

Criterii de cauzalitate în cercetarea medicală

Dr. Cristian Baicus

Medicină Internă Colentina

www.baicus.ro

- Asocierea statistică (p) nu înseamnă cauzalitate!
- Validitatea studiului
- Mărimea efectului (RR, OR > 2; > 5 sau < 0,5; < 0,2)
- Gradient doză-răspuns
- Consistență (rezultatele reproduse)

- Studii descriptive: formularea de ipoteze etiologice
- Studii analitice: testarea lor



- “asocierea” statistica dintre o expunere si un efect
- “asocierea” statistica $\neq$ cauzalitate

1. Asocierea dintre expunere si boala este valida?

- întâmplarea
- erorile sistematice (bias)
- confuzia

1. Asocierea dintre expunere si boala este valida?

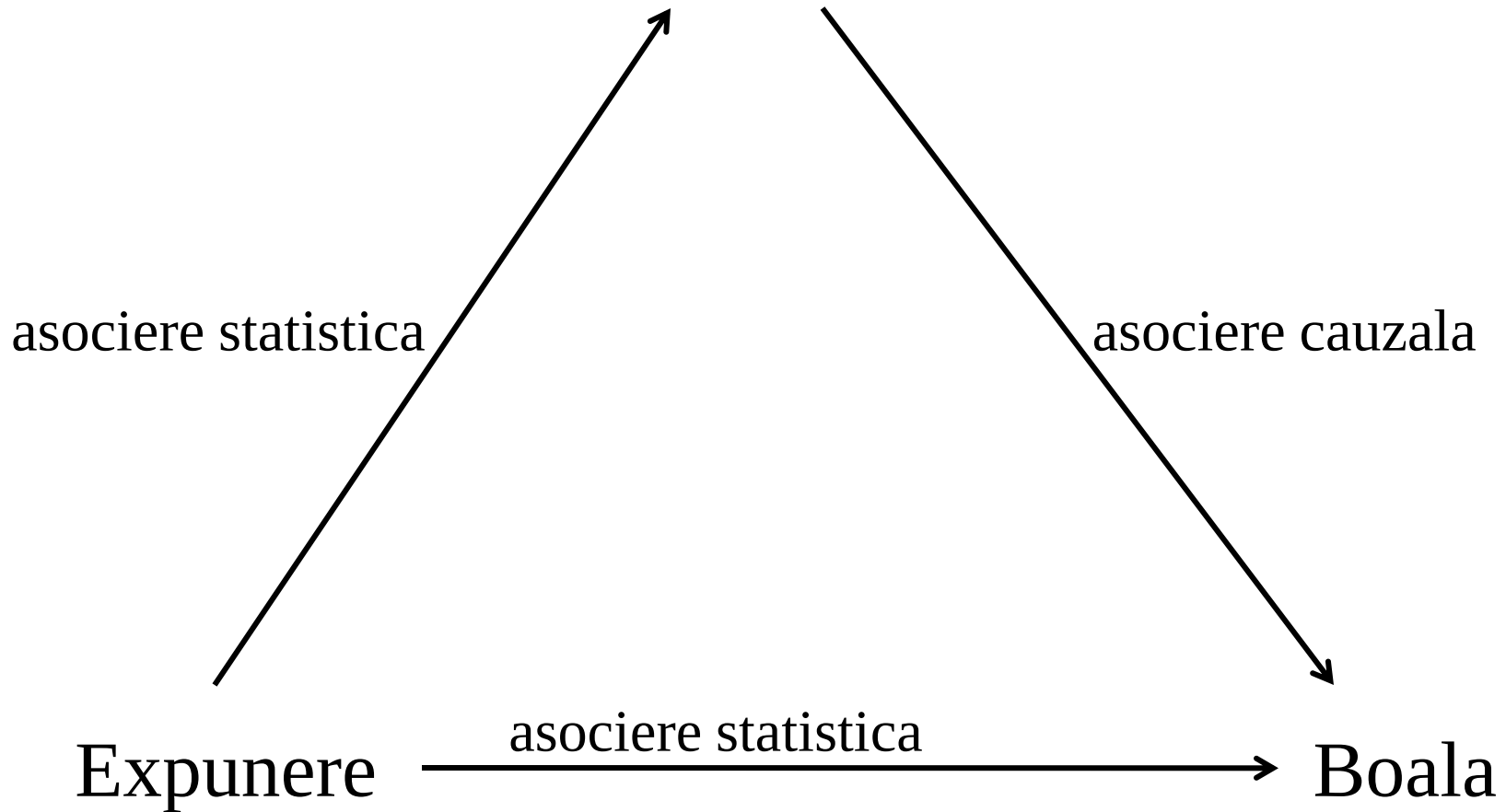
- Intamplarea (p, CI)
 - esantion→populatie

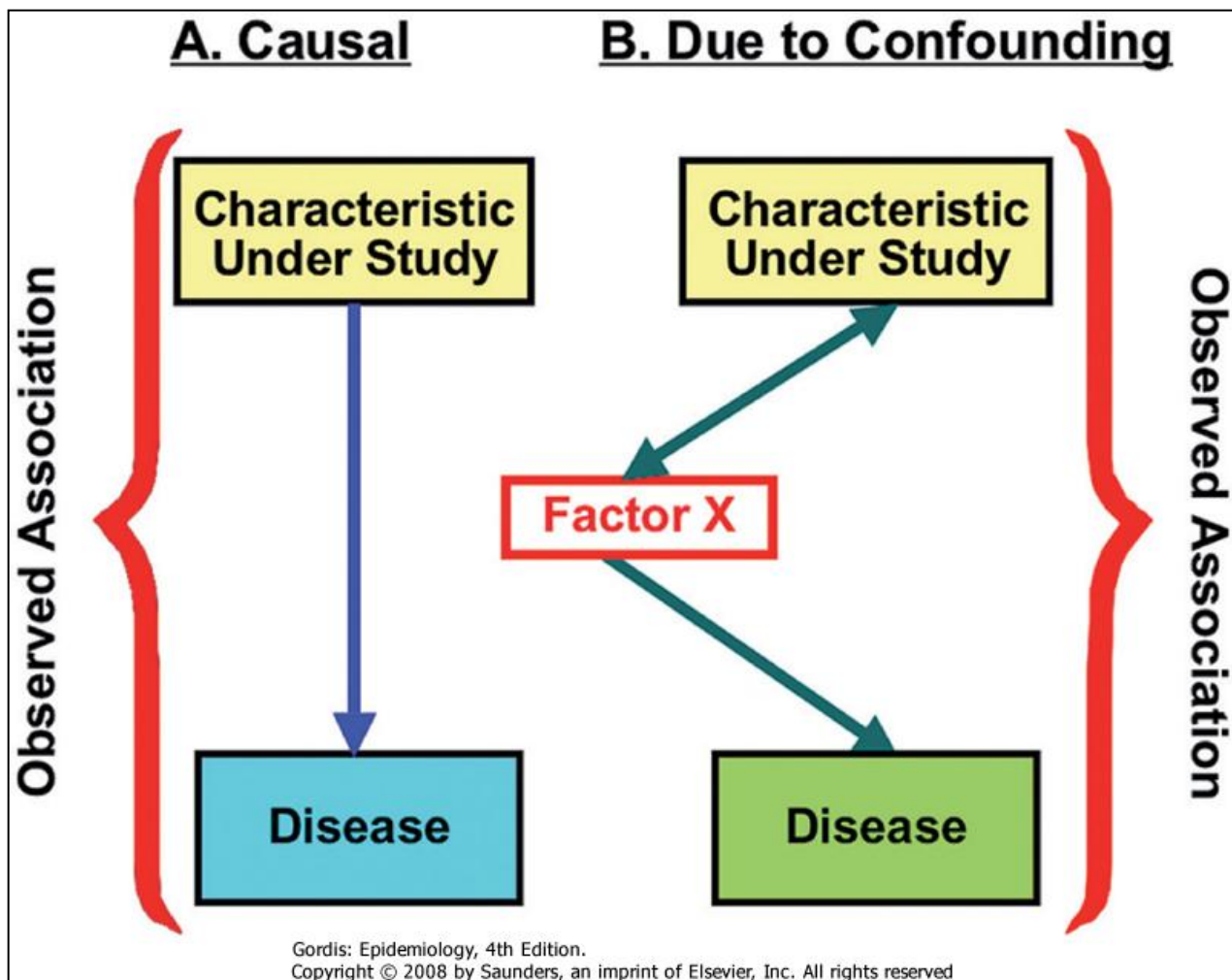
⇐semnificatia statistica
- Erorile sistematice (bias)
 - selectia indivizilor
 - obtinerea sau raportarea informatiei

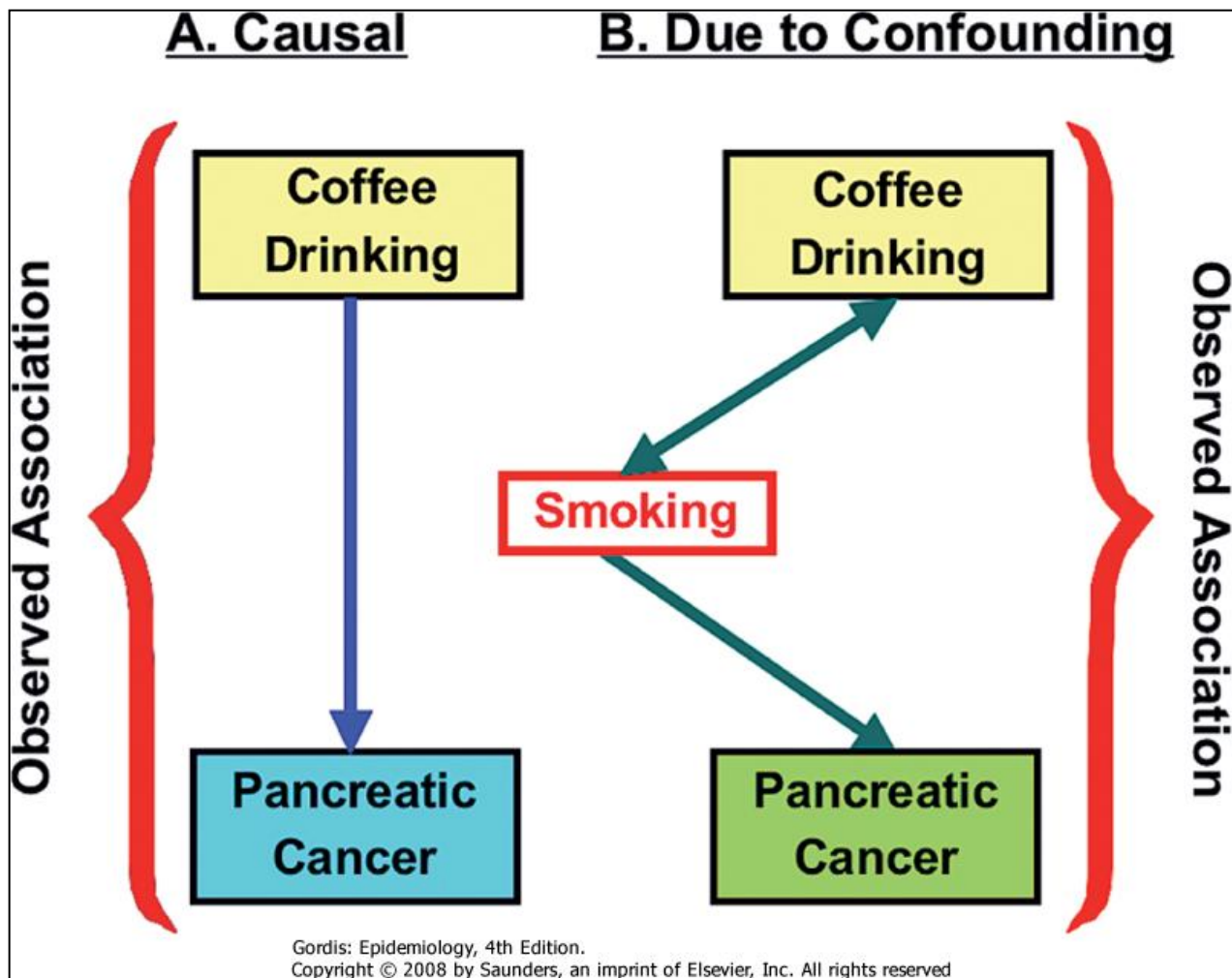
⇐study design
- Confuzia
 - asociatia este efectul altor diferente bazale care nu au fost cunoscute sau masurate

⇐study design, statistica

Factorul de confuzie







2. Criteriile de cauzalitate

- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)

2. Criteriile de cauzalitate

- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)

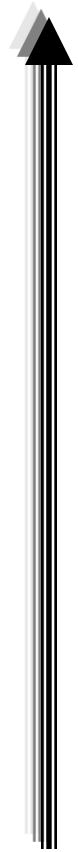
designul studiului

Nivelul dovezii (EBM)

- I. Studii clinice randomizate
- II. Studii de cohortă
- III. Studii caz-martor
- IV. Studii transversale/studii ecologice
- V. Studii de caz & serii de cazuri

VALIDITATE

buna



slaba

RCT-urile

Scad calitatea:

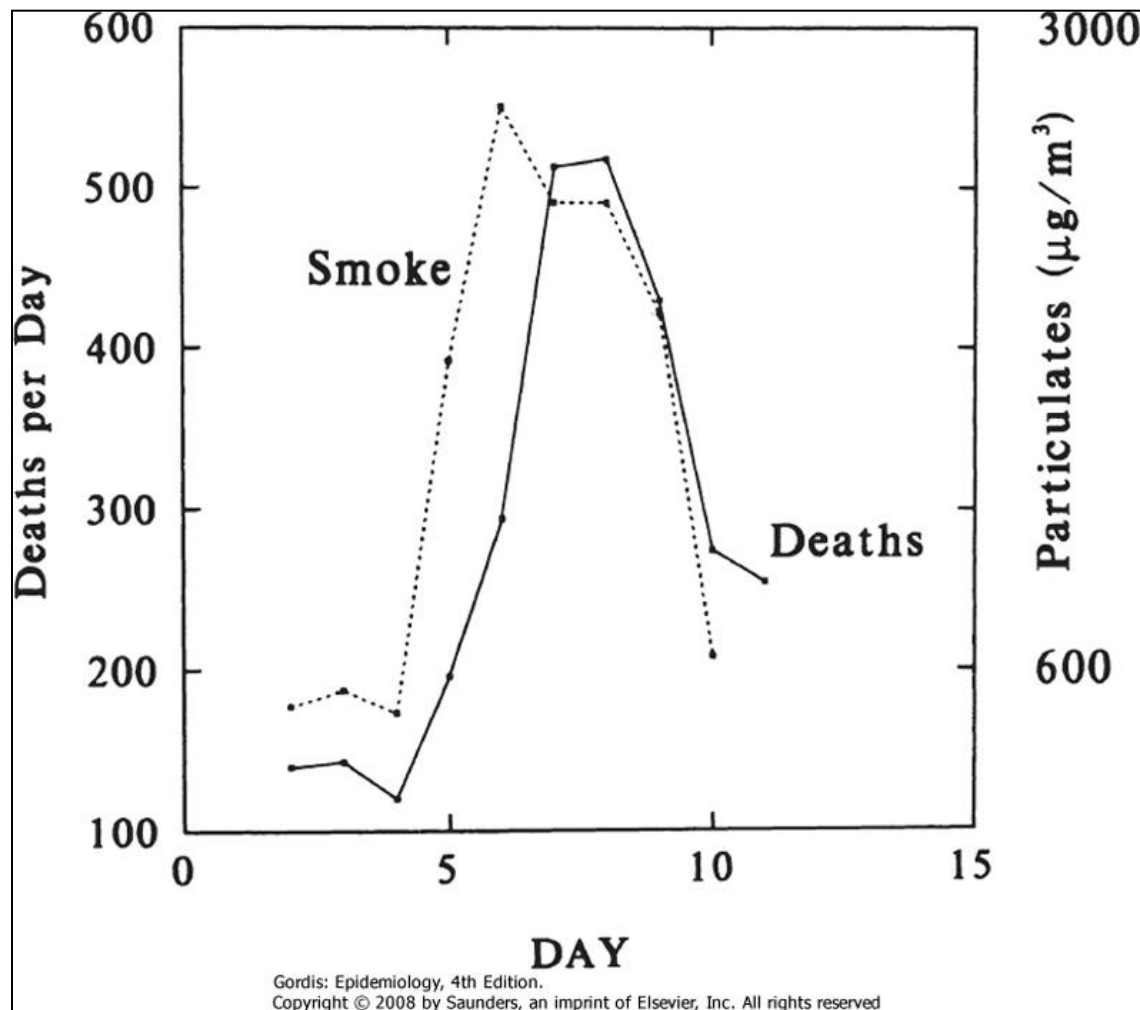
- Erori metodologice ce duc la *bias*
 - *Pierdere, lipsă orbire*
- Rezultate inconsistente
- Dovezi indirecte
 - Alți pacienți, alt medicament, efecte intermediare
- Evenimente puține

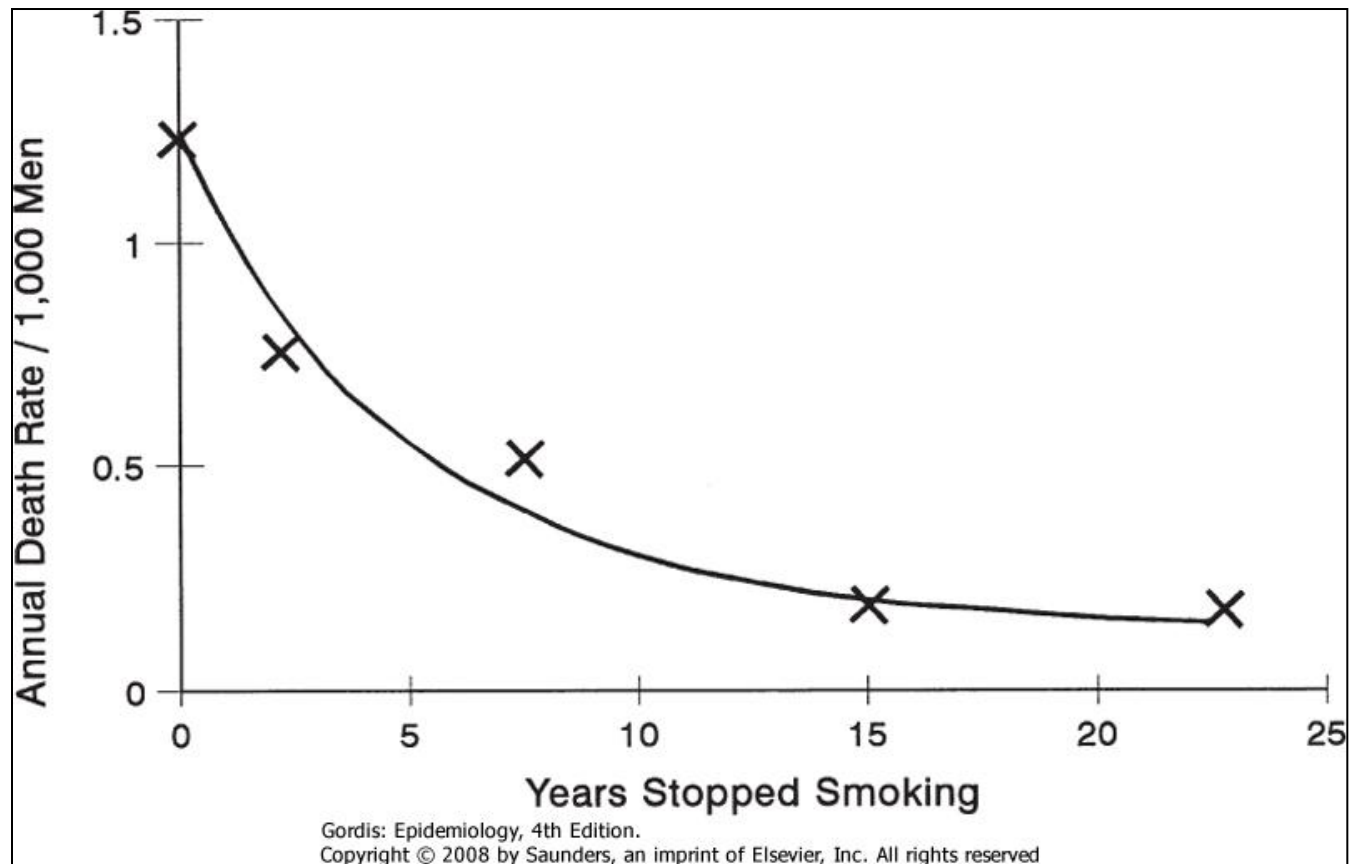
GRADE

2. Criteriile de cauzalitate

- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)





2. Criteriile de cauzalitate

- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)

consistența

- Asociația: demonstrată de către cercetători diferiți, în locuri diferite, circumstanțe și momente diferite.
- Asociațiile produse de factori de confuzie sunt de așteptat să varieze între studii
- Forța asocierii efectului cu un factor de risc adevărat trebuie să fie constantă în toate studiile

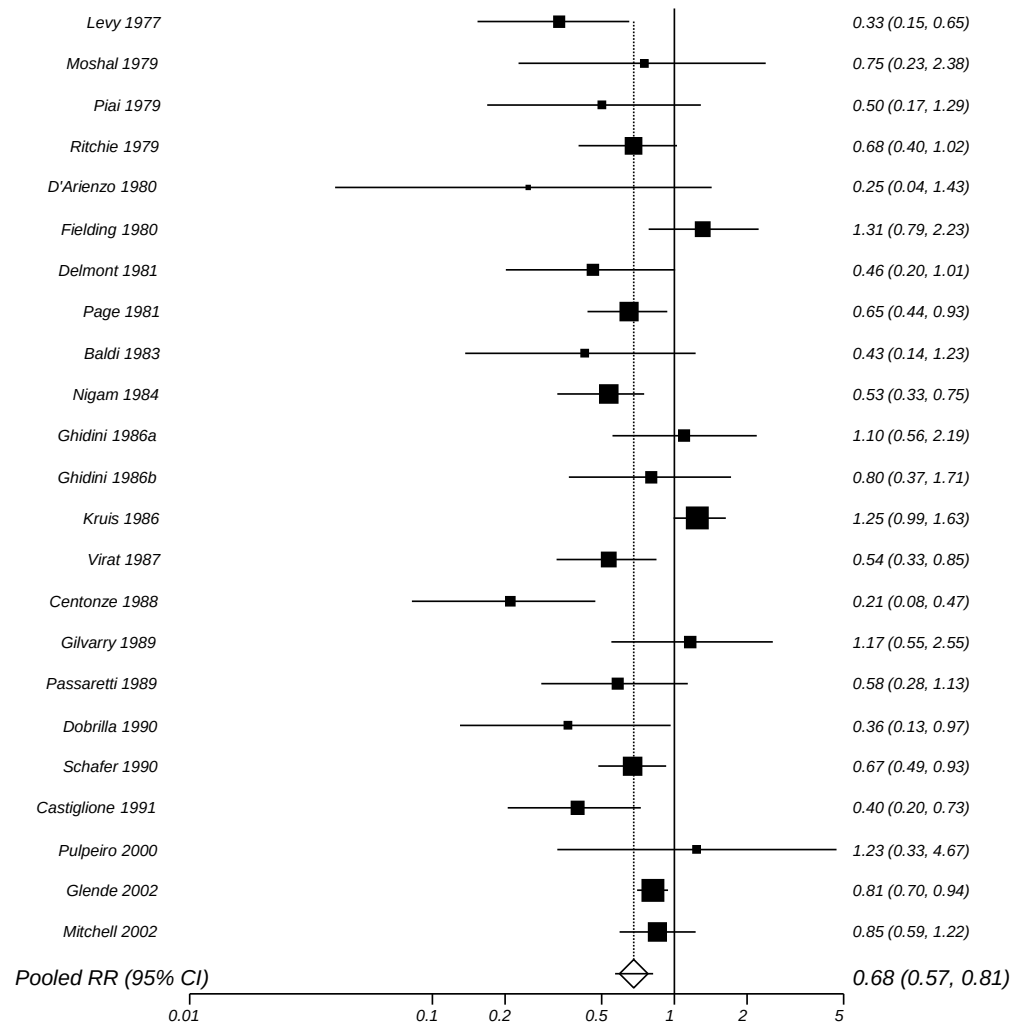
RCT-urile

- Heterogenitatea:
 - Rezultate diferite de la un studiu la altul
 - Explicații – efecte diferite în funcție de gravitatea bolii?
 - În lipsa unor explicații adecvate, nivelul calității studiilor trebuie redus chiar dacă RCT-urile par să fi fost bine făcute



Example of Heterogeneity

Effect of Antispasmodics in IBS



I^2 value = 62.4%, Chi^2 P < 0.001

2. Criteriile de cauzalitate

- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)

Studiile observaționale

- Mărimea efectului
 - Cel mai important factor în studiile observaționale
 - Rezultatele studiilor observaționale sunt susceptibile de *bias când efectele sunt mici*
 - NHS, studiu enorm, bine făcut; HRT a scăzut evenimentele CV, RRR=30%

GRADE

Studiile observaționale

- Efecte f mari
 - Putem fi încrezători în rezultate
 - ACO la pacienții cu valve mecanice nu au fost comparate cu placebo în RCT
 - Studiile observaționale: fără atcg, riscul de evenimente tromboembolice este 12,3%/an la valvele aortice bicuspide și mai mare la celelalte valve
 - Tratatamentul scade riscul cu 80% (RRR)
 - Ghid ACCP: dovadă de calitate înaltă



Studiile observaționale

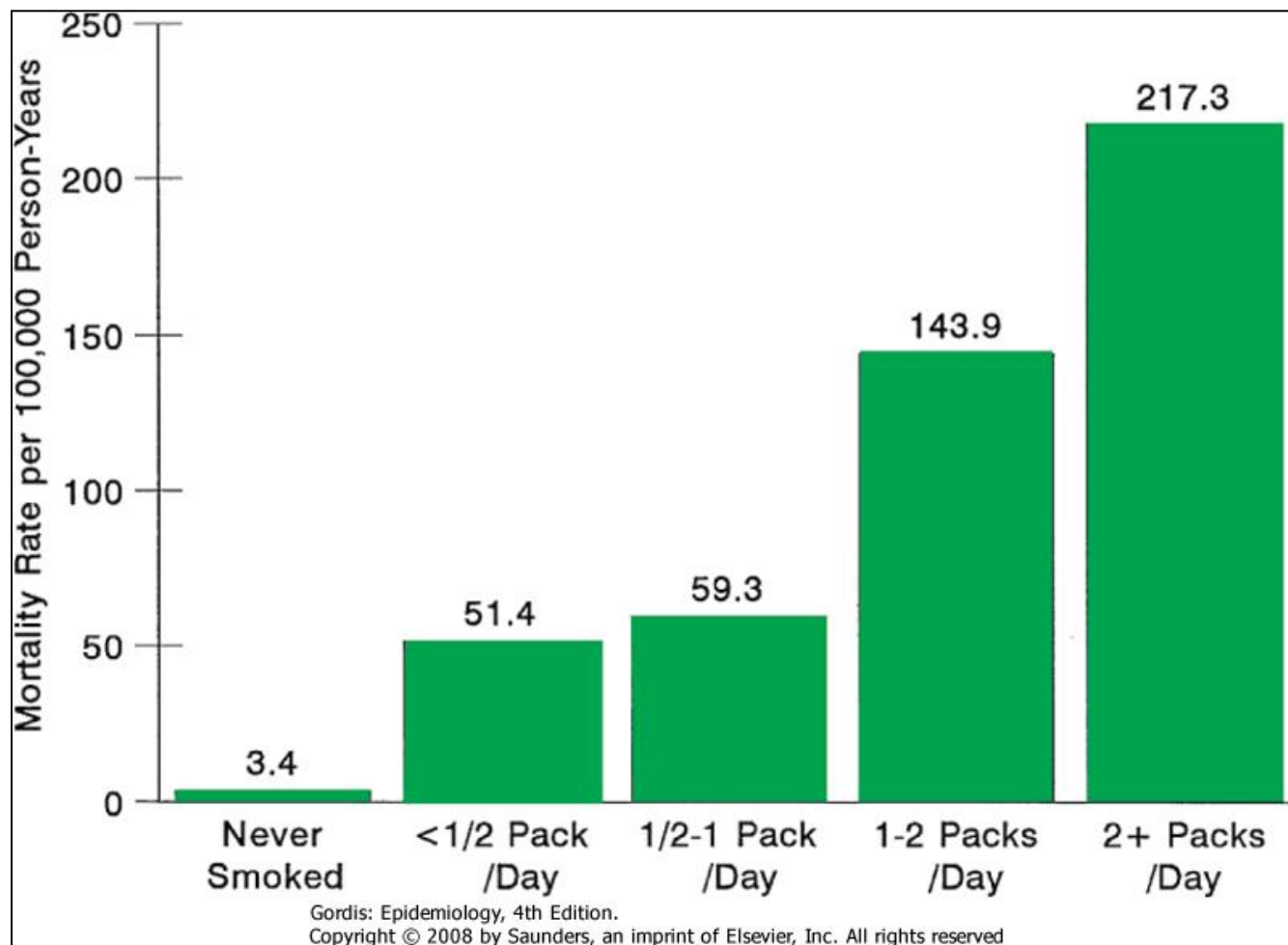
- Mărimea efectului
 - Efecte mari: calitate moderată (grad B)
 - **RR= 2-3 sau 0,33-0,5**
 - Efecte foarte mari: calitate înaltă (grad A)
 - **RR= 5-10 sau 0,1-0,2**



2. Criteriile de cauzalitate

- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)



Studiile observaționale

- Gradient doză-răspuns
 - Scăzută (C) → moderată (B)



Studiile observaționale

Le cresc calitatea:

- Efecte mari (B, A)
- Toate *bias*-urile plauzibile ar reduce efectul (B)
- Gradient doză-răspuns (B)



Adunand toate datele pentru a face o recomandare

Dacă-i RCT, presupuneți calitatea înaltă și retrogradați pentru:

- Limitări metodologice importante
- Dovezi indirecte (populație, intervenție, efect)
- Rezultate inconsistente
- Imprecizia estimării (evenimente puține)
- Probabilitate mare de “*publication bias*”



Adunand toate datele pentru a face o recomandare

Dacă nu sunt RCT, porniți presupunând o calitate scăzută, și creșteți rating-ul dacă:

- Efectele tratamentului sunt mari ($RR < 0,5$) sau foarte mari ($RR < 0,2$)
- Gradient doză-răspuns
- Toate *bias*-urile posibile ar diminua efectul tratamentului



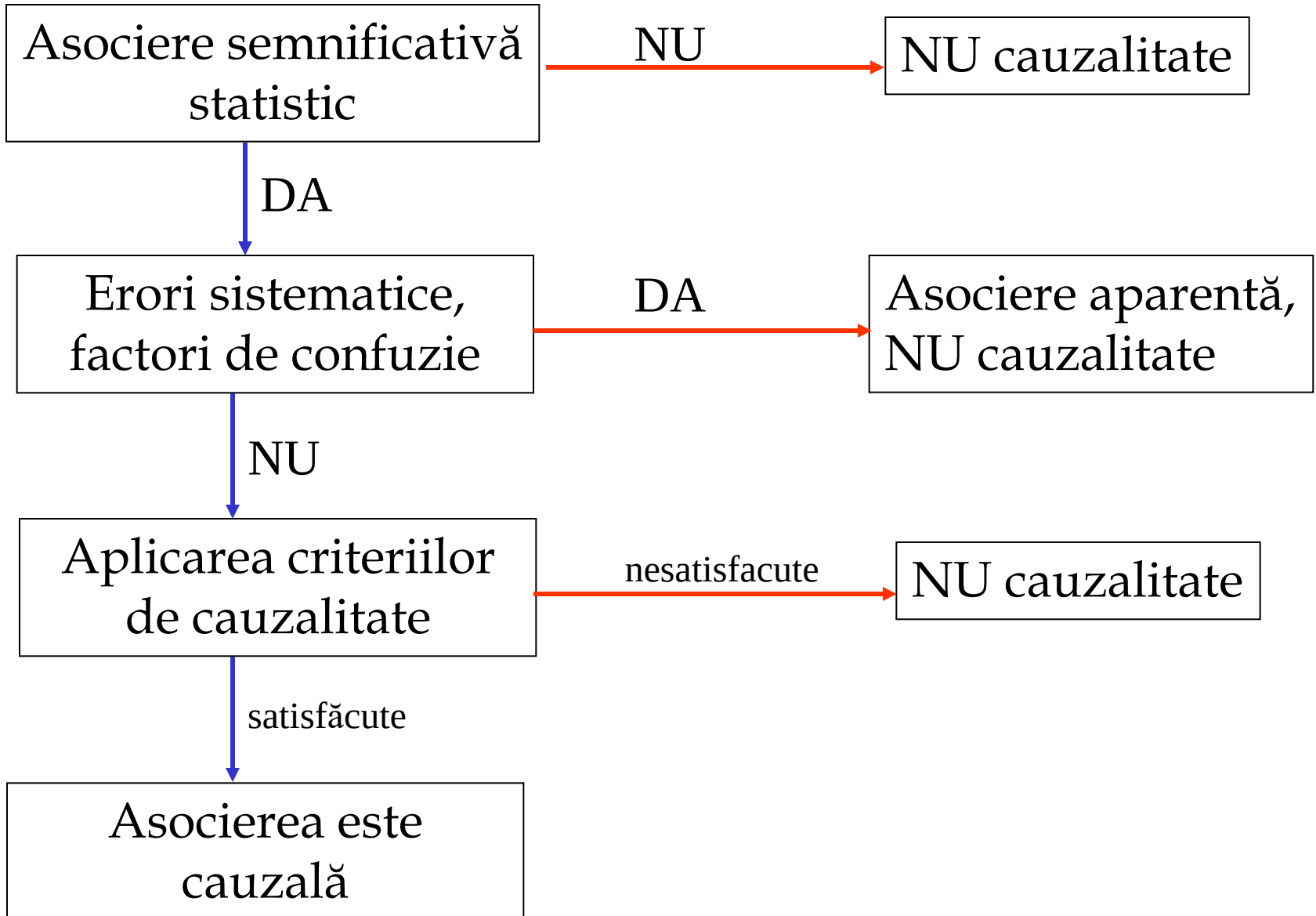
2. Criteriile de cauzalitate

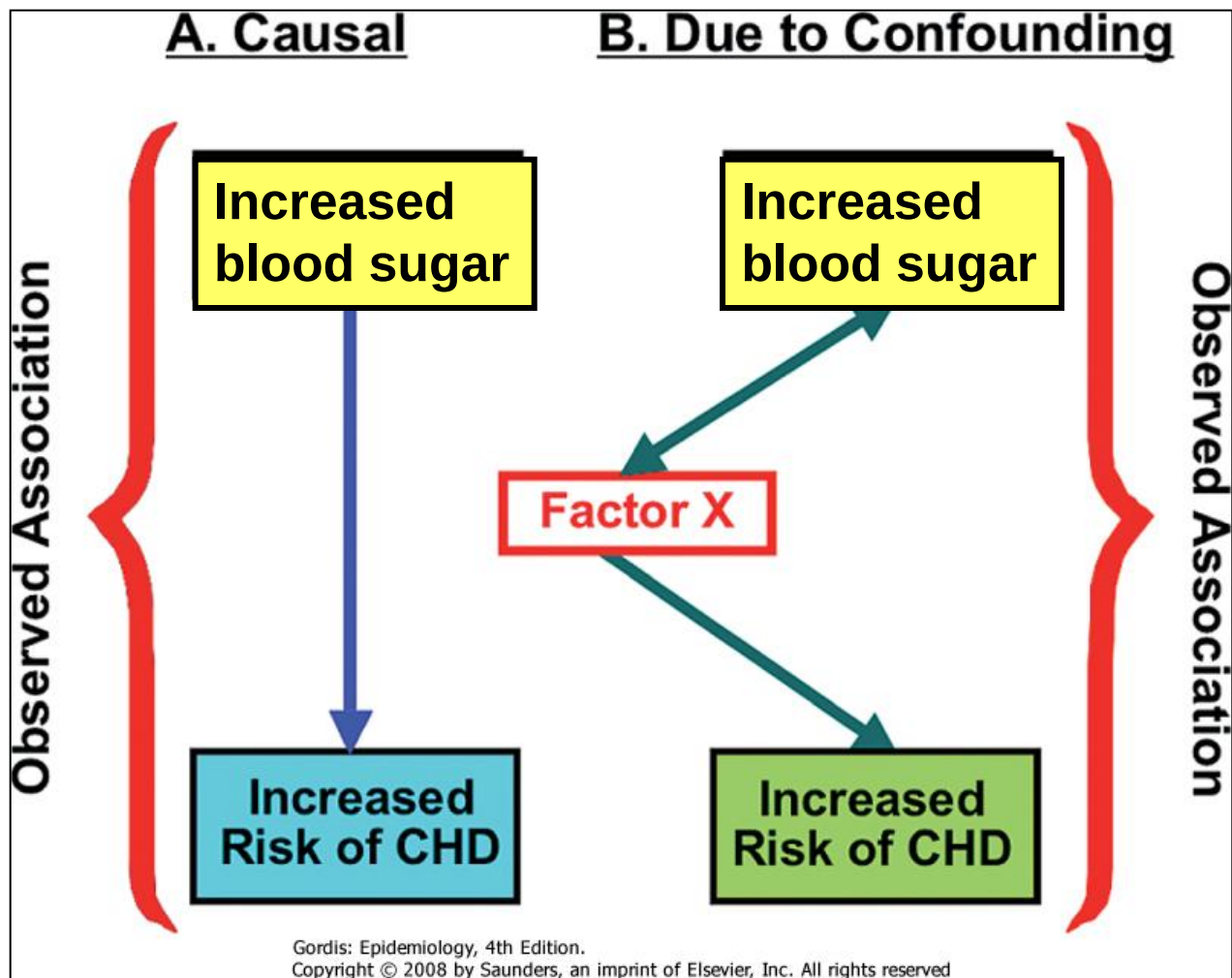
- designul studiului
- expunerea a precedat efectul
- asocierea - constantă de la un studiu la altul
(consistență)
- mărimea asocierii
- gradient doză-răspuns
- plauzibilitate biologică

(A. Bradford Hill, 1965)

“În epidemiologie, **asocierea statistică** este un dat (ca și moartea sau taxele), în timp ce **cauzalitatea** trebuie să rămână un rezultat al judecății (ca adevărul sau frumusețea)”

Asociere $\Leftrightarrow$ Cauzalitate





Un ortoped publica rezultatele tratamentului a 204 pts. cu fractura de col femural (tabelul). Care este interpretarea cea mai rezonabila a acestor date?

<i>Nr</i>	<i>Trat.chir</i>	<i>Trat.conservator</i>	<i>Total</i>
Total	139	65	204
Supravietuitori	103	34	137
Decedati	36	31	67
Mortalitate (%)	26,5	47,7	32,9
<i>p<0,01</i>			

- a. tratamentul chirurgical trebuie sa devina atitudinea standard
- b. numarul mare de pts tratati chirurgical falsifica rezultatul
- c. nu putem spune nimic, deoarece nu stim care au fost sechelele functionale in cele doua grupuri
- d. pacientii neoperati ar fi putut fi mai in varsta si mai bolnavi decat cei operati
- e. datele nu sunt de nici un interes, deoarece nu se spune nimic despre decesele survenite dupa externare.

From: jw-general-medicine@liontamer.stanford.edu
Date: 18 mai 2006 22:50
To: cbaicus@zappmobile.ro
Subject: Journal Watch (General) Update for May 19, 2006

The lead article from our current issue

Summary and Comment

Don't Delay Surgery After Hip Fracture

Patients who sustain hip fractures do not always undergo surgery within 24 hours of the injury. To determine the consequences of such delays, investigators evaluated data from all U.K. hospitals with at least 100 admissions for femoral neck fracture between April 2001 and March 2004.

During the study period, 129,522 admissions occurred for femoral neck fracture among older patients (age, 65); 93% of patients underwent surgery. Forty percent of the procedures were performed more than 1 day after admission, and 21% were delayed for more than 2 days. Factors associated with delay included older age, female sex, low socioeconomic status, and comorbidity.

A total of 18,508 in-hospital deaths occurred during the study. After adjustment for confounding factors, delay in surgery was associated significantly with higher risk for in-hospital death (relative risk, 1.27 for delay 1 day). Had delays in surgery been avoided, the authors estimate that 9% of all hip-fracture-related deaths could have been averted in the U.K. each year. Delays in surgery were not associated with readmission rates.

Comment: These results support the practice of performing surgery for hip fracture within 24 hours. In another recent study, early surgery was associated with less pain and shorter length of stay but not with lower mortality rates ([Journal Watch Apr 30 2004](#)). At the time of publication, the [full text of the original article](#) was available free of charge.

— Keith I. Marton, MD

Published in Journal Watch May 19, 2006

Source

Bottle A and Aylin P. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: Observational study. **BMJ** 2006 Apr 22; 332:947-51.
[\[Original article\]](#)[\[Medline abstract\]](#)[\[Download citation\]](#)

ADVERTISEMENT

Cite this article as: BMJ, doi:10.1136/bmj.38790.468519.55 (published 22 March 2006)

Research

Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study

Alex Bottle, Paul Aylin

- Pacienții care suferă fractură de șold nu sunt operați întotdeauna în primele 24 de ore.
- Evaluarea consecințelor amânării
 - datele din toate spitalele cu cel puțin 100 de internări pt fractură de șold din UK
 - din aprilie 2001 până în martie 2004.

Bottle and Aylin, BMJ 2006

- **129,522** internări pt fractură de șold (vârsta>65)
- **93%** operați
- **40%** dintre operații amânate 1 zi, 21% amânate >2 zile
- Factorii asociați cu amânarea: vârsta, sexul feminin, statut socioeconomic scăzut, comorbidități

Bottle and Aylin, BMJ 2006

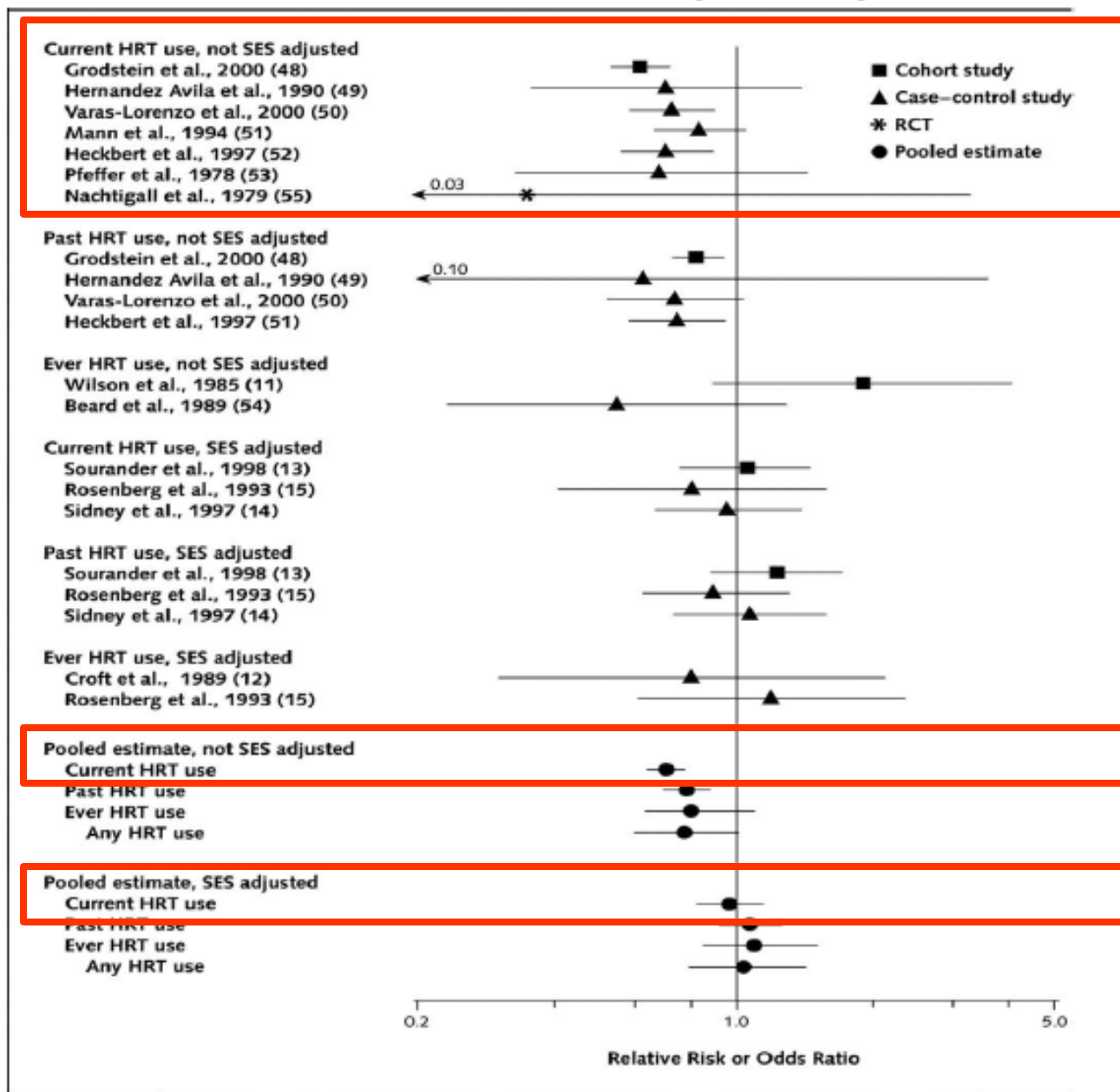
- **18,508** decese intraspitalicești
- După ajustarea pt factorii de confuzie:
 - Amânarea intervenției a fost asociată cu risc crescut de deces în spital
 - $RR=1,27$ pt >1 zi (de la 1.39), și 1.43 (de la 1.60) pt >2 zile).
 - Dacă nu s-ar amâna, ar fi evitate 9% dintre decese (1666)

Bottle and Aylin, BMJ 2006

- Comentariu: Aceste rezultate sprijină practica intervenției chirurgicale în primele 24 de ore.
- În alt studiu recent, chirurgia precoce a fost asociată cu durere mai puțină și internare mai scurtă, dar nu și cu mortalitate mai mică

Journal Watch 2006

Relative risk or odds ratio for coronary artery disease incidence



Factorul de confuzie (statut socioeconomic)

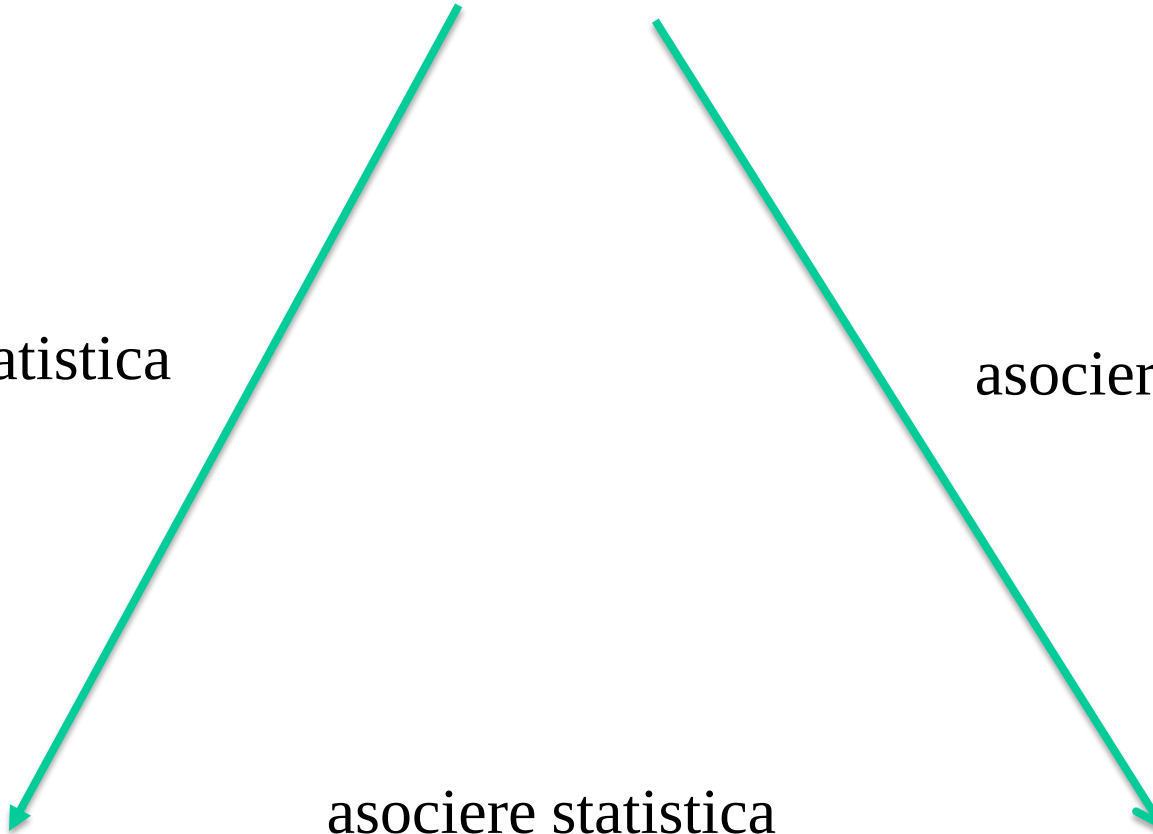
asociere statistica

asociere cauzala

asociere statistica

Expunere (**HRT**)

Efect (**BIC**)



- Asocierea statistică (p) nu înseamnă cauzalitate!
- Validitatea studiului
- Mărimea efectului (RR, OR > 2; > 5 sau < 0,5; < 0,2)
- Gradient doză-răspuns
- Consistență (rezultatele reproduse)