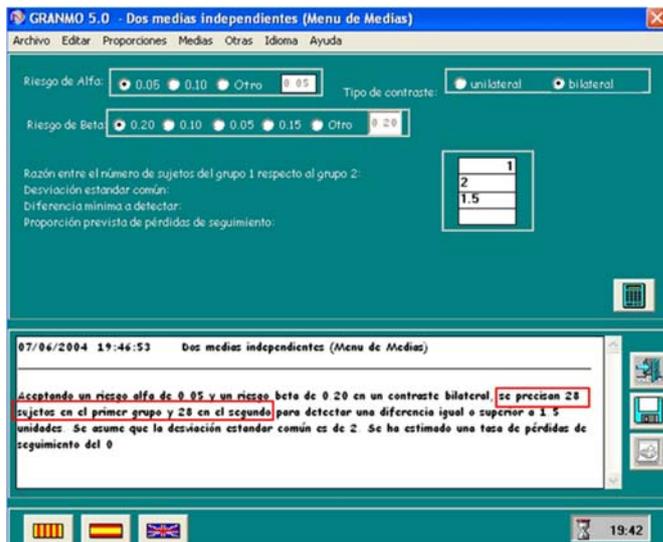


Figura 7. GRANMO.

5.3. RANDOMIZACIÓN.

La distribución aleatoria: es el método basado en la suerte para asignar los participantes de un estudio a un grupo control o de tratamiento.

Permite enmascarar a los pacientes en la asignación de tratamiento de forma que no se sepa quiénes son los pacientes, ni en qué orden aparecen, ni qué tratamiento se les asigna.

La aleatorización simple es la más sencilla de aplicar.

Cada elemento tiene igual oportunidad de ser escogido. Un ejemplo sería en un estudio con dos grupos tirar una moneda al aire. Si sale cara se asigna a un grupo y si sale cruz se asigna al otro grupo.

- SORTEO: el procedimiento consiste en colocar en una urna un conjunto de papeles donde en cada papel aparece la identificación del sujeto, tal que la cantidad de papeles corresponde a toda la población. Luego de la urna se sacan al azar n papeles con la identificación de los n sujetos que estarán en la muestra (n es el tamaño de la muestra).
- NUMEROS ALEATORIOS: se pueden usar los números aleatorios los cuales es fácil obtenerlos en una hoja de cálculo como Excel, Usando la función RAND () de Excel, se pueden obtener números aleatorios entre cero y uno. Lo anterior es fácil hacerlo si ya se tiene una base de datos de la población. se pueden obtener números aleatorios entre cero y uno. Lo anterior es fácil hacerlo si ya se tiene una base de datos de la población.
- SOFTWARE: los paquetes estadísticos pueden dar directamente una muestra aleatoria

5.4. ENMASCARAMIENTO O CEGAMIENTO.

El enmascaramiento de los involucrados en el estudio es una medida fundamental para neutralizar la subjetividad, fuente permanente de sesgos y prejuicios.

Es una herramienta básica para prevenir el sesgo, consciente o inconsciente, en una investigación.

5.4.1. Ensayo ciego simple.

El sujeto observado no sabe a qué grupo del estudio es asignado. Por ejemplo, estudio sobre una técnica osteopática.

5.4.2. Ensayo doble ciego.

Ni el sujeto ni el observador conocen el grupo del estudio asignado. Por ejemplo, estudio sobre un test de medicina osteopática.

5.5. PLACEBO.

Etimológicamente placebo significa "yo complaceré" en latín.

Es un medicamento sin principio activo y por lo tanto desprovisto de acción farmacológica específica.

Un estudio controlado con placebo no tiene objeciones en el caso que no exista un tratamiento efectivo y probado.

En medicina osteopática se puede tratar de una técnica sin efecto (en el límite de lo razonable).

5.6. PRUEBA PATRÓN DE ORO (Gold Standard).

La prueba patrón de oro es la prueba diagnóstica o criterio diagnóstico utilizado (de laboratorio, imagenología, test, etc.), es la más adecuada para hacer el diagnóstico de una enfermedad en particular.

Se refiere a una técnica diagnóstica que es ampliamente aceptada como la mejor, disponible para servir de referencia y comparación con otras pruebas diagnósticas.

Para los propósitos de un estudio, “el test patrón de oro” se caracteriza por tener una excelente sensibilidad (cerca de 100%) y especificidad. Sirve de referencia y comparación con otras pruebas diagnósticas para evaluar la especificidad de un test diagnóstico nuevo.

5.7. TRATAMIENTO DE REFERENCIA (Gold Standard de Tratamiento).

El grupo control si no recibe un tratamiento placebo, además del tratamiento experimental recibe el tratamiento de referencia, ya validado para la situación objeto del estudio. En un ensayo clínico experimental sobre un tratamiento de Medicina Osteopática, si la ética nos prohíbe la utilización de un placebo se utilizará el tratamiento de referencia, que será administrado solamente al grupo control, o bien a ambos grupos control y experimental (en este último caso además del tratamiento de Medicina Osteopática).



Figura 8. Estudios controlados, Gold standard de tratamiento



Figura 9. Estudios controlados, Gold standard diagnóstico y de tratamiento.

5.8. EXAMEN INTEREXAMINADOR.

El test osteopático es altamente sugestivo y por eso poco fiable para un estudio científico.

La dificultad se encuentra en medir la validez de un test diagnóstico que depende de la palpación del terapeuta, lo que hace que los resultados de la palpación pueden variar mucho de un terapeuta a otro. La única manera para contrarrestar esto es realizar un examen inter-examinador.

5.8.1. Cuantificación del grado de concordancia (Concordancia inter-examinadora).

Es preciso que todos los examinadores realicen los tests diagnósticos o tratamientos, de la misma manera, los apliquen sin variaciones entre ellos y, los mantengan constantes a lo largo del estudio.

- Concordancia intra-examinadora: concordancia existente de un examinador consigo mismo.
- Concordancia inter-examinadora: concordancia entre varios examinadores.

Dos o tres examinadores han de examinar al mismo grupo de personas (análisis de la concordancia inter-examinadora).

5.8.1.1. El test de Kappa.

Para cuantificar el grado de concordancia entre ellos utilizamos unos indicadores: el porcentaje de acuerdo y el test Kappa.

En Medicina Osteopática es necesario, para quitar subjetividad a un test diagnóstico, conocer su coeficiente de concordancia inter-examinador.

Un test estadístico muy adecuado en osteopatía es el coeficiente de Kappa (Test de Cohen).

Coeficiente Kappa

- Este coeficiente mide la probabilidad de que la concordancia encontrada sea debida al azar.

$$\text{Kappa} = \frac{(\text{Concordancia observada}) - (\text{Concordancia esperada})}{N - (\text{Concordancia esperada})}$$

El Kappa es un índice ómnibus de aceptación en los estudios inter-observadores, indica el grado de interrelación inter-observador.

Permite cuantificar el nivel del acuerdo inter-observador, para disminuir la subjetividad del método utilizado (test de movilidad) y si el grado de acuerdo se debe al azar (a la suerte) o no.

Los valores del Kappa pueden variar entre -1 y + 1.

- Valores superiores a 0,8 : Acuerdo excelente
- Valores de 0,6 a 0,8 : Buen grado de acuerdo
- Valores de 0,4 a 0,6: Acuerdo moderado.
- Valores de menos de 0,4: Poco acuerdo.

	Todos los bloques	bloque C2-C4	bloque C5-6
Valor del Kappa	K = 0.675 (Bueno) SE = 0.041 Z = 17.067	K = 0.756 (Bueno) SE = 0.045 Z = 16.823	K = 0.460 (moderado) SE = 0.091 Z = 5.039
Especificidad	98%	98%	91%
Sensibilidad	74%	78%	55%

Figura 10. Ejemplo de utilización del Kappa asociado a la sensibilidad y especificidad.
K = coeficiente de Kappa, *SE* = error estándar, *Z* = Test de especificidad de la estadística

5.8.1.2. Coeficiente de Correlación Intraclase.

Es un índice que sintetiza el grado de concordancia entre dos variables cuantitativas.

$$CCI = *^2_P + *^2_O + *^2_R$$

El CCI se define como la proporción de variabilidad total debida a la variabilidad de los pacientes.

Los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1: 0 indica ausencia de concordancia; 1 indica la concordancia o fiabilidad absoluta de los resultados obtenidos.

- Valores por debajo del 0,4: baja fiabilidad
- Valores entre 0,4 y 0,75 : fiabilidad entre regular y buena
- Valores por encima de 0,75 : fiabilidad excelente



Figura 11. Estudios controlados, evaluación interexaminadora.

5.9. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.

La sensibilidad y especificidad permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica.

5.9.1. Sensibilidad.

La sensibilidad es la capacidad del test para detectar la enfermedad.
 La sensibilidad es la «fracción de verdaderos positivos» (FVP)».

Verdaderos Positivos (PV)

Verdaderos Positivos (PV) + Falsos Negativos (FN)

5.9.2. Especificidad.

Es la capacidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo.

La especificidad es la capacidad para detectar a los sanos.

La especificidad es denominada “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

$$\frac{\text{Verdaderos Negativos (NV)}}{\text{Verdaderos Negativos (NV) + Falsos Positivos (FP)}}$$

Verdaderos Negativos (NV) + Falsos Positivos (FP)

Para que un test osteopático sea fiable y de utilidad para la profesión, debe tener:

Una buena SENSIBILIDAD: Es decir detectar los pacientes con el problema estudiado.

Una buena ESPECIFICIDAD:

Es decir no detectar a pacientes sanos sin el problema.

Detectar solamente los pacientes con este problema.



Figura 12. Estudios controlados, evaluación interexaminadora, sensibilidad y especificidad.

5.10. ESTADÍSTICA.

La estadística es una herramienta con base matemática referente a la recolección, análisis e interpretación de datos, que busca explicar condiciones regulares en fenómenos de tipo aleatorio.

La estadística descriptiva describe u ordena un conjunto de datos que están en bruto.

La estadística inferencial permite saber si las relaciones observadas en una muestra tienden a ocurrir en la población general. Evalúa la variabilidad aleatoria y controla los factores de confusión.

La estadística debe acompañarse de las:

- Medidas de tendencia central:
 - Media.
 - Moda.
 - Mediana.
 - Intervalo de confianza.

- Medidas de dispersión:
 - Desviación Estándar
 - Rango.
 - Varianza.

El nivel de significación estadística, es el valor de p, habitual aceptado es de 0,05.

5.10.1. Variables del estudio.

- *Variables cuantitativas:*

Medidas de distribución o posición: cuartiles y percentiles.

Medidas de tendencia central: media, desviación estándar, intervalos de confianza.

- *Variables cualitativas:*

Proporciones (porcentajes).

Distribuciones de frecuencias.

5.10.2. Distribución normal.

Se llama distribución normal, distribución de Gauss o distribución gaussiana

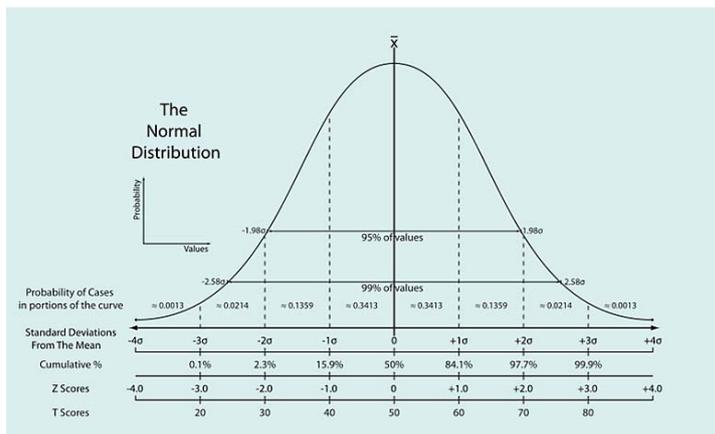


Figura 13. La campana de Gauss.

Los tests de normalidad se aplican a conjuntos de datos para determinar su similitud con una distribución normal, permiten indicar el tipo de estadística paramétrica o no paramétrica a utilizar.

Prueba de Kolgomorov-Smirnov.

Una de sus utilidades principales es comprobar la normalidad (distribución de frecuencias) de una serie de datos, de una cierta manera indica el tipo de estadística a utilizar.

Otras alternativas potentes son:

- Prueba de Lilliefors
- Prueba Shapiro-wilk
- Prueba Anderson-Darling.



Figura 14. Prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Pruebas paramétricas	Pruebas no paramétricas
Prueba de Pearson	Prueba χ^2 de Pearson
Prueba del valor Z de la distribución normal	Prueba binomial
Prueba T de Student para datos relacionados (muestras dependientes)	Prueba de Anderson-Darling
Prueba T de Student para datos no relacionados (muestras independientes)	Prueba de Cochran
Prueba T de Student-Welch para dos muestras independientes con varianzas no homogéneas	Prueba de Cohen kappa
Prueba de ji cuadrado de Bartlett para demostrar la homogeneidad de varianzas	Prueba de Fisher
Prueba F (análisis de varianza o ANOVA)	Prueba de Friedman
Prueba de Mann-Whitney U	Prueba de Kendall
Prueba de Brown-Forsythe	Prueba de Kolmogorov-Smirnov
Coefficiente τ de Kendall	Prueba de Kruskal-Wallis
Prueba de McNemar	Prueba de Kuiper
	Prueba de Mann-Whitney
	Prueba de Wilcoxon
	Prueba de Siegel-Tukey
	Coefficiente de correlación de Spearman
	Prueba de Wald-Wolfowitz
	Spearman
	Mann-Whitney
	Kruskal-Wallis
	Prueba de Friedman

Figura 15. Las pruebas estadísticas.

Las estadísticas se deben acompañar de un test de contrastes de hipótesis, de verificación de la estadística realizada (el tests de Bonferroni es uno de ellos).