

Cauzalitatea 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

Intâmplare = hazard error

Bias = systematic error

Intamplarea

- Devierea de la rezultatul real al interventiei
- Devierea poate aparea in orice directie
- Daca se repeta un studiu de multe ori, intr-un numar de cazuri efectul va fi supraevaluat, in alt numar de cazuri va fi subevaluat, iar in altele va fi cel real

Studiu terapeutic

Placebo	Tratament
500 pts	500 pts
23	23

Studiu terapeutic

Placebo	Tratament
500 pts	500 pts
23	23
25	21

p=0,546

Studiu terapeutic

Placebo	Tratament
500 pts	500 pts
23	23
25	21
29	17

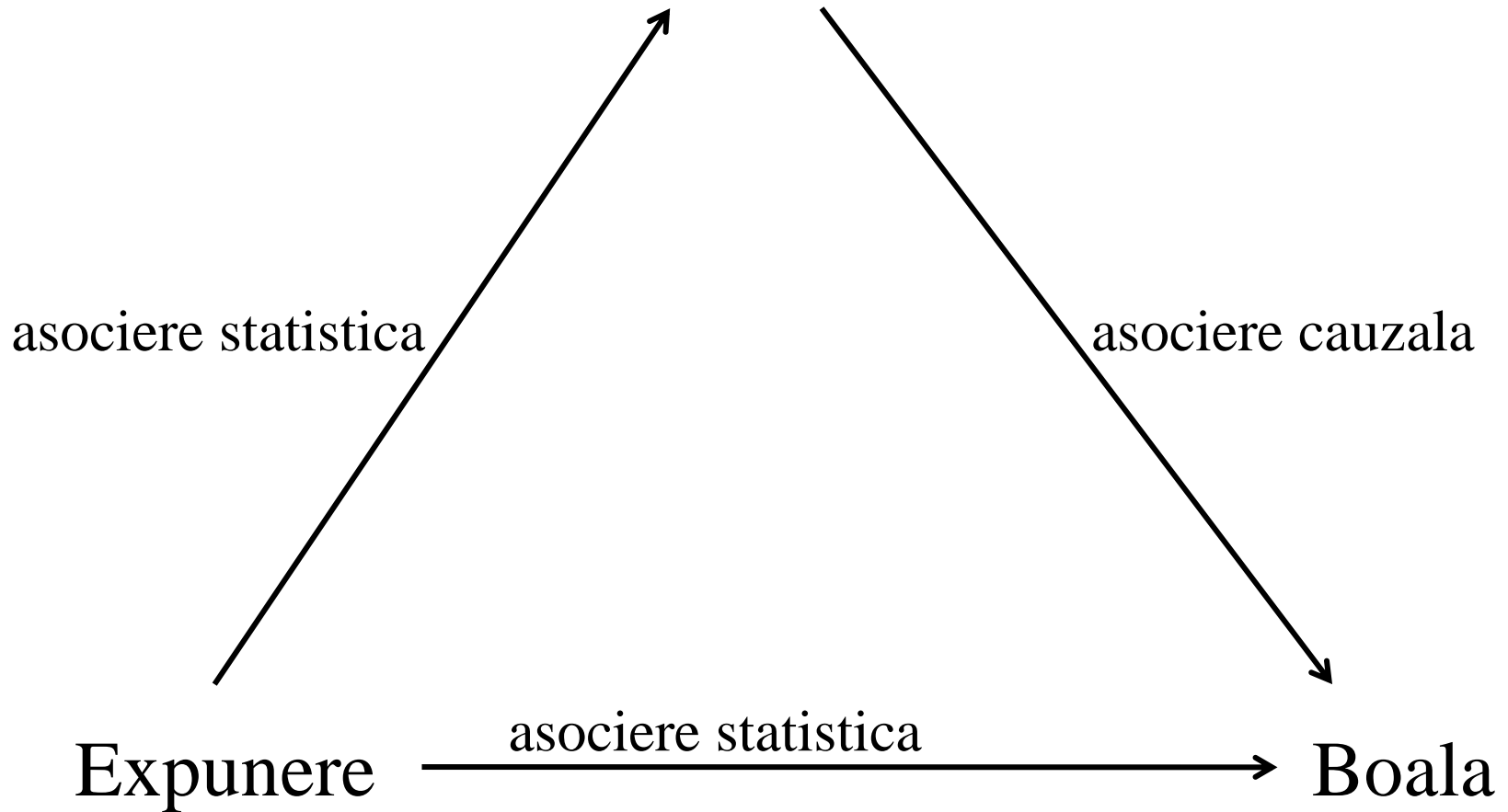
p=0,07

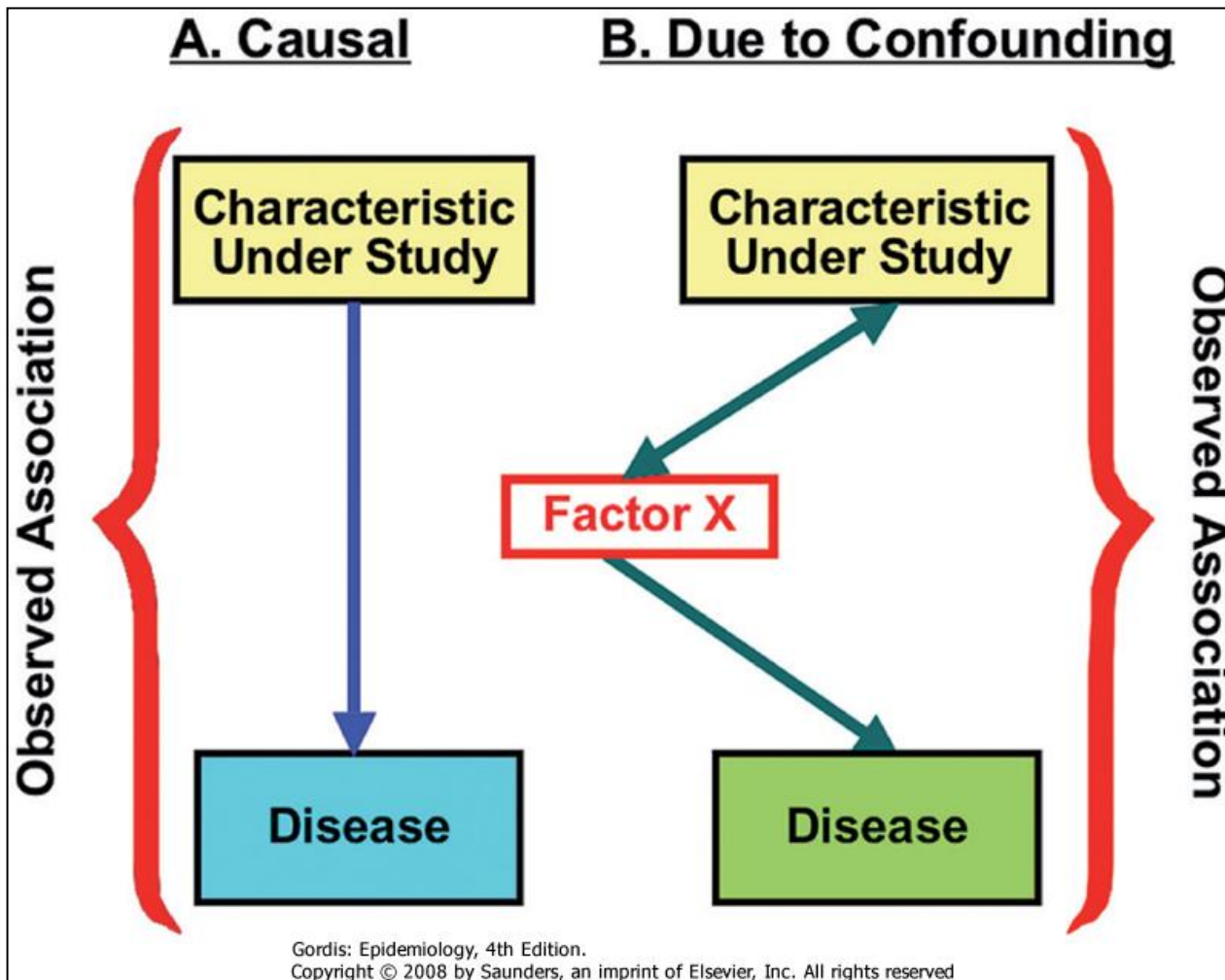
Studiu terapeutic

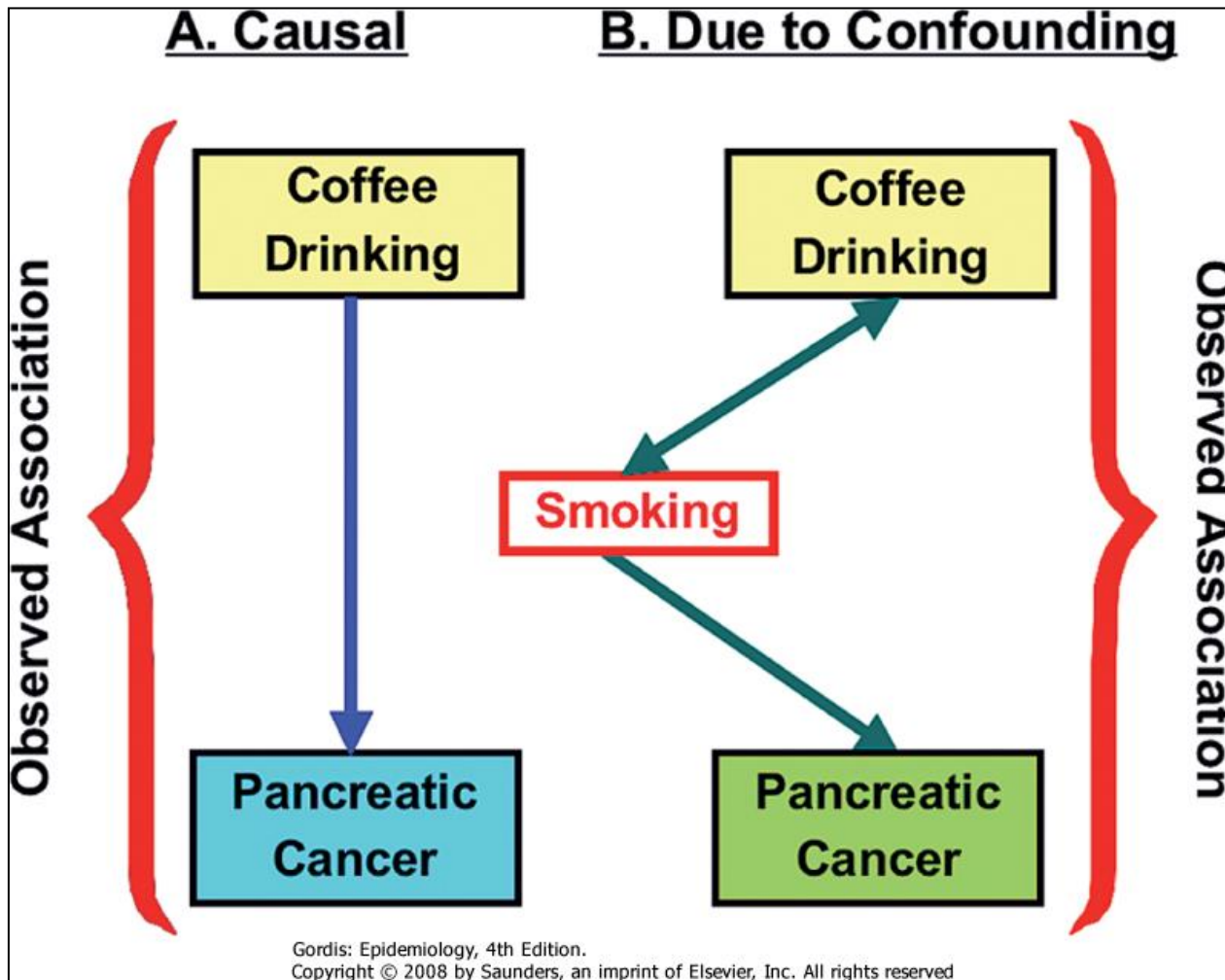
Placebo	Tratament
500 pts	500 pts
23	23
25	21
29	17
30	15

p=0.022

Factorul de confuzie







cafea ^ infarct Crosstabulation

			infarct		Total
			0	1	
cafea	0	Count	68	32	100
		% within cafea	68.0%	32.0%	100.0%
	1	Count	32	64	96
		% within cafea	33.3%	66.7%	100.0%
Total		Count	100	96	196
		% within cafea	51.0%	49.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	23.555 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	22.188	1	.000		
Likelihood Ratio	24.047	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	23.435	1	.000		
N of Valid Cases	196				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 47.02.

b. Computed only for a 2x2 table

fumat ^ infarct Crosstabulation

			infarct		Total
			0	1	
fumat 0	Count	76	20	96	
	% within fumat	79.2%	20.8%	100.0%	
1	Count	24	76	100	
	% within fumat	24.0%	76.0%	100.0%	
Total	Count	100	96	196	
	% within fumat	51.0%	49.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	59.650 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	57.463	1	.000		
Likelihood Ratio	63.162	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	59.346	1	.000		
N of Valid Cases	196				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 47.02.

b. Computed only for a 2x2 table

fumat				infarct		Total
				0	1	
0	cafea	0	Count	68	20	88
			% within cafea	77.3%	22.7%	100.0%
	1	Count	8	0	8	
		% within cafea	100.0%	0.0%	100.0%	
	Total	Count	76	20	96	
		% within cafea	79.2%	20.8%	100.0%	
1	cafea	0	Count	1	11	12
			% within cafea	8.3%	91.7%	100.0%
	1	Count	24	64	88	
		% within cafea	27.3%	72.7%	100.0%	
	Total	Count	25	75	100	
		% within cafea	25.0%	75.0%	100.0%	
Total	cafea	0	Count	69	31	100
			% within cafea	69.0%	31.0%	100.0%
	1	Count	32	64	96	
		% within cafea	33.3%	66.7%	100.0%	
	Total	Count	101	95	196	
		% within cafea	51.5%	48.5%	100.0%	

Chi-Square Tests

fumat		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
0	Pearson Chi-Square	2.297 ^c	1	.130	.198	.142
	Continuity Correction ^b	1.125	1	.289		
	Likelihood Ratio	3.925	1	.048		
	Fisher's Exact Test					
	Linear-by-Linear Association	2.273	1	.132		
	N of Valid Cases	96				
1	Pearson Chi-Square	2.020 ^d	1	.155		
	Continuity Correction ^b	1.136	1	.286		
	Likelihood Ratio	2.455	1	.117		

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

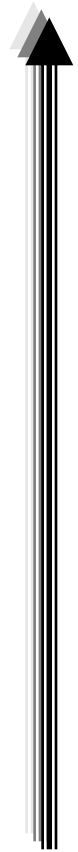
(A. Bradford Hill, 1965)

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

buna



VALIDITATE

slaba

RCT-urile

Scad calitatea:

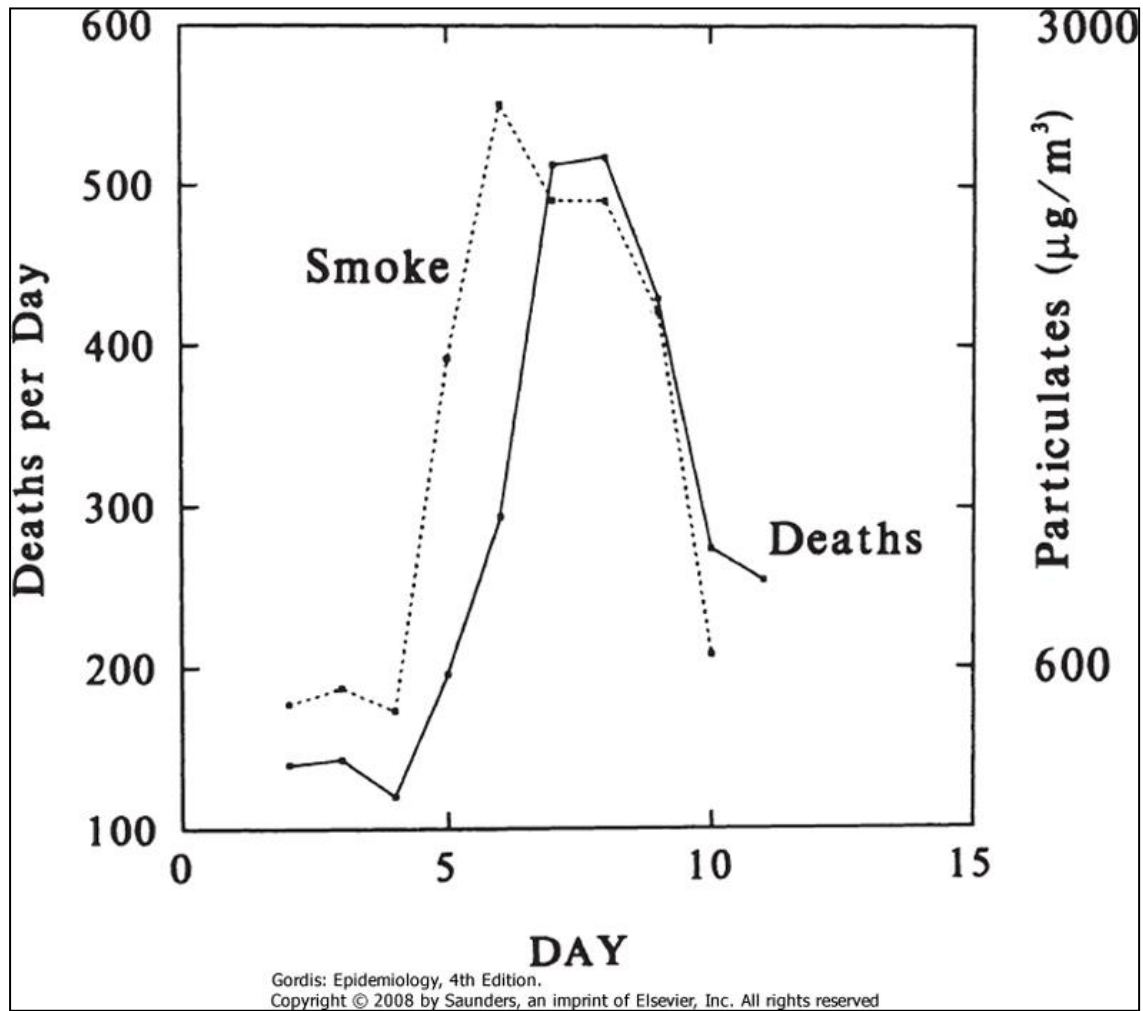
- Erori metodologice ce duc la *bias*
 - Pierdere, lipsă orbire
- Rezultate inconsistente
- Dovezi indirecte
 - Alți pacienți, alt medicament, efecte intermediare
- Evenimente puține

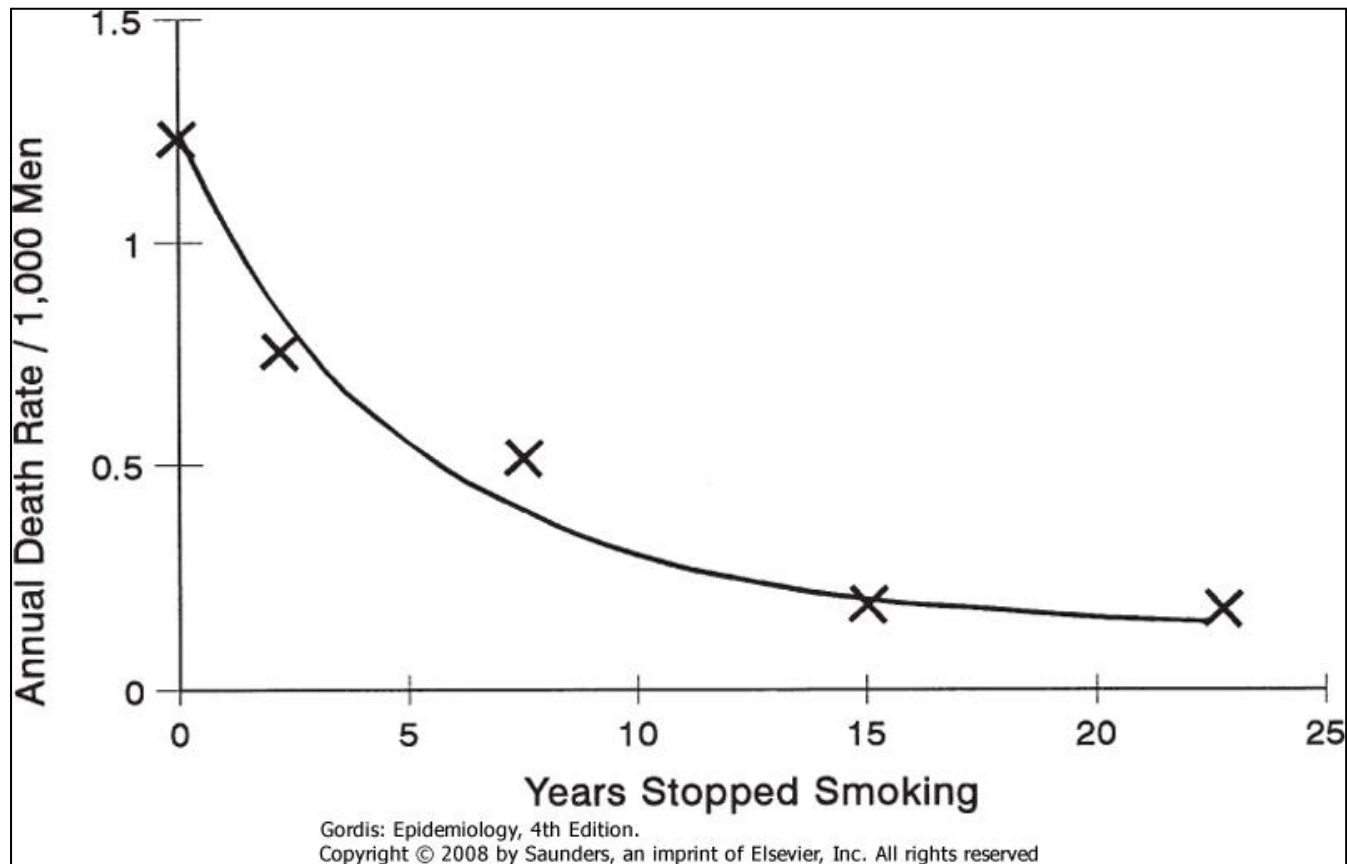
GRADE

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 (consistentă)

Studii clinice randomizate

Studii de cohortă

(A. DIACIOTU IIII, 1905)

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 (RR, OR, HR)

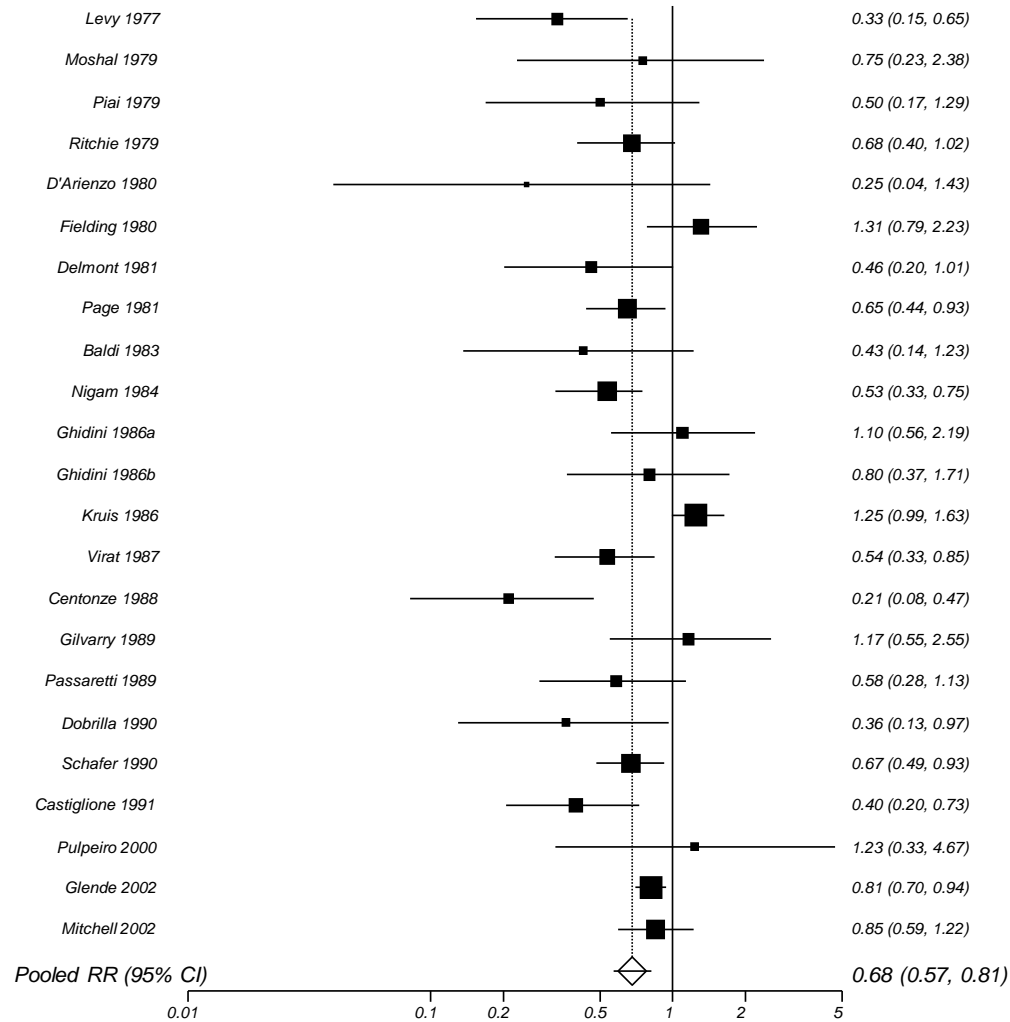
RCT-urile

- 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

GRADE

Example of Heterogeneity

Effect of Antispasmodics in IBS



I² value = 62.4%, Chi² 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*



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
 - Tratamentul scade riscul cu 80% (RRR)
 - Ghid ACCP: dovadă de calitate înaltă



Studiile observaționale

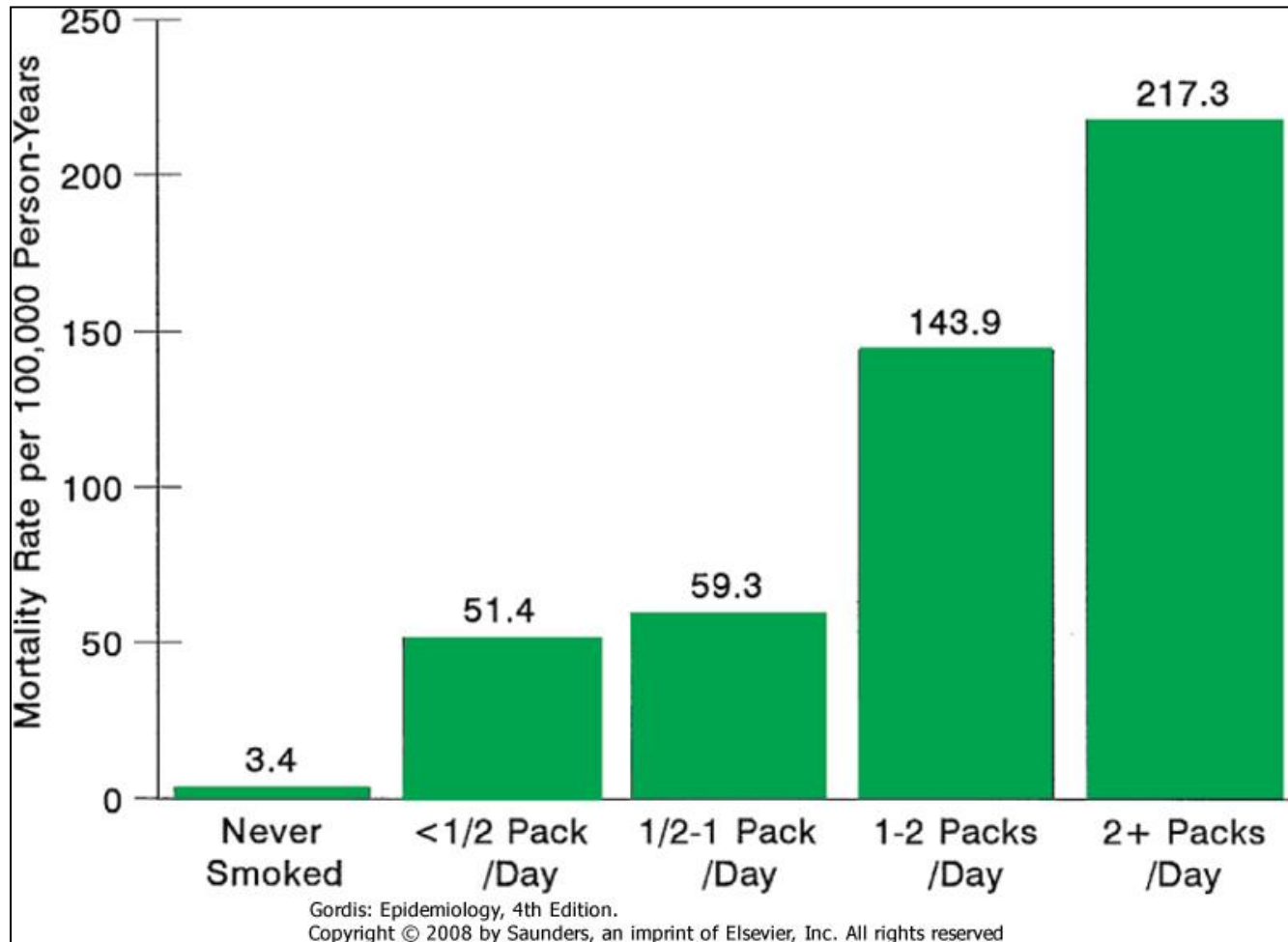
- Mărimea efectului
 - Efecte mari: calitate moderată (grad B)
 - **RR= 2-3 sau 0,33-0,5**
 - Efecte foarte mari: calitate înaltă (grad A)
 - **RR= 5-10 sau 0,1-0,2**

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)



Studiile observaționale

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

GRADE

Studiile observaționale

Le cresc calitatea:

- Efecte mari (B, A)
- Gradient doză-răspuns (B)

GRADE

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*”

GRADE

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

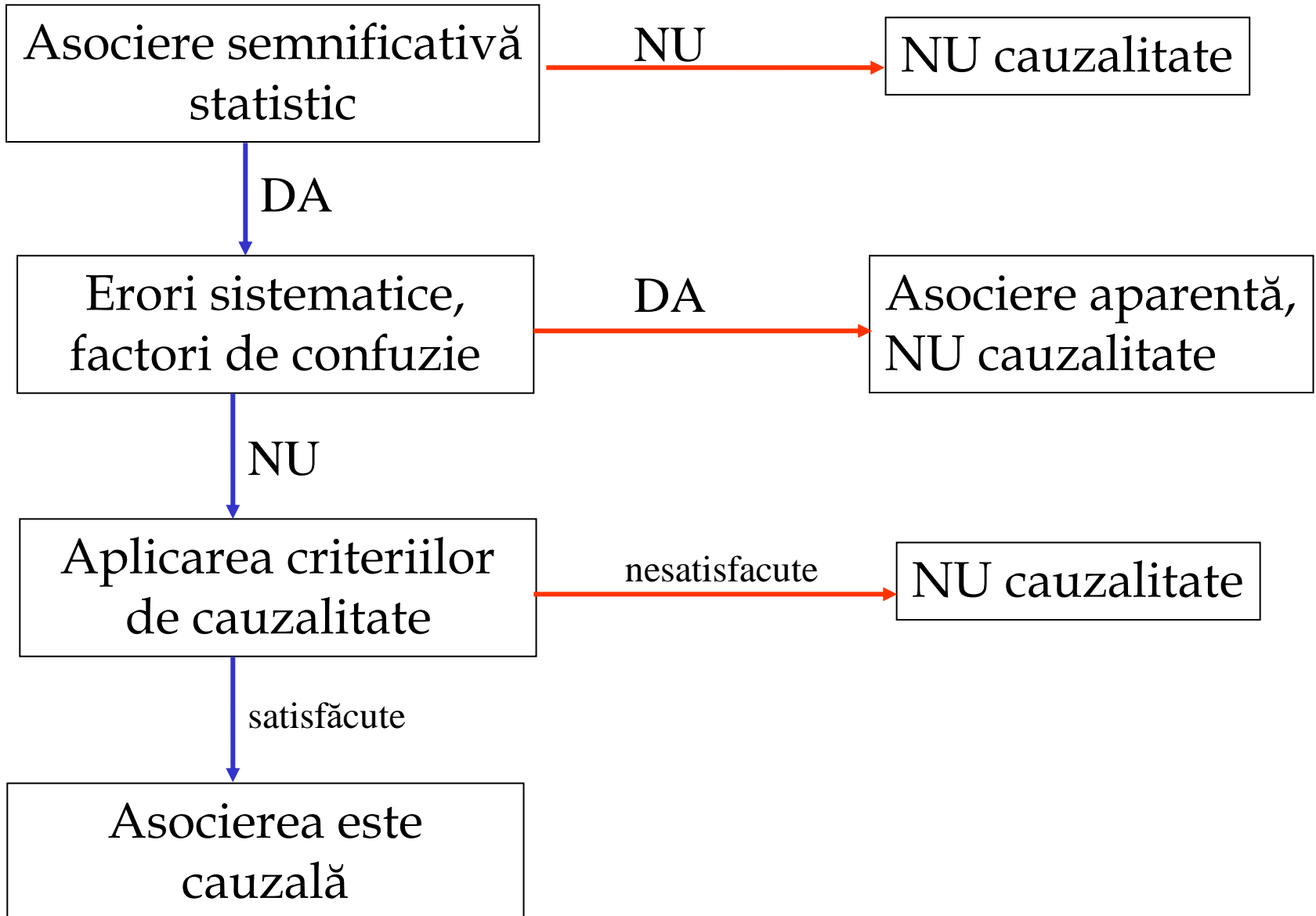
GRADE

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)

Asociere \Leftrightarrow Cauzalitate






































Open Access

Editor's Choice

Article

Antibiotic Prescription and In-Hospital Mortality in COVID-19: A Prospective Multicentre Cohort Study

by  Larisa Pinte ^{1,2,3,*}  ,  Alexandr Ceasovschi ^{4,5}  ,  Cristian-Mihail Niculae ^{1,6}  ,
 Laura Elena Stoichitoiu ^{1,2,3} ,  Razvan Adrian Ionescu ^{1,2,3} ,  Marius Ioan Balea ⁷ ,
 Roxana Carmen Cernat ^{8,9} ,  Nicoleta Vlad ^{8,9}  ,  Vlad Padureanu ^{10,11}  ,
 Adrian Purcarea ¹² ,  Camelia Badea ^{1,2} ,  Adriana Hristea ^{1,3,6}  ,  Laurențiu Sorodoc ^{4,5}  and
 Cristian Baicus ^{1,2,3}  

¹ Faculty of Medicine, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, 050474 Bucharest, Romania

² Department of Internal Medicine, Colentina Clinical Hospital, 020125 Bucharest, Romania

³ Clinical Research Unit, Reseau d'Epidemiologie Clinique International Francophone, 020125 Bucharest, Romania

⁴ Department of Internal Medicine, Clinical Emergency Hospital Sfântul Spiridon, 700111 Iasi, Romania

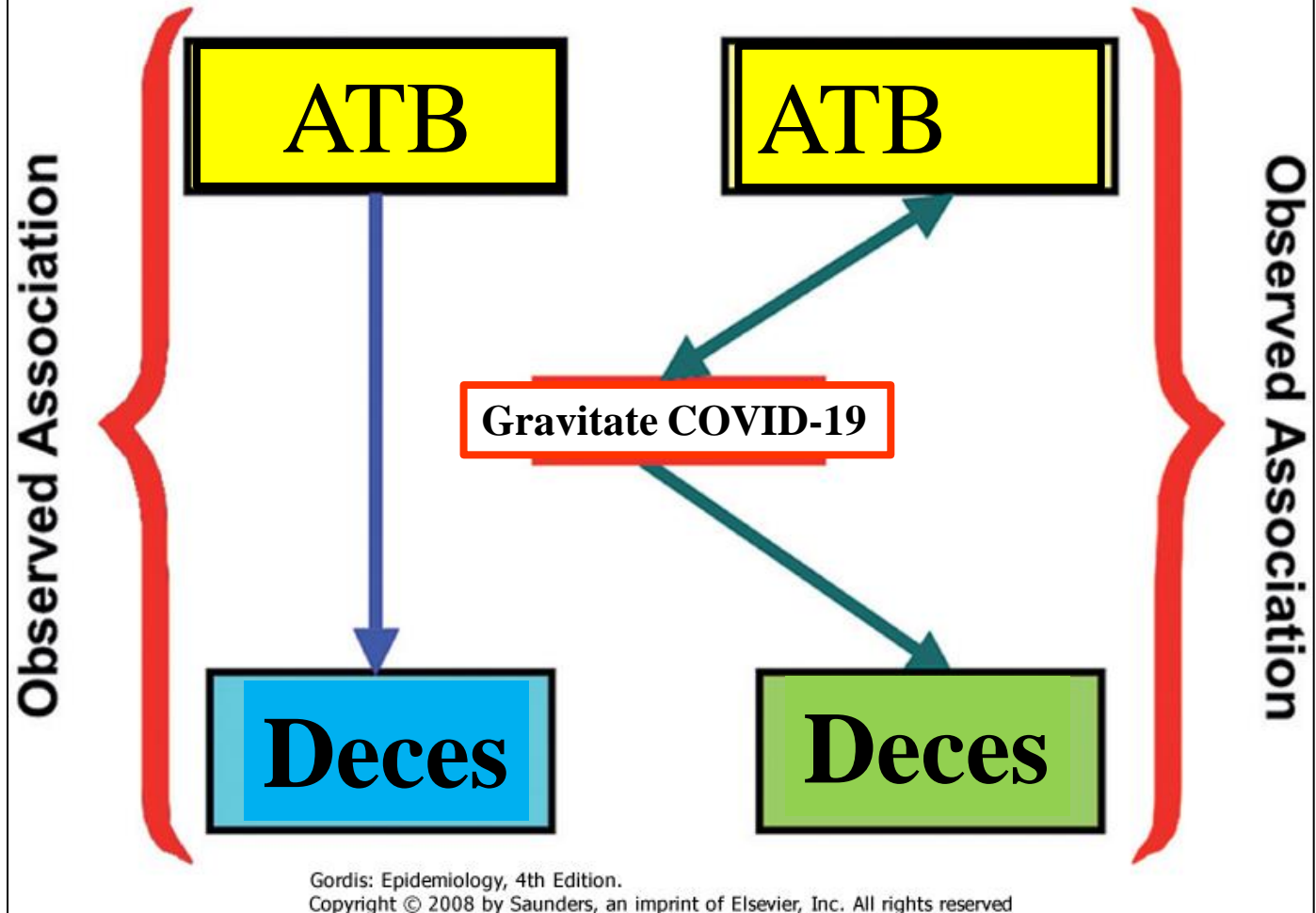
A. Causal

Observed Association



A. Causal

B. Due to Confounding



- Confounding
- Selection bias
- Confounding by indication

**RR = 3.37,
CI 95%: 1.7–6.8**

ANTIBIOTIC_INTERNARE ^ deces_da_nu Crosstabulation

			deces_da_nu		Total
			0	1	
ANTIBIOTIC_INTERNARE	0	Count	233	9	242
		% within deces_da_nu	46.1%	18.8%	43.8%
	1	Count	272	39	311
		% within deces_da_nu	53.9%	81.2%	56.2%
Total		Count	505	48	553
		% within deces_da_nu	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	13.360 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	12.271	1	.000		
Likelihood Ratio	14.598	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	13.336	1	.000		
N of Valid Cases	553				

Chi-Square Tests

argumente prescriptie DANU		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
0	Pearson Chi-Square	12.648 ^c	1	.000		
	Continuity Correction ^b	10.456	1	.001		
	Likelihood Ratio	10.899	1	.001		
	Fisher's Exact Test				.001	.001
	Linear-by-Linear Association	12.589	1	.000		
	N of Valid Cases	216				
1	Pearson Chi-Square	2.363 ^d	1	.124		
	Continuity Correction ^b	1.771	1	.183		
	Likelihood Ratio	2.629	1	.105		
	Fisher's Exact Test				.150	.087
	Linear-by-Linear Association	2.356	1	.125		
	N of Valid Cases	337				
Total	Pearson Chi-Square	13.360 ^a	1	.000		
	Continuity Correction ^b	12.271	1	.000		
	Likelihood Ratio	14.598	1	.000		
	Fisher's Exact Test				.000	.000
	Linear-by-Linear Association	13.336	1	.000		
	N of Valid Cases	553				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21.01.

b. Computed only for a 2x2 table

c. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.49.

d. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.72.

RR = 6.1, CI 95%: 1.9–19.1

RR = 2.33, CI 95%: 0.76–7.17

RR = 3.37, CI 95%: 1.7–6.8

Table 4. The association of antibiotic treatments with death after adjustment for the prognostic factors (logistic regression).

Variable	Coefficient	p-Value	Odds Ratio (95% CI)
Age (years)	0.044	0.049	1.05 (1.0–1.09)
Form of disease *		0.034	
Moderate COVID-19	-0.864	0.482	0.4 (0.08–2.1)
Severe COVID-19	0.663	0.585	1.9 (0.18–20.9)
D-dimers (highest value)	0.250	<0.001	1.3 (1.15–1.43)
Antibiotics (yes/no)	0.846	0.140	2.33 (0.76–7.17)

CI—confidence interval. Statistically significant values are marked in bold. * Compared with mild COVID-19.

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

GRADE

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>			

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.

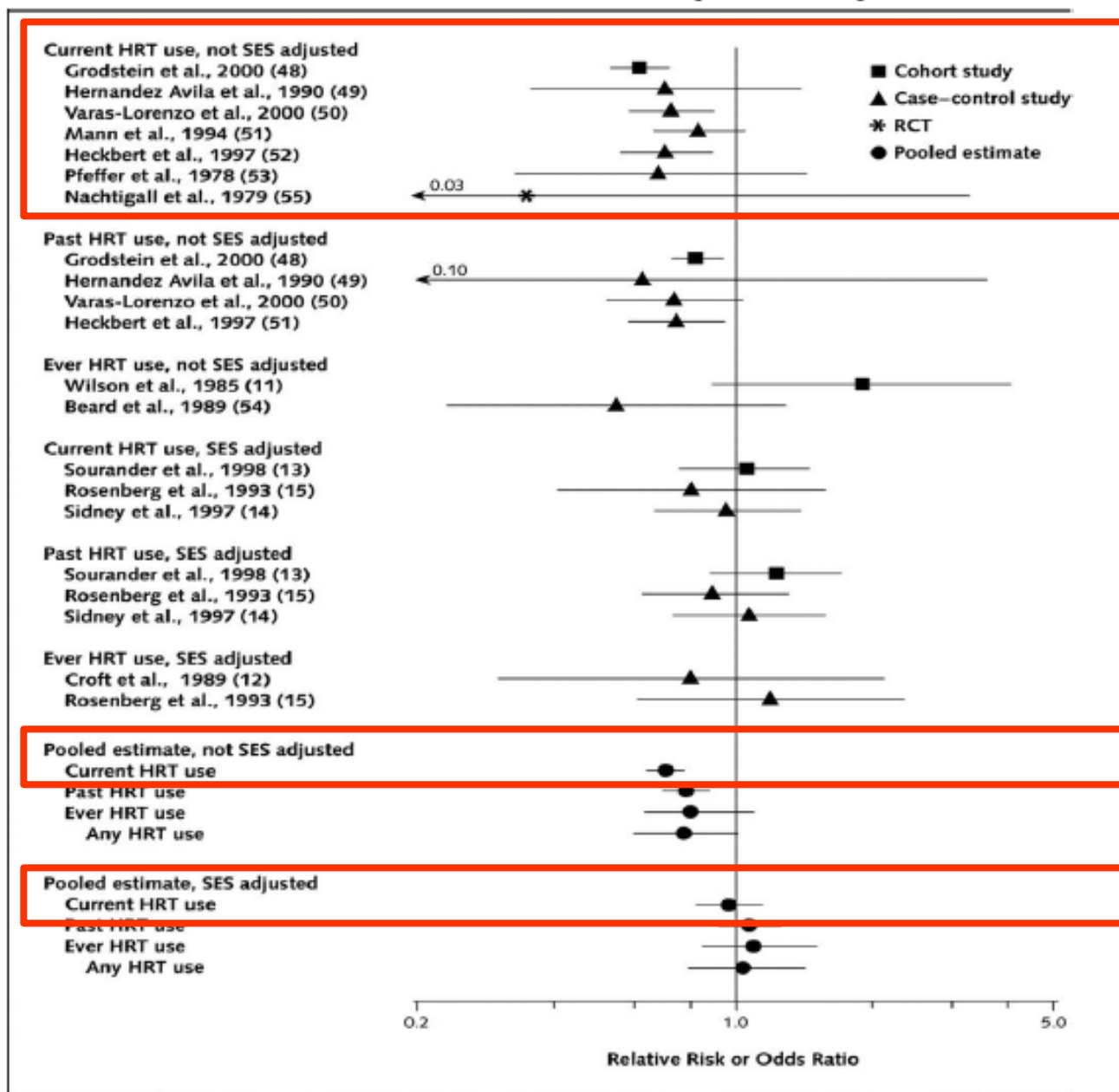
- **129,522** internări pt fractură de șold (vârsta>65)
- **93%** operați
- **40%** dintre operații amânate 1 zi, 21% amânate >2 zile
- Factorii asociați cu amânarea: vârsta, sexul feminin, statut socioeconomic scăzut, comorbidități

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)

- 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

Relative risk or odds ratio for coronary artery disease incidence



Factorul de confuzie (statut socioeconomic)

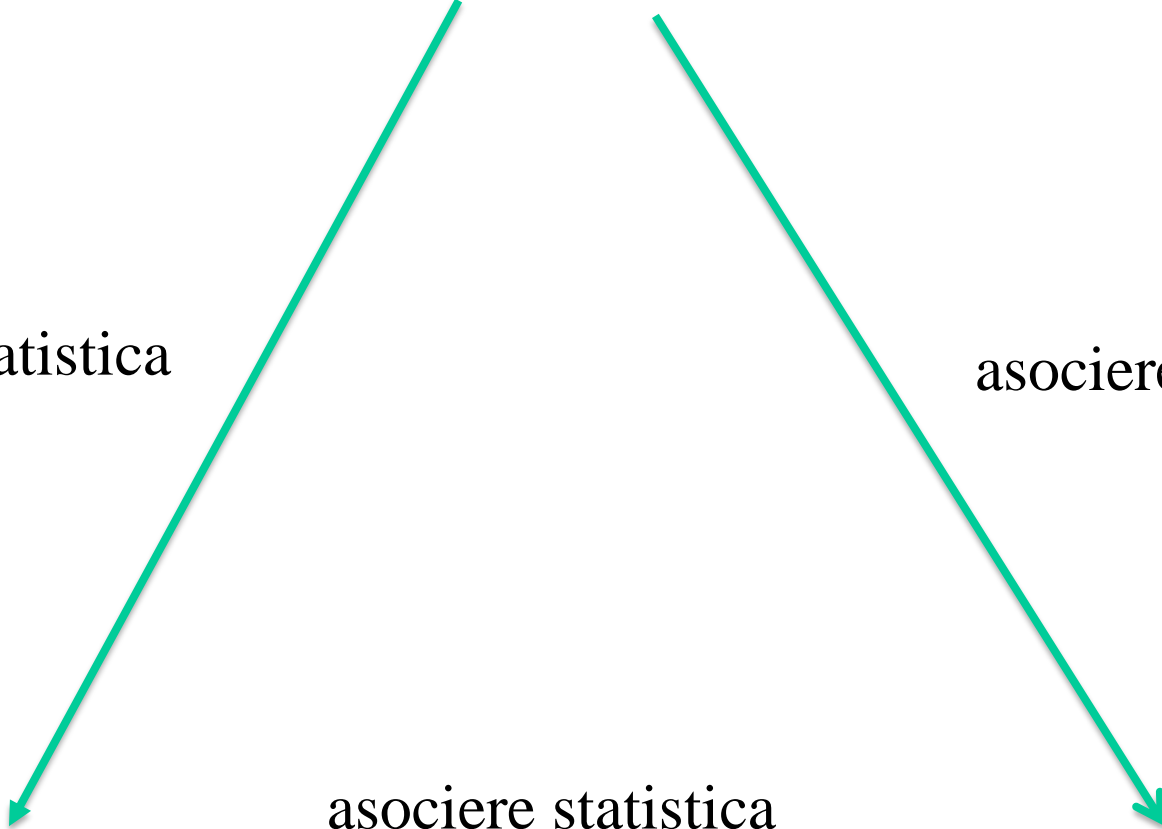
asociere statistica

asociere cauzala

asociere statistica

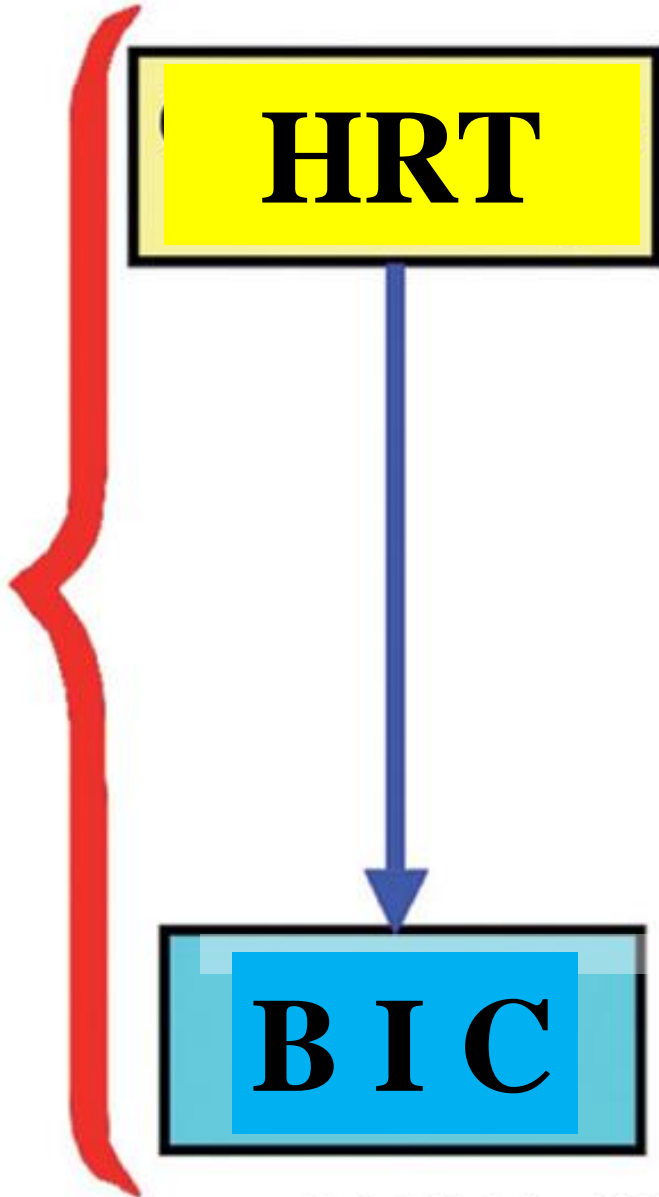
Expunere (**HRT**)

Efect (**BIC**)



A. Causal

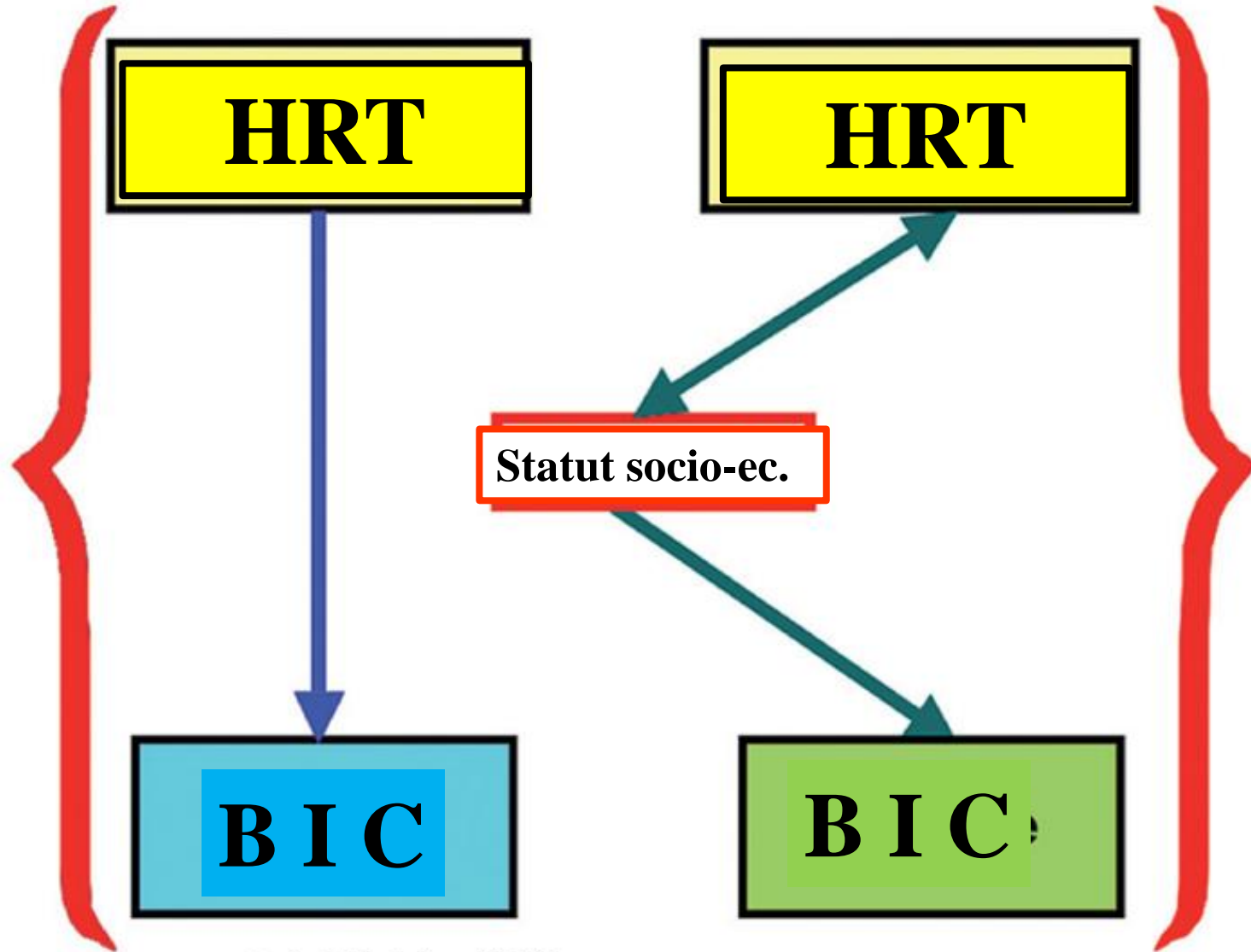
Observed Association



A. Causal

B. Due to Confounding

Observed Association



OBSERVATIONAL/RANDOMIZED TRIAL DISCONNECT – VITAMIN D

Disease condition	Observational study	Randomized trial
Cancer	Low levels = More cancer	26,000 patients, supplement vs placebo – no difference
Cardiovascular disease	Low levels = More cardiovascular disease	26,000 patients, supplement vs placebo – no difference
Diabetes	Low levels = More diabetes incidence	2400 prediabetics, supplement vs placebo – no difference
Falls	Low levels = More falls	409 at-risk, supplement vs placebo – no difference
All-cause mortality	Low levels = More deaths	36,000 women, vitamin D vs placebo – no difference

son JAE, et al. N Engl J Med. 2019; Pittas AG, et al. N Engl J Med. 2019; LaCroix AZ, et al. J Gerontol. 2009.



@fperrywilson

Asocierea dintre expunere si boala este valida? - 3 tipuri de eroare

- Intamplarea (p, CI)
 - esantion → populatie
- Erorile sistematice (bias) apar din cauza deficientelor în designul, punerea în practică sau analiza studiilor
 - selectia indivizilor
 - obtinerea sau raportarea informatiei
- Confuzia
 - asociatia este efectul unei a treia variabile, care este adevarata cauza și asociată cu presupusa cauza

← semnificatia statistica

← study design

← study design, statistica

- 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)