

Cuprins

Cuprins	1
Descrierea datelor	1
Analiza prin tabele sau figuri a relației dintre variabile	2
Studii caz-martor.....	3
Studii de cohortă (expus-neexpus).....	4
Studii care caută legături între diverși factori implicați în patologii	6
Studii terapeutice	8
Studii diagnostice.....	9
Studii de supraviețuire.....	12
Evaluarea validității articolelor științifice	14
Evaluarea validității trialurilor randomizate controlate.....	14
Evaluarea validității studiilor prognostice (cohortă, caz-martor).....	15
Evaluarea validității studiilor diagnostice (cohortă, caz-martor).....	15
Ierarhia evidențelor - Evaluarea apropierei de adevăr a tipurilor de studii.....	16
Studii terapeutice/reacții adverse/etiologie/prevenție	16
Studii prognostice.....	16
Studii diagnostice	16
Formularea unei întrebări clinice în format PICO pentru a facilita căutarea	17
Legătura între intervalele de încredere și valoarea lui P.	17

Descrierea datelor

a. pentru variabile **calitative**:

- **descrierea unei variabile**

- se vor utiliza: **tabele de frecvență**
- se vor utiliza: **grafice de tip sectorial (pie)**
 - **Interpretare:** se va evalua egalitatea distribuției categoriilor variabilei și se va comenta care prezintă distribuție mai largă, sau mai redusă.

b. pentru variabile **cantitative**:

- **descrierea unei variabile**

- se vor utiliza: **media** și **deviația standard (SD)**, în formatul: medie \pm deviație standard. *Ex. nivelul colesterolului în lotul studiat este: $190 \pm 15 \text{ mg/dl}$ (media \pm 1 SD)*
 - **Interpretare: în intervalele:**
 - medie \pm 1 SD se află aprox. 68% din datele din eșantionul studiat
 - medie \pm 2 SD se află aprox. 95% din datele din eșantionul studiat
 - medie \pm 3 SD se află aprox. 99% din datele din eșantionul studiat
- se vor utiliza: **tabele de frecvență**
- se vor utiliza: **histograme**
 - **Interpretare:** distribuția e normală dacă urmează grosier o formă de clopot – adică valorile extreme sunt puține și majoritatea datelor sunt apropiate de medie. Distribuția nu e normală dacă are o formă marcat asimetrică, sau mult diferită de forma de clopot.

c. Pentru variabile de **supraviețuire**:

- se va utiliza: **mediana** timpului de supraviețuire (fără zecimale)
 - **Interpretare:** mediana timpului de supraviețuire pentru un grup reprezintă timpul cât supraviețuiesc jumătate din subiecții aceluia grup

- se va utiliza un **tabel de contingență** pentru variabila de interes și variabila care indică statusul cenzurii.
 - **Interpretare:** în cazul în care într-una sau mai multe din categoriile variabilei de interes există prea puține evenimente (mai puțin de 10), atunci estimările studiului sunt imprecise și este probabil ca testele, sau indicatorii statistici calculați (ex. rata hazardului) să nu atingă semnificația statistică
- se va utiliza: **curba de supraviețuire Kaplan-Meier**
 - **Interpretare:** curba de supraviețuire arată probabilitatea de a supraviețui a subiecților studiați în timp. Forma curbei ne poate arăta faptul ca subiecții realizează evenimentul mai accentuat inițial și apoi mai moderat (ex. *imediat după operație vor surveni relativ numeroase decese datorate riscului operator, iar doar apoi vor apărea decesele datorate bolii urmărite*), sau numeroase alte variante.

Analiza prin tabele sau figuri a relației dintre variabile

- pentru variabile **calitative**:
 - se vor utiliza: **tabele de contingență**
 - se vor utiliza: **grafice de tip coloane**
 - **Interpretare:** dacă raportul între variabile e proporțional – nu există legătură între caracteristici, dacă nu e proporțional, atunci probabil există o legătură, iar această legătură poate fi testată și descrisă.
- pentru variabile **cantitative**:
 - se poate utiliza: **diagramă nor de puncte (Scatter)**
 - **Interpretare:** dacă punctele par să urmeze o **dreaptă oblică**, atunci posibil să existe o **relație lineară** între variabile. Dacă dreapta pare oblic ascendentă atunci relația între variabile este direct proporțională, dacă dreapta pare oblic descendentă atunci relația dintre variabile este invers proporțională. Pentru evaluare ulterioară se poate folosi corelația și regresia lineară. Dacă punctele sunt dispuse **fără să dea impresia de dreaptă oblică** (ex. stau aproximativ în cerc, sau pe o dreaptă orizontală sau verticală) atunci între variabile **nu există o relație lineară**. Dacă punctele par să urmeze o **altă formă** (ex. *curbă de gradul doi, curbă exponențială*) atunci între puncte există **alte relații** (ex. *pătrățice, exponențiale*). Pentru evaluare ulterioară NU se poate folosi corelația și regresia lineară
- pentru variabile **de supraviețuire**:
 - se poate utiliza: **curbele de supraviețuire Kaplan-Meier**
 - **Interpretare:** dacă două sau mai multe curbe de supraviețuire se suprapun, atunci mai probabil nu există diferențe între categoriile corespunzătoare curbelor. Dacă o curbă de supraviețuire corespunzătoare unei categorii se situează deasupra altei curbe de supraviețuire corespunzătoare altei categorii, atunci supraviețuirea pentru prima categorie este superioară celeilalte. Cu cât distanța dintre curbe este mai mare cu atât diferența de probabilitate a supraviețuirii este mai mare.

Studii caz-martor

- evaluarea existenței unei legături între boală și factorul de risc:
 - **testul Hi pătrat (Chi square)** (testul bidirecțional – two tails)
 - **ales întrucât:** sunt date de tip calitativ
 - în **formatul:** $p = \text{valoare}$ - numele testului folosit, cu maxim 3 zecimale
 Ex. $p=0.01$ - test Student pentru eșantioane perechi
 Ex. dacă $p < 0.001$ atunci se scrie $p < 0.001$ – test student pentru eșantioane independente
 - **interpretare:**

- dacă $p < 0,05$ se respinge ipoteza nulă (nonexistența legăturii) și se consideră ca fiind adevărată ipoteza alternativă (existența legăturii)
- dacă $p > 0,05$ nu se poate respinge ipoteza nulă
- p este probabilitatea de a obține un rezultat ca cel găsit din cauza întâmplării în situația în care în realitate nu există legătură între parametrii urmăriți.
- **cuantificarea importanței acestei legături**
 - **media și intervalul de încredere 95% pentru Rata Șansei [Odds Ratio – OR - $(a*d)/(b*c)$]**
 - **ales întrucât:** aproximează riscul relativ care arată de câte ori este mai frecventă boala la cei cu factorul de risc față de cei ce nu au factorul de risc. Riscul relativ nu se poate calcula în acest mod de culegere a datelor, astfel încât se utilizează rata șansei.
 - în **formatul:** medie (95% CI limită inferioară-limită superioară), ex. *media lungimii nou născuților este: 45,7 cm. (95% CI 43,7-47,7)*. Datele se scriu cu o zecimală
 - **interpretare:**
 - interpretare simplificată: intervalul de încredere 95% pentru un parametru (ex. *medie*) este intervalul de valori între care putem fi 95% siguri că se află parametrul populației (ex. *media*).
 - interpretare corectă: intervalul de încredere 95% pentru un parametru al unei populații (ex. *medie*) reprezintă un interval pentru care aproximativ 95% din intervalele construite similar pe eșantioane extrase la întâmplare din populația de interes, vor conține parametrul urmărit (ex: *media*).
 - Intervalul de încredere 95% este aproximativ parametrul ± 2 erori standard (SE)
 - ATENȚIE, a nu se confunda deviația standard cu eroarea standard. Deviația standard se referă la variabilitatea datelor în eșantionul studiat, eroarea standard se referă la cât de departe se află parametrul estimat față de adevăratul parametru al populației

Studii de cohortă (expus-neexpus)

- **evaluarea existenței unei legături între boală și factorul de risc:**
 - **testul Hi pătrat (Chi square)** (testul bidirecțional – two tails)
 - **ales întrucât:** sunt date de tip calitativ
 - în **formatul:** $p = \text{valoare}$ - numele testului folosit, cu maxim 3 zecimale
Ex. $p = 0.01$ - test Student pentru eșantioane perechi
Ex. dacă $p < 0.001$ atunci se scrie $p < 0.001$ – test student pentru eșantioane independente
 - **interpretare:**
 - dacă $p < 0,05$ se respinge ipoteza nulă (nonexistența legăturii) și se consideră ca fiind adevărată ipoteza alternativă (existența legăturii)
 - dacă $p > 0,05$ nu se poate respinge ipoteza nulă
 - p este probabilitatea de a obține un rezultat ca cel găsit din cauza întâmplării în situația în care în realitate nu există legătură între parametrii urmăriți.
- **cuantificarea importanței acestei legături**
 - **media și intervalul de încredere 95% pentru riscul relativ [Relative Risk– RR - $(a/(a+b))/(c/(c+d))$]**
 - **ales întrucât:** riscul relativ arată de câte ori este mai frecventă boala la cei cu factorul de risc față de cei ce nu au factorul de risc.
 - în **formatul:** medie (95% CI limită inferioară-limită superioară), ex. *media lungimii nou născuților este: 45,7 cm. (95% CI 43,7-47,7)*. Datele se scriu cu o zecimală
 - **interpretare:**

- interpretare simplificată: intervalul de încredere 95% pentru un parametru (ex. *medie*) este intervalul de valori între care putem fi 95% siguri că se află parametrul populației (ex. *media*).
- interpretare corectă: intervalul de încredere 95% pentru un parametru al unei populații (ex. *medie*) reprezintă un interval pentru care aproximativ 95% din intervalele construite similar pe eșantioane extrase la întâmplare din populația de interes, vor conține parametrul urmărit (ex. *media*).
- Intervalul de încredere 95% este aproximativ parametrul ± 2 erori standard (SE)
- ATENȚIE, a nu se confunda deviația standard cu eroarea standard. Deviația standard se referă la variabilitatea datelor în eșantionul studiat, eroarea standard se referă la cât de departe se află parametrul estimat față de adevăratul parametru al populației

- **Analiza clinică**

- Înainte de a începe studiul vom fixa care este valoarea de la care considerăm că descoperirea făcută influențează important prognosticul pacienților, sau va determina modificarea practicii medicale (ex. *în cazul unui tratament*).
 - vom considera că un risc relativ mai mare decât 1,2 crește semnificativ riscul copiilor cu respirație nazală de a dezvolta apariția sindromului compresiei de maxilar . (adică intervalul de încredere 95% să fie peste această valoare). În această situație va trebui să se recomande intervenția pentru dezobstrucția nazală.
 - De asemenea vom considera că un risc relativ sub 0,8 scade semnificativ riscul și vom recomanda nonintervenția pentru obstrucția nazală pentru a preveni apariția sindromului compresiei de maxilar.
- **dacă rezultatele obținute sunt semnificativ statistic și**
 - **dacă efectul observat este puțin important din punct de vedere clinic** (*vezi mai sus*) și
 - dacă studiul a fost efectuat pe un **eșantion** suficient de **mare** – atunci cel mai probabil nu există semnificație clinică și nu merită efectuate alte studii pe aceeași temă
 - dacă studiul a fost efectuat pe un **eșantion mic** – atunci este posibil să nu existe semnificație clinică, dar alte studii mai mari ar putea fi făcute pentru a verifica studiul de față, întrucât din întâmplare am fi putut găsi un astfel de rezultat
 - **dacă efectul observat este important din punct de vedere clinic**
 - atunci există semnificație clinică și nu merită efectuate alte studii pe aceeași temă
- **dacă rezultatele obținute nu sunt semnificativ statistic și**
 - **dacă efectul observat este puțin important din punct de vedere clinic** (*vezi mai sus*) și
 - dacă studiul a fost efectuat pe un **eșantion** suficient de **mare** – atunci cel mai probabil nu există semnificație clinică și nu merită efectuate alte studii pe aceeași temă
 - dacă studiul a fost efectuat pe un **eșantion mic** – atunci este posibil să nu existe semnificație clinică, dar alte studii mai mari ar putea fi făcute pentru a verifica studiul de față, întrucât din întâmplare am fi putut găsi un astfel de rezultat
 - **dacă efectul observat este important din punct de vedere clinic**

atunci este posibil să existe semnificație clinică dar trebuie alte studii mai mari pentru a descoperi dacă acest efect există într-adevăr

Studii care caută legături între diverși factori implicați în patologii

- evaluarea existenței unei legături lineare între diferite variabile/caracteristici:

- **Regresie lineară simplă** (o variabilă independentă, o variabilă dependentă)
- **Regresie lineară multiplă** (mai multe variabile independente, o variabilă dependentă)
 - Se utilizează **testul F** (valoarea corespunzătoare a lui p obținută cu testul F se găsește în al doilea tabel după efectuarea regresiei cu Regression din Data Analysis: ANOVA)
 - în **formatul**: $p = \text{valoare} - \text{numele testului folosit}$, cu maxim 3 zecimale
 Ex. $p = 0.01$ - test Student pentru eșantioane perechi
 Ex. dacă $p < 0.001$ atunci se scrie $p < 0.001$ – test student pentru eșantioane independente
 - **Interpretare statistică**: dacă $p < 0.05$ modelul de regresie este bun, adică variabilele independente prezic bine variabila dependentă. Implicit există o legătură între variabilele independente și cea dependentă
- cuantificarea importanței acestei legături:
 - **coeficient de corelație (r), coeficienți de determinare (r^2)**
 - **ales întrucât**: cuantifică legătura dintre două variabile cantitative continue.
 - în **formatul**: **coeficient de corelație, coeficient de determinare** Datele se scriu cu două zecimale.
 - **Interpretare statistică**:
 - **Coeficientul de corelație** arată măsura în care variațiile unei variabile sunt corelate cu variațiile altei variabile. Există coeficienți de corelație pentru date de tip cantitativ continuu, normal distribuite: coeficientul de corelație Pearson, sau pentru date nominale ordonate sau date de tip cantitativ continuu care nu sunt normal distribuite: coeficientul de corelație Spearman. Interpretarea e aceeași în cea mai mare parte.
 dacă se apropie de 1 indică faptul că dacă o variabilă crește atunci și cealaltă crește și viceversa. Dacă se apropie de -1 indică faptul că dacă o variabilă crește atunci cealaltă scade și viceversa. Un coeficient de corelație în valoare absolută între:
 - 0-0,25 indică o corelație slabă sau nulă
 - 0,25-0,5 indică o corelație acceptabilă
 - 0,5-0,75 indică o corelație moderată
 - 0,75-1 indică o corelație foarte bună
 - Ex. $r = 0,78$ – corelația lineară între variabila x și y este foarte bună, și direct proporțională (dacă x crește, crește și y)
 - **Coeficientul de corelație Pearson arată gradul asocierii lineare dintre două variabile cantitative continue normal distribuite.** (Interpretabil doar pentru regresii lineare simple. se utilizează multiple R din primul tabel după efectuarea regresiei cu Regression din Data Analysis: Regression Statistics):
 - **Coeficientul de determinare** (se utilizează Adjusted R square din al doilea tabel după efectuarea regresiei cu Regression din Data Analysis: ANOVA): arată procentual cât la sută din variația unei variabile e explicată de variația celeilalte variabile
 - Ex. $r^2 = 0,89$ – 89% din variația lui y este explicată de variația lui x
 - **ecuația dreptei de regresie**
 - în **formatul**: variabilă dependentă = variabilă independentă₁ x coeficientul ei + ... + variabilă independentă_n x coeficientul ei + coeficient liber (intercept). Toate cu unitatea de măsură între paranteze.
 ○ Ex: vârsta gestațională (săptămâni) = lungime femur (cm) x 4,7015 + 3,2012
 - **Alegerea coeficienților și variabilelor importante pentru regresia multiplă**: se aleg doar variabilele și coeficienții pentru care valoarea lui p este < 0.05 .
 - **Interpretare statistică**: pentru fiecare variabilă independentă creșterea ei cu o unitate va determina creșterea valorii variabilei dependente cu valoarea coeficientului variabilei independente (ex. pentru exemplul cu vârsta gestațională, pentru fiecare creștere de un centimetru a femurului fătului, vârsta gestațională crește cu 4,7015 săptămâni)

- **Interpretare clinică:** Trebuie evaluat cât de mare este coeficientul fiecărei variabile importante pentru model, împreună cu intervalul de încredere asociat. Dacă intervalul de încredere asociat este foarte larg atunci predicția nu este foarte bună.
 - Putem considera pentru studiul de față valori ale lungimii intervalului sub 10% din valorile normale ale parametrilor de interes (lungime v.n. 50 cm, perimetru cranian 45 cm) ca fiind intervale precise. Valori mai mari decât această limită le putem considera imprecise clinic, pentru acea variabilă/parametru.
- **eroarea standard a regresiei**
 - **Interpretare statistică:** eroarea standard este măsura în care o observație individuală diferă de cea prezisă de modelul de regresie. (ex. pentru exemplul cu vârsta gestațională, de mai sus, eroarea standard a vârstei gestaționale este: 5 zile. Asta înseamnă că pentru un caz în parte că adevărata valoare se află cu 68% probabilitate într-un interval cuprins între valoarea prezisă ± 5 zile.
 - **Interpretare clinică:** valoarea erorii standard se apreciază în context clinic. (Ex. Astfel pentru predicția vârstei gestaționale, având în vedere interesul de a afla momentul nașterii, este rezonabilă (suficient de precisă) o eroare standard de 5 zile.)
 - Pentru problema predicției greutateii, pentru studiul de față, putem considera că dacă eroarea standard este sub 5% din greutatea normală a unui nou născut (3.300 g) este suficient de precisă predicția (ES sub 166 g)

Atenție corelația și regresia sunt lucruri diferite.

- Corelația evaluează măsura legăturii lineare între două variabile continue

Regresia lineară este o metodă de a prezice o variabilă dependentă în funcție de una sau mai multe variabile independente.

Studii terapeutice

1. **Pentru testarea ipotezelor** utilizați testul Student(t Test) din modulul **Data Analysis** din **Tools**.
2. Testul Student se utilizează când se dorește a se compara două caracteristici continue cu distribuție aproximativ normală dacă sunt eșantioane mici (<50 pentru eșantioane independente, <100 pentru eșantioane dependente), sau fără distribuție normală dacă sunt eșantioane mari. Dacă histograma e grosier în formă de clopot putem considera datele normal distribuite.
3. Ipoteza nulă se definește ca fiind absența diferenței între mediile caracteristicilor grupurilor observate. Ipoteza alternativă se definește ca prezența diferenței între mediile caracteristicilor grupurilor observate.
4. Atenție! în cazul în care se compară răspunsul
 - unui grup în situații diferite - se utilizează **testul Student pentru eșantioane perechi (t:Test: Paired Two Sample for Means)**
 - ex. compararea tensiunii a unui grup înainte și după luarea unui tratament hipotensiv
 - a două grupuri diferite - se utilizează **testul Student pentru eșantioane independente (t:Test: Two-Sample Assuming Equal Variances)**
 - ex. compararea tensiunii după luarea unui tratament hipotensiv între un grup de pacienți cu diabet și alt grup fără diabet
5. Pentru valoarea lui p ne interesează valoarea lui p two-tail (test bidirecțional).
6. Rezultatul testului statistic se scrie în **formatul**: p = valoare - numele testului folosit, cu maxim 3 zecimale
 - Ex. $p = 0.01$ - test Student pentru eșantioane perechi
 - Ex. dacă $p < 0.001$ atunci se scrie $p < 0.001$ – test student pentru eșantioane independente
 - **Interpretare statistică:**
 - dacă $p < 0,05$ se respinge ipoteza nulă (nonexistența diferenței între medii) și se consideră ca fiind adevărată ipoteza alternativă (existența diferenței între medii)

- dacă $p > 0,05$ nu se poate respinge ipoteza nulă
- p este probabilitatea de a obține un rezultat ca cel găsit din cauza întâmplării în situația în care în realitate nu există diferență între parametrii urmăriți
- **Interpretarea clinică:**
 - Testul Student nu ne oferă un mijloc pentru a evalua importanța clinică. Însă putem să ne uităm la diferența mediilor valorilor celor două grupuri care sunt comparate (sunt afișate în foaia de calcul a testului t). Această diferență ne ajută la evaluarea importanței clinice.

- Pentru situația noastră o diferență de 20 mg/dl o considerăm importantă clinic înainte de a realiza studiul. Adică dacă tratamentul scade colesterolul cu peste 20 mg/dl față de placebo acest lucru l-ar face candidat pentru utilizarea ulterioară în practica clinică.

7. **Indicații pentru obținerea tabelului de contingență:** Pentru a afla răspunsul fiecărui pacient la tratament, inserați o nouă coloană la dreapta coloanei COLESTEROL FINAL denumită RASPUNS și folosiți funcția **IF** după modelul $=IF((COLESTEROL\ INITIAL - COLESTEROL\ FINAL) > 20, "DA", "NU")$. Pentru obținerea tabelului de contingență copiați coloana TRATAMENT și RASPUNS într-o nouă foaie de calcul și folosiți funcția PIVOT TABLE din meniul DATA.

1. tabelul de contingență trebuie realizat în conformitate cu modelul următor (R^+ = răspuns pozitiv la tratament (scăderea cu 20mg/dl a colesterolului), R^- fără răspuns la tratament, T^+ = tratament cu Metistatin, T^- = tratament placebo):

	R^+	R^-	
T^+	a	b	
T^-	c	d	
			$a+b+c+d$

2. **Pentru calcularea mărimii beneficiului tratamentului** cu Fluvastatin se vor calcula conform definițiilor de mai jos următorii indicatori:
 - a) **Rata evenimentului experimental (REE)** = proporția pacienților din grupul celor tratați cu Metistatin care au răspuns pozitiv la tratament = $a/(a+b)$
 - b) **Rata evenimentului de control (REC)** = proporția pacienților din grupul celor tratați cu placebo care au răspuns pozitiv = $c/(c+d)$
 - c) **Reducerea absolută a riscului (ARR)** = diferența absolută dintre rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control ($|REE - REC|$)
 - d) **Reducerea relativă a riscului (RRR)** = diferența relativă dintre rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control ($|REE/REC|$)

Numărul necesar a fi tratat (NNT) = numărul de pacienți care trebuie să beneficieze de terapia cu Metistatin pentru a reduce nivelul colesterolului sangvin la un pacient. Este o modalitate numerică de a exprima probabilitatea beneficiului unui tratament, definit ca reciproca reducerii absolute a riscului ($1/ARR$). **Interpretare!** $NNT = 3 \rightarrow 3$ persoane cu hipercolesterolemie trebuie să primească tratament pentru ca la un nivel de colesterolului sangvin să se reducă!

Studii diagnostice

- evaluarea probabilității ca rezultatele găsite să fie obținute din întâmplare.
 - **testul Hi pătrat (Chi square)** (testul bidirecțional – two tails)
 - **ales întrucât:** sunt date de tip calitativ (atribut)

- în **formatul**: p =valoare - numele testului folosit, cu maxim 3 zecimale
 Ex. $p=0.01$ - test Student pentru eșantioane perechi
 Ex. dacă $p<0.001$ atunci se scrie $p<0.001$ – test student pentru eșantioane independente
- **Interpretare**: dacă rezultatul testului e semnificativ statistic înseamnă că rezultatele studiului nu sunt întâmplătoare (indicatorii calculabili din tabel au semnificație statistică), indiferent de valoarea acestora și viceversa.
- **Evaluarea caracteristicilor noului test diagnostic**:
 - **toți indicatorii de mai jos se scriu în formatul**: Indicator=valoare procentuală, fără zecimale (ex. Se=89%). Dacă ar exista calculat și intervalul de încredere asociat, s-ar scrie în formatul valoare % (95% CI limita inferioară – limita superioară).
 - Pentru formulele și înțelegerea indicatorilor (Se, Sp, PPV, NPV) puteți apela la cartea de Metodologia Cercetării Medicale disponibilă în secțiunea Materiale a site-ului catedrei.
 - Indicatori calculabili în studii cu culegere de date tip eșantion reprezentativ:
 - Prevalența (Prevalence) $(RP+FN)/(RP + FP + FN + RN)$
 - Indicatori calculabili în Faza II:
 - Sensibilitatea (Se - Sensitivity) $RP/(RP+FN)$
 - Specificitatea (Sp - Specificity) $RN/(RN+FP)$
 - Acuratețea (Accuracy) indică ce proporție din toate testele efectuate vor da un rezultat corect $= (RP + RN)/(RP + FP + FN + RN)$
 - Rația probabilității (LR – Likelihood Ratio) indică de câte ori este mai probabil rezultatul unui test la un pacient cu boală față de un pacient fără boală. Astfel rația probabilității este o măsură a capacității testului de a modifica probabilitățile pretest.
 - **Interpretare clinică**: orientativ anumite valori ale LR pot determina schimbări mai mult sau mai puțin mari în probabilitatea unui diagnostic. Astfel valori ale LR în intervalele:
 - $LR >10$ sau <0.1 duc la schimbări mari și frecvent concluzive ale probabilității unui diagnostic
 - LR între 5 și 10 sau între 0,1 și 0,2 duc la schimbări moderate și utile ale probabilității pretest în probabilitatea posttest
 - LR între 2 și 5 sau între 0,5 și 0,2 duc la schimbări mici dar uneori importante ale probabilității
 - LR între 1 și 2 sau între 0,5 și 1 duc la schimbări reduse ale probabilității, și rar importante.
 - Rația de probabilitate pozitivă (+LR) = $Se/(1-Sp)$ (Positive Likelihood Ratio) indică de câte ori este mai probabil un rezultat pozitiv al testului la un pacient cu boală față de un pacient fără boală
 - Rația de probabilitate negativă (-LR) = $(1-Se)/Sp$ (Negative Likelihood Ratio) indică de câte ori este mai probabil un rezultat negativ al testului la un pacient cu boală față de un pacient fără boală
 - Indicatori calculabili în Faza III:
 - Valoare predictivă pozitivă (PPV - Positive Predictive Value) $RP/(RP+FP)$
 - Valoare predictivă negativă (NPV- Negative Predictive Value) $RN/(RN+FN)$
 - **Redarea rezultatelor în cuvinte**: orice indicator obținut trebuie redat în cuvinte pentru a demonstra că i s-a înțeles sensul. (ex. o sensibilitate de 89% înseamnă că 89% din subiecții bolnavi vor ieși pozitivi la noul test)

diagnostic. O PPV de 93% înseamnă că un pacient la care iese pozitiv noul test diagnostic are 93% probabilitate de a avea boala).

- **Interpretare clinică:** Un indicator diagnostic **apropiat de 100%** înseamnă o **calitate diagnostică ridicată** (ex. $Se=89\%$ semnifică faptul că noul test diagnostic are o sensibilitate ridicată). Un indicator diagnostic **apropiat de 50%** (dar mai mare de 50%) înseamnă o **calitate diagnostică aproape absentă**. Un indicator diagnostic **mai mic de 50%** indică mai probabil o **greșeală** de concepție a studiului, sau a tabelului de contingență (cel mai probabil s-au inversat liniile sau coloanele între ele).

Interpretarea clinică a sensibilității și specificității: Un test cu sensibilitate foarte ridicată este util pentru depistare (screening) de masă al bolii vizate. Un test cu specificitate foarte ridicată este util pentru diagnostic de precizie al bolii vizate.

Utilizând nomograma Fagan, de mai jos, aflați probabilitatea ca un pacient nou internat în clinica de psihiatrie Cluj-Napoca să aibă depresie aplicând testul de supresie la dexametazonă (aflați deci probabilitatea post-test). După anamneza pacientului dumneavoastră, considerați că el are o probabilitate de 55% de a avea depresie (probabilitatea pre-test)

Pentru a afla probabilitatea ca un pacient să prezinte depresie cu ajutorul testului de supresie la dexametazonă se trasează pe nomograma Fagan (vezi figura de mai jos) o linie care unește valoarea probabilității pre-test cu rația de probabilitate (se va utiliza rația de probabilitate pozitivă dacă rezultatul testului este pozitiv, sau se va utiliza rația de probabilitate negativă dacă rezultatul testului este negativ). Intersecția acestei linii cu scala de probabilitate post-test oferă o nouă estimare a probabilității ca pacientul să aibă depresie.

Notați valoarea probabilității ca pacientul să aibă depresie după ce ați aplicat testul de supresie la dexametazonă:

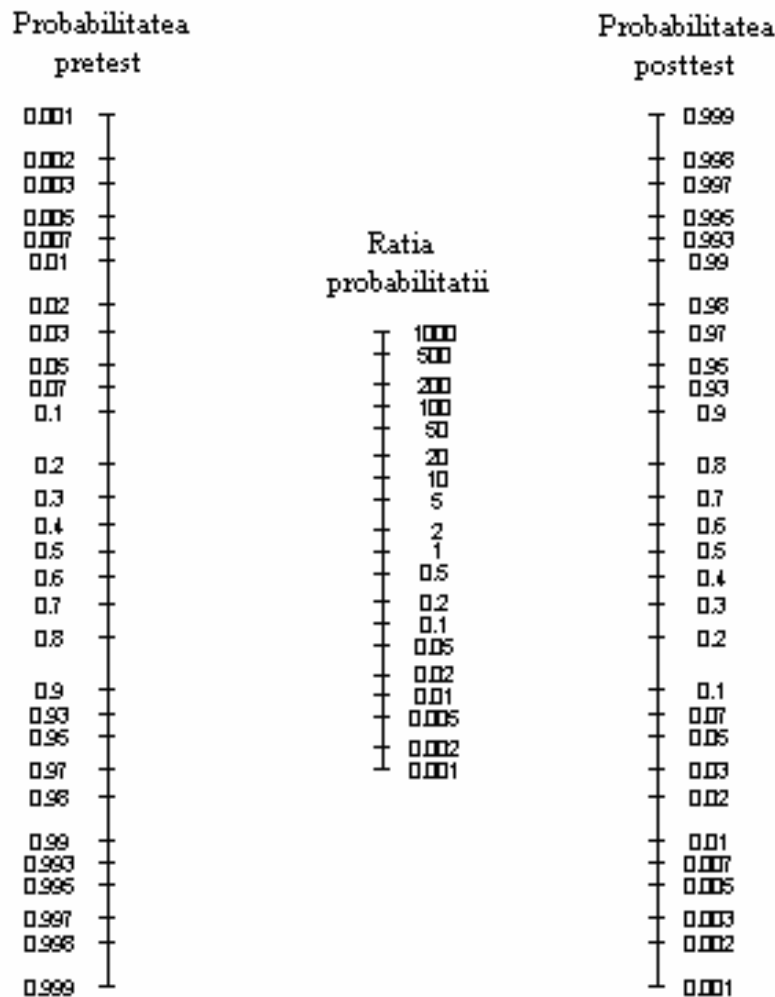


Fig. 1 Nomograma Fagan pentru calculul probabilității unui subiect de a avea o boală (probabilitatea posttest), cunoscând probabilitatea pacientului de a avea boala înainte de aplicarea testului (probabilitatea pretest), rezultatul testului și rația probabilității pentru rezultatul testului.

Studii de supraviețuire

- evaluarea **existenței** unei legături între o variabilă și timpul de supraviețuire
 - **testul Logrank**
 - **ales întrucât:** sunt date de supraviețuire
 - în **formatul:** $p = \text{valoare} - \text{numele testului folosit}$, cu maxim 3 zecimale
 Ex. $p = 0.01$ - test Student pentru eșantioane perechi
 Ex. dacă $p < 0.001$ atunci se scrie $p < 0.001$ – test student pentru eșantioane independente
 - **Interpretare statistică:**
 - Dacă $p < 0,05$ se poate spune că există o diferență statistic semnificativă între timpul de supraviețuire al categoriilor comparate ale variabilei de interes, sau că există o legătură statistic semnificativă între variabila de interes și timpul de supraviețuire. Dacă p este $> 0,05$ atunci nu există ...
- **Cuantificarea importanței** legăturii între o variabilă și timpul de supraviețuire

○ Rata hazardului (HR) cu intervalul de încredere asociat

- **ales întrucât:** arată cu cât hazardul unui grup e mai mare în comparație cu un grup de referință (*ex. hazardul prezenței unui factor în comparație cu absența lui*).
- în **formatul: medie (95% ÎI limită inferioară-limită superioară)**, *ex. media lungimii nou născuților este: 45,7 cm. (95% ÎI 43,7-47,7). Datele se scriu cu o zecimală*
- **interpretare HR:** interpretare simplificată: dacă $HR > 1$ timpul de supraviețuire este mai scurt (hazardul e mai mare), dacă $HR < 1$ timpul de supraviețuire este mai lung (hazardul e mai mic), dacă $HR = 1$ timpul de supraviețuire este la fel de lung (hazardul este la fel) pentru un grup comparat cu un altul. Dacă e vorba de o variabilă cantitativă, creșterea valorii variabilei cu o unitate se interpretează ca mai sus.
 - pentru o regresie Cox, o rată a hazardului pentru o
 - **variabilă** de interes de tip **calitativ** ne spune că menținând toate celelalte variabile din regresie constante, **prezența caracteristicii** de interes crește hazardul (dacă $HR > 1$), scade hazardul (dacă $HR < 1$), sau nu modifică hazardul ($HR = 1$): cu $(HR-1)$ dacă $HR > 1$, sau cu $(1-HR)$ dacă $HR < 1$, exprimat procentual. (*ex. Dacă codăm mediul urban cu 1 și mediul rural cu 0, iar HR pentru mediu este 0,67 atunci menținând celelalte variabile din regresie constante, mediul urban scade hazardul cu $1-0,67$, adică cu 33%. Cu alte cuvinte o persoană din mediul urban are hazardul cu 33% mai mic decât una din mediul rural. Ex. 2: Dacă codăm mediul urban cu 1 și mediul rural cu 0, iar HR pentru mediu este 1,23 atunci, menținând celelalte variabile din regresie constante, mediul urban crește hazardul cu $1,23-1$, adică cu 23%. Cu alte cuvinte o persoană din mediul urban are hazardul cu 23% mai mare decât una din mediul rural.*)
 - **variabilă** de interes de tip **cantitativ** ne spune că menținând toate celelalte variabile din regresie constante, **creșterea valorii caracteristicii** de interes **cu o unitate** crește hazardul (dacă $HR > 1$), scade hazardul (dacă $HR < 1$), sau nu modifică hazardul ($HR = 1$): cu $(HR-1)$ dacă $HR > 1$, sau $(1-HR)$ dacă $HR < 1$, exprimat procentual. (*ex. o HR de 1,02 pentru nivelul LDH la pacienți cu cancer pulmonar, înseamnă că menținând celelalte variabile ale regresiei constante, creșterea nivelului de LDH seric cu o unitate scade hazardul lunar de deces prin cancer pulmonar cu 2%*)
- **interpretarea intervalului de încredere:**
 - interpretare simplificată: intervalul de încredere 95% pentru un parametru (*ex. medie, risc relativ,...*) este intervalul de valori între care putem fi 95% siguri că se află parametrul populației (*ex. media*).

○ Diferența între medianele timpului de supraviețuire

- Arată **diferența clinică** între supraviețuirea mediană a două grupuri. Indică cu cât timpul de supraviețuire a jumătate din persoanele unui grup este mai mare decât timpul de supraviețuire a jumătate din cel de-al doilea grup.

Evaluarea validității articolelor științifice

Pentru ca un studiu să fie valid trebuie ca toate criteriile esențiale de evaluare a validității să fie îndeplinite !!!

Evaluarea validității trialurilor randomizate controlate

1. Criterii esențiale de evaluare a validității

- Subiecții au fost alocați tratamentelor la întâmplare (aleator/**randomizat**)? (DA/NU)
- S-a precizat dacă **alocarea** a fost **mascată** („allocation concealed”) ? (DA/Neclar/NU) (cel care introduce subiecții în studiu nu trebuie să știe ce intervenție va primi pacientul.)
- Subiecții au fost **urmăriți** („followed”) pe o perioadă suficient de lungă de **timp** (astfel încât efectul tratamentului să poată apărea) ? (DA/NU)
- Au rămas suficient de mulți subiecți în studiu pentru o analiză nebiasată? (DA/NU) (rata de **renunțare** < 20% - numărul de subiecți pierduți din studiu, sau procentul subiecților rămași în studiu >= 80%)
- Toți pacienții au fost analizați în grupurile cărora au fost randomizați (**analiza** a fost de tipul **“intenție de a trata”** („intention to treat analysis”) ? (DA/NU) (adică subiecții care au primit noul tratament, chiar dacă nu îl iau, sau îl iau discontinuu, sau îl iau greșit, sunt analizați ca și cum ar fi luat toți tratamentul în mod corect, și la fel pentru cei din grupul control)
- Trialul a fost **controlat** ? (DA/NU) (tratamentul de interes a fost comparat cu unul de control (nimic, placebo, tratament de referință, alt tratament))

2. Criterii secundare de evaluare a validității

- grupul urmărit** și de **control** sunt **comparabile** ? (DA/NU) (comparabilitatea eșantioanelor arată cât de eficientă a fost eficientă randomizarea. Randomizarea are rolul să facă grupurile comparate cât mai asemănătoare în ce privește factorii care influențează rezultatul urmărit (atât factorii cunoscuți cât și cei necunoscuți). Grupurile sunt comparabile dacă factorii cunoscuți care influențează rezultatul urmărit sunt asemănător distribuiți între cele două grupuri. În cazul în care aceștia nu sunt egali distribuiți între grupurile comparate, efectul acestora poate fi controlat prin diferite tehnici (stratificare, regresii). Prin controlare/ajustare efectul lor asupra rezultatului urmărit este eliminat))
- a fost folosită **metoda orb** pentru
 - pacienți** ? (DA/Neclar/NU) (pacientul nu știe pe care din intervenții o primește)
 - medicii curanți** ? (DA/Neclar/NU) (medicul curant nu știe pe care din intervenții o primește pacientul pe care îl îngrijește)
 - investigatori care observă rezultatul urmărit** ? (DA/Neclar/NU) (investigatorul nu știe pe care din intervenții a primit-o pacientul pe care îl evaluează)
- dacă **studiul** este unul **negativ** (nu găsește diferențe statistic semnificative între grupurile comparate) ? (DA/NU), **puterea** lui este **suficient** de mare ? (DA/NU) (puterea unui studiu este diferența minimă pe care o poate observa dacă în realitate ea există, cu o anumită probabilitate (de obicei 80%). Ex. un studiu poate să aibă puterea de a observa un ARR de 10% cu probabilitate de 80% - astfel dacă între două tratamente ar exista o diferență legată de proporția rezultatului urmărit mai mare sau egală cu 10% (ARR) studiul ar putea vedea această diferență în 80 de cazuri dintr-o sută (dacă am realiza 100 de studii identice 80 din ele ar vedea diferența))

Evaluarea validității studiilor prognostice (cohortă, caz-martor)

1. Criterii esențiale de evaluare a validității

- Eșantionul** studiat este **reprezentativ**? (DA/NU)
- Eșantionul studiat este **clar definit** ? (DA/NU) (prin criterii de includere, excludere)
- Subiecții sunt într-un **stadiu bine definit al bolii** de care suferă? (DA/NU/nu e aplicabil)
- În studiile de **cohortă** pacienții au fost **identificați înaintea apariției rezultatelor urmărite**? (DA/NU)

- e. Subiecții au fost **urmăriți** („followed”) pe o perioadă sufficient de lungă de **timp** (astfel încât efectul tratamentului să poată apărea) ? (DA/NU)
- f. Au rămas suficient de mulți subiecți în studiu pentru o analiză nebiasată? (DA/NU) (rata de **renunțare** < 20% - numărul de subiecți pierduți din studiu, sau procentul subiecților rămași în studiu ≥ 80%)
2. Criterii secundare de evaluare a validității
 - a. **Rezultatele urmărite** au fost evaluate prin **metoda orb**? (DA/NU) (investigatorul nu știe pe care din intervenții a primit-o pacientul pe care îl evaluează)
 - b. Criteriile pentru **rezultatele urmărite** sunt **obiective**? (DA/NU)
 - c. S-a realizat **ajustarea** pentru **factorii prognostici importanți**? (DA/NU) (în cazul în care există factori cunoscuți care influențează prognosticul, mai ales în situația în care aceștia nu sunt egali distribuiți între grupurile comparate, efectul acestora poate fi controlat prin diferite tehnici (stratificare, regresii). Prin controlare/ajustare efectul lor asupra rezultatului urmărit este eliminat)

Evaluarea validității studiilor diagnostice (cohortă, caz-martor)

1. Criterii esențiale de evaluare a validității
 - a. Standardul de **referință** este **acceptabil**? (DA/NU) (este un test diagnostic în care avem încredere că ne spune adevărul – este cea mai bună tehnică de diagnostic pentru aspectul urmărit, sau printre cele mai bune tehnici diagnostice existente)
 - b. Noul test și standardul de referință au fost **evaluate independent** ? (DA/Neclar/NU) (investigatori diferiți au evaluat cele 2 teste)
 - c. S-a folosit **metoda orb**? (DA/Neclar/NU) (nici investigatorul care a utilizat noul test diagnostic, nici investigatorul care a utilizat testul de referință nu știau rezultatul celuilalt test)
 - d. Testul a fost evaluat pe un **spectru de pacienți** corespunzător ? (DA/Neclar/NU) (asemănător cu ce se întâlnește în practica curentă: incluzând subiecți cu stadii incipiente, ușoare, medii, severe de boală; subiecți sănătoși; subiecți cu patologii similare; subiecți tratați cât și netratați – un grup de astfel de subiecți se poate compune prin eșantionare aleatorie sau consecutivă de subiecți)
2. Criterii secundare de evaluarea validității
 - a. Testul **standard** a fost **aplicat indiferent** de rezultatul testului nou? (DA/Neclar/NU)
 - b. Metodele de realizare a **noului test** au fost **descrise suficient de detaliat** pentru a **permite replicarea** ? (DA/NU) (descriere mod execuție test, pregătirea prealabilă a bolnavului pentru test, contraindicații/precauții pentru test, precauții după test, riscuri sau aspecte neplăcute pentru bolnavul care este supus testului)
 - c. **Aspectul vizat** este o boală/anormalitate a cărei prezență are **utilitate** în practica clinică ? (DA/NU) (influențează prognosticul, sau decizia terapeutică)
 - d. **Noul test** e **fezabil/rezonabil**? (DA/NU) (prin accesibilitate, cost, deranj/riscuri pentru pacient)

Ierarhia evidențelor - Evaluarea apropierii de adevăr a tipurilor de studii

În ordine descrescătoare față de apropierea de adevăr, cu nivelul de evidență asociat (preluat de la: Centre for Evidence-Based Medicine, adaptat, simplificat cu scop didactic).

Este utilă când selectăm din rezultatele căutării articolele cele mai bune ca și apropiere de adevăr.

Studii terapeutice/reacții adverse/etiologie/prevenție

1a: referate sistematice de **trialuri randomizate controlate**

1b: **trialuri randomizate** cu intervale de încredere înguste

2a: referate sistematice de **studii de cohortă**

2b: **studii de cohortă** (inclusiv trialuri randomizate controlate de slabă calitate (ex. urmărire sub 80%))

3a: referate sistematice de **studii caz-martor**

3b: **studii caz-martor**

4: **serii de cazuri** (sau studii de cohortă sau caz-martor de slabă calitate)

5: Opinia experților fără evaluare critică explicită, sau bazat pe fiziologie, sau bazat pe cercetarea fundamentală, sau bazat pe anumite principii

Studii prognostice

1a: referate sistematice de studii de cohortă

1b: studii de cohortă cu urmărire peste 80%

2a: referate sistematice de studii de cohortă retrospective, sau de grupuri control netratate din trialuri randomizate controlate

2b: studii de cohortă retrospective, sau de grupuri control netratate din trialuri randomizate controlate

4: serii de cazuri (sau studii de cohortă de slabă calitate)

5: Opinia experților fără evaluare critică explicită, sau bazat pe fiziologie, sau bazat pe cercetarea fundamentală, sau bazat pe anumite principii

Studii diagnostice

1a: referate sistematice de studii diagnostice de nivel 1

1b: compararea independentă, utilizând metoda orb, a unui spectru consecutiv de pacienți corespunzător, la care s-a aplicat atât testul de referință cât și noul test urmărit

2a: referate sistematice de studii diagnostice de nivel 2

2b: oricare din următoarele situații:

- **Comparare** utilizând **metoda orb** sau comparare **obiectivă**
- Studiul unui **grup neconsecutiv** de pacienți, sau un **spectru îngust** de subiecți, sau ambele; dar în care la **toți subiecții** s-a aplicat atât **testul de referință** cât și **noul test** urmărit

3b: compararea independentă, utilizând metoda orb, a unui spectru de pacienți corespunzător, dar la care testul de referință nu a fost aplicat la toți subiecții

4: oricare din următoarele situații:

- **Comparare** utilizând un **test de referință** care nu era obiectiv, sau nu s-a utilizat metoda orb, sau compararea nu a fost făcută independent
- Studiul unui **spectru necorespunzător** de pacienți

5: Opinia experților fără evaluare critică explicită, sau bazat pe fiziologie, sau bazat pe cercetarea fundamentală, sau bazat pe anumite principii

Formularea unei întrebări clinice în format PICO pentru a facilita căutarea

Pacientul și/sau problema clinică:

- (notați numele bolii/bolilor de care suferă (*ex. Hipertensiune*))

Intervenția principală:

- (notați numele tratamentului sau testului diagnostic (*ex. Atenolol, ecocardiografie*))
- (notați doar dacă este întrebare de terapie/prevenție/diagnostic)

Intervenția de comparat :

- (notați numele tratamentului sau testului diagnostic (*ex. Iovastatin, ecocardiografie*))
- (notați doar dacă este întrebare de terapie/prevenție/diagnostic)

Rezultatul/consecințele/obiectivul clinic așteptat sau urmărit (*alegeți un indicator*):

- **Pt. tratament** – treatment use sau dacă sunt prea multe rezultate: number needed to treat (număr necesar a fi tratat), risk reduction (reducerea riscului), relative risk (riscul relativ), hazard ratio (rata hazardului), survival/mortality – pentru supraviețuire, eventual doar risk sau specific ceea ce doriți a se obține prin intervenție sau numele evenimentului urmărit (*ex. reinfarctare, AVC...*)
- **Pt. prevenție** - number needed to treat (număr necesar a fi tratat), risk reduction (reducerea riscului), relative risk (riscul relativ), hazard ratio (rata hazardului)

- **Pt. diagnostic** – sensitivity (sensibilitate), specificity (specificitate), „likelihood ratio” (rația probabilității +/-), „predictive value” (valoarea predictivă +/-)
- **Pt. prognostic** – risk (riscul), numele bolii/complicației vizate sau dacă sunt prea multe rezultate în loc de risk se poate folosi relative risk (riscul relativ), odds ratio (rata șansei)

Legătura între intervalele de încredere și valoarea lui p.

Știm dacă p rezultat în urma unui test statistic asociat unui indicator medical dacă e mai mare de 0,05, sau nu, dacă ne uităm la intervalul de încredere.

Există două situații:

Indicatorul medical e o diferență:

Poate fi vorba de un interval de încredere legat de **diferența între mediile** a două grupuri: ex. diferența colesterol inițial final e 10 mg/dl (95% CI -3 - 23).

Pentru aceasta ne gândim care ar fi **absența efectului (absența diferenței între mediile grupurilor comparate)**. Absența diferenței între medii matematic este identificată de valoarea 0. Căutăm această valoare (a absenței diferenței) în intervalul de încredere 95%.

- Dacă o găsim în interval rezultă că p este mai mare decât 0,05.

- Dacă această absență a diferenței este în afara intervalului atunci p e mai mic de 0,05.

Acest lucru e valabil pentru că pragul de 0,05 folosit de obicei pentru testarea statistică este restul de 5% din afara intervalului de încredere. Un interval de încredere 95% indică cu probabilitate de 95% care e valoarea indicatorului în populația țintă. Dacă absența efectului se află în interval atunci tocmai ipoteza nulă (absența diferenței) are o probabilitate mai mare de 5%, de aceea o respingem și p e mai mare de 0,05.

ex. diferența colesterol inițial final e 10 mg/dl (95% CI -3 - 23). p este mai mare decât 0,05, pentru că absența diferenței - 0 se află în interval.

La fel gândim și pentru un interval de încredere pentru o **diferență între două proporții**: ex. RA-riscul atribuabil, sau diferența de risc

ex: RA = 10% (95% CI -5% - 25%) căutăm 0% în interval, îl găsim, astfel p e mai mare ca 0,05.

RA = 30% (95% CI 20% - 40%) căutăm 0% în interval, îl găsim, astfel p e mai mare ca 0,05.

Indicatorul medical e un raport:

Precum e RR-riscul relativ (RIE/RIN sau REE/REC), sau OR-rata șansei ($a*d/b*c$), sau HR-rata hazardului(hazardul unui grup/hazard grupului de referinta). Atunci **absența diferenței** este indicată matematic de **valoarea 1**, întrucât e un raport. Și pentru acești 3 indicatori căutăm 1 în intervalul de încredere.

ex: RR = 2 (95% CI 1,3 - 3,7) căutăm 1 în interval, Nu e acolo astfel p e mai mic decat 0,05.

ex: OR = 0,8 (95% CI 0,6 - 1,2) căutăm 1 în interval, îl găsim astfel p e mai mic decat 0,05.

ex: HR = 6 (95% CI 2,3 - 11,4) căutăm 1 în interval, nu îl găsim astfel p e mai mare decat 0,05.

Atenție nu e importantă dacă valoarea indicatorului este sau nu în interval, ea întotdeauna se află în intervalul de încredere! Contează dacă absența efectului sau a diferenței se află sau nu în interval