



Asociación de
Veterinarios
de Porcino
de la Región
de Murcia

avepomur



Diseño de pruebas y estadística

II Jornadas Técnicas Avepomur 2023

Murcia

David Espigares
Responsable Servicio Técnico Porcino
Ceva Salud Animal



Los resultados
pensaba que
acabado ha

He realizado
calcula
si... Cuál es el
es para

Ya tengo los resultados de la prueba, ¿hace falta,
que tipo de test estadístico habrá que usar y no
que realizar aquí...

Que qu
p < 10, p <



The European Agency for the Evaluation of Medicinal
Products
Veterinary Medicines and Information Technology Unit

CVMP/VICH/595/98-FINAL
London, 4 July 2000

**VICH Topic GL9
(GCP)**

Step 7 Consensus Guideline

GUIDELINE ON GOOD CLINICAL PRACTICES



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 January 2012
EMA/CVMP/EWP/81976/2010
Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP)

Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals)

Los resultados están así porque
pensábamos hacer una cosa, pero hemos
acabado haciendo otra porque.....





Un PROTOCOLLO

El protocolo

1. Objetivo
2. Calendarización
3. Población
4. Método enmascaramiento y aleatorización
5. Criterios inclusión, no inclusión y exclusión
6. Identificación de los animales
7. Productos a emplear
8. Aplicación de los productos
9. Tratamientos permitidos y tratamientos no permitidos
10. Variables primarias y secundarias de eficacia
11. Análisis estadístico y tamaño muestral
12. Cuaderno recogida de datos (CRDs)



OBJETIVO

- Objetivo primario
- Objetivos secundarios





Valorar la eficacia del producto A frente al producto B para el control de la diarrea en fase de lactación

Valorar la eficacia del producto A (a la dosis 5mg/kg por vía oral) frente al producto B (a dosis 10 mg/kg por vía oral) aplicados el día 1 para el control de la diarrea en fase de lactación causada por el patógeno XXXX **mediante la reducción de la sintomatología medida mediante una escala de valoración.**

Valorar la eficacia del producto A (a la dosis 5mg/kg por vía IM) frente al producto B (a dosis 10 mg/kg por vía IM) aplicados el día 21 de vida para el control de la diarrea en fase de transición causada por el patógeno XXXX **mediante el incremento de la ganancia media diaria durante la fase de transición.**

Valorar la eficacia de la vacuna A (a dosis de 2 ml. por vía IM) frente a la vacuna B (a dosis 1 ml. por vía IM) aplicados a los 21 días de vida para el control de la infección causada por el patógeno XXXX **mediante la reducción de la viremia del patógeno por qPCR.**



Variables de eficacia

- ✓ Variable primaria de eficacia
- ✓ Variables secundarias de eficacia



Tipos de variables

Cualitativas

- Nominales
 - Dicotómicas
- Ordinales

Cuantitativas

- Continuas
- Discretas



Variable INDEPENDIENTE	Variable DEPENDIENTE	Pruebas PARAMÉTRICAS (distribución NORMAL)	Pruebas NO PARAMÉTRICAS (Distribución NO NORMAL)
Cualitativa	Cualitativa	Prueba de Chi Cuadrado Prueba de Fischer Razon de Semejanzas Prueba McNemar	NO
Cualitativa Dicotómica	Cuantitativa	T de student	U de Mann Whitney W de Wilcoxon
Cualitativa (+2 categorías)	Cuantitativa	ANOVA y pruebas Post hoc (Tukey, Bonferroni....)	Kruskall-Wallis Friedman
Cuantitativa	Cuantitativa	Correlacion: Coeficiente de Pearson	Correlación: Coeficiente de Spearman

Tipos de variables

Cualitativas

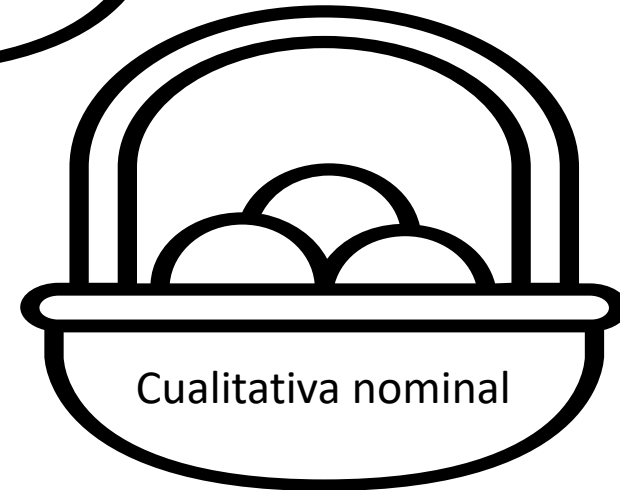
- Nominales
 - Dicotómicas
- Ordinales

Cuantitativas

- Continuas
- Discretas



- Peso día 0
- Nº ciclo cerdas
- Sexo
- qPCR patógeno
- Sintomatología clínica diarrea (1-4)
- Producto empleado (A y B)
- Días de lactación
- NV/NM/MOM
- Mortalidad
- Peso final
- Ganancia Media Diaria



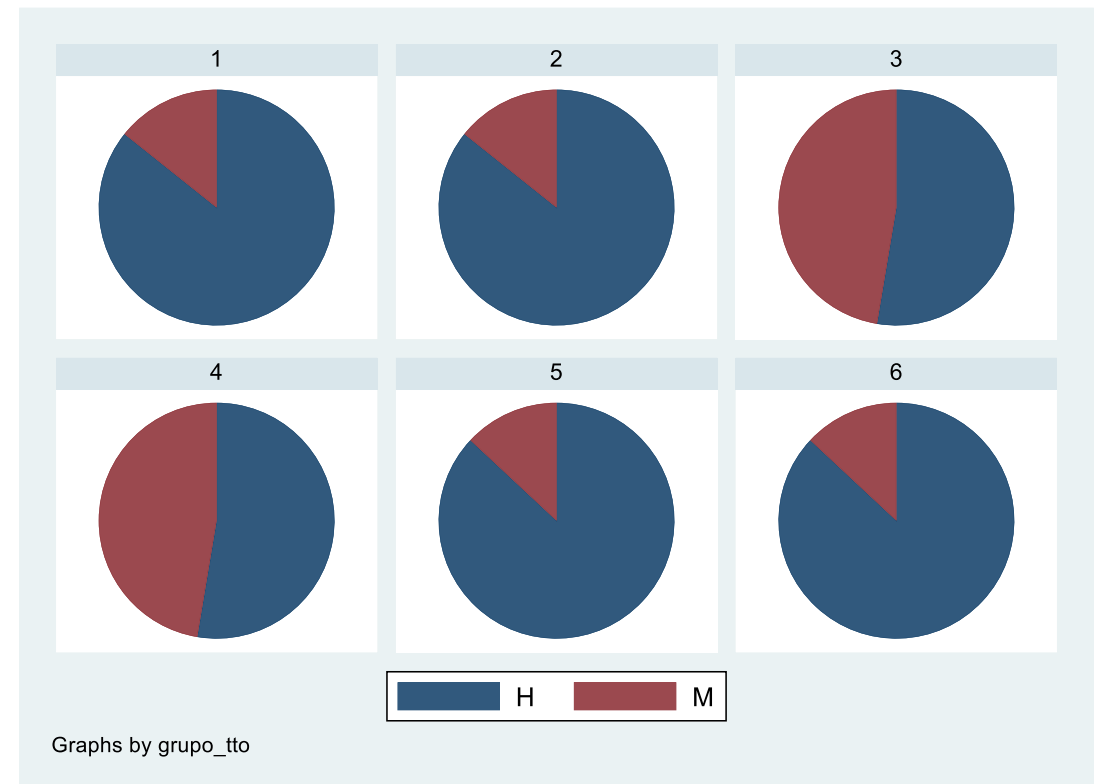
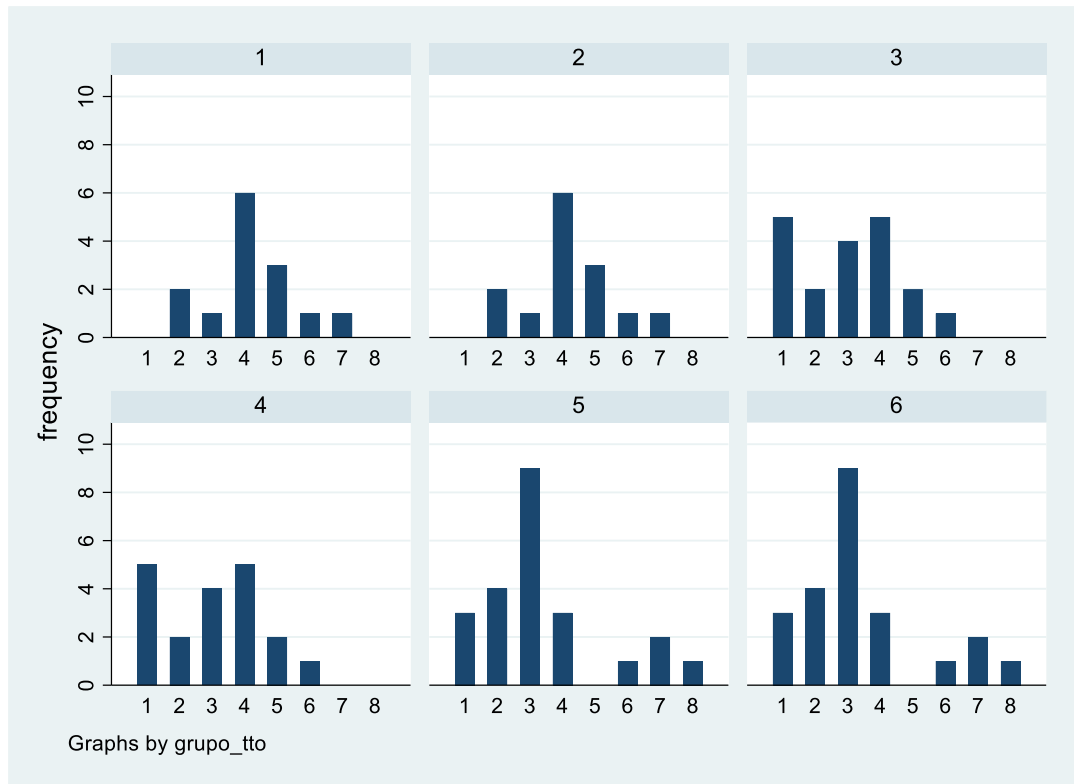


COMO LAS VAMOS A DESCRIBIR

- Frecuencias (proporciones)
- Media
- Desviación estándar
- Mediana
- Cuartiles
- Intervalo intercuartílico

COMO LAS VAMOS A DESCRIBIR

Frecuencias (proporciones)



COMO LAS VAMOS A DESCRIBIR

```
. by TRATAMIENTOASIGNADO, sort : summarize PESOMEDIO
```

```
-> TRATAMIENTOASIGNADO = ██████████
```

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
PESOMEDIO	19	1.512632	.2291734	.97	1.88

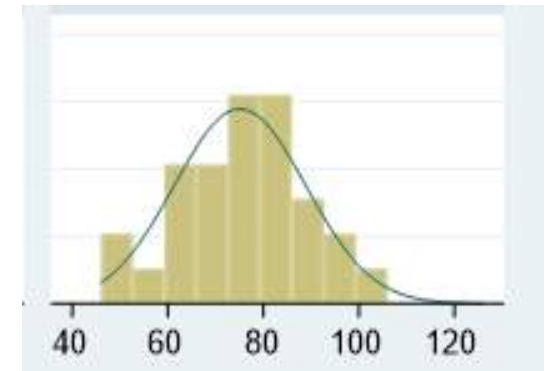
```
-> TRATAMIENTOASIGNADO = ██████████
```

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
PESOMEDIO	18	1.479444	.1992773	.98	1.82

```
-> TRATAMIENTOASIGNADO = ██████████
```

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
PESOMEDIO	19	1.476842	.238585	.99	2.01

- Media
- Desviación estándar



COMO LAS VAMOS A DESCRIBIR

```
. summarize dif_pesoinicio_pesofinal, detail
```

```
dif_pesoinicio_pesofinal
```

Percentiles		Smallest		
1%	1.4	.2		
5%	2.16	.2		
10%	2.63	.66	Obs	691
25%	3.38	.76	Sum of Wgt.	691
50%			Mean	4.069334
			Std. Dev.	1.086074
		Largest		
75%	4.82	6.73		
90%	5.36	7.04	Variance	1.179556
95%	5.72	7.27	Skewness	-.3077727
99%	6.54	7.34	Kurtosis	3.370707

- Mediana
- Cuartiles
- Intervalo intercuartílico

COMO LAS VAMOS A DESCRIBIR



- Mediana
- Cuartiles
- Intervalo intercuartílico

Outliers o valores atípicos

Valores superiores al Q3 e inferiores al Q1 de 1.5 veces el rango intercuartílico (Método Tukey)

```
. summarize dif_pesoinicio_pesofinal, detail
```

dif_pesoinicio_pesofinal				
Percentiles	Smallest			
1%	1.4	.2		
5%	2.16	.2		
10%	2.63	.66	Obs	691
25%	3.38	.76	Sum of Wgt.	691
50%	4.12		Mean	4.069334
		Largest	Std. Dev.	1.086074
75%	4.82	6.73		
90%	5.36	7.04	Variance	1.179556
95%	5.72	7.27	Skewness	-.3077727
99%	6.54	7.34	Kurtosis	3.370707

$Q_1=3.38$ kg
 $Q_3=4.82$ kg
 $IQR (Q_3-Q_1)=1.44$ kg
 $1.5 \times 1.44= 2.16$
 $q < Q_1 - 1.5 \times IQR = 3.38 - 2.16 = 1.22$ kg
 $Q > Q_3 + 1.5 \times IQR = 4.82 + 2.16 = 6.98$ kg
 Se consideran valores atípicos los animales con una diferencia en peso inicial y peso final inferior a 1.22 kg, es decir, los animales que en 20 días hayan crecido menos de 1.27 kg son considerados valores atípicos.

Tipo de prueba

- Controlada
- Ciega
- Aleatorizada
- Multicéntrica



Pruebas controladas

- Control positivo
- Control negativo
- Control histórico



Grado de enmascaramiento

- Abierto
- Ciego Simple
- Doble ciego
- Triple ciego





Original article

Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies

Asbjørn Hróbjartsson,^{1*} Frida Emanuelsson,¹
Ann Sofia Skou Thomsen,¹ Jørgen Hilden² and Stig Brorson³

¹Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ²Department of Biostatistics, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark and ³Department of Orthopaedic Surgery, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark

*Corresponding author: Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen Ø, Denmark.
E-mail: ah@cochrane.dk

Accepted 7 May 2014



Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?

Alejandro R. Jafar MD, DPhil^{1,2*}, R. Andrew Moore DPhil^{1,2}, Dawn Carroll BSc^{1,2},
Crispin Jenkinson DPhil¹, D. John M. Reynolds DPhil¹, David J. Gawaghan DPhil¹,
Henry J. McQuay DM^{1,2}

Los estudios con menor grado de enmascaramiento tienden a sobrevalorar el efecto.

Comparación de estudios similares excepto en enmascaramiento:

Dos estudios idénticos con un fármaco anti-Parkinsoniano vs placebo (Goetz CG en Spilker)

Estudio abierto: 87% éxito

Doble ciego: 25% éxito.

Grado de enmascaramiento

- Abierto
- Ciego Simple
- Doble ciego
- Triple ciego



Población

- Identificación
- Unidad experimental





Unidad
experimental



Tamaño muestral

Para calcularte el tamaño muestral necesito que me digas la diferencia que esperas ver



Voy a hacer esta prueba, me podrías calcular el tamaño muestral que necesito?

¿Por qué? Si la diferencia no haría ninguna prueba...



Menudo listopán



- Diferencia estadística
- Diferencia biológica
- Diferencia decisiva

HIPOTESIS
NULA
--
HIPOTESIS
ALTERNATIVA

Hipótesis nula (H_0)

La GMD de los animales con el producto A = La GMD de los animales con el producto B

Hipótesis alternativa (H_a)

La GMD de los animales con el producto A \neq La GMD de los animales con el producto B

ERROR TIPO ALFA Y ERROR TIPO B (Valor de p)

		REALIDAD	
		H_0 cierta	H_0 falsa
RESULTADO	Acepto la H_0		
	Rechazo la H_0 (Acepto la H_a)		

Hipótesis nula (H_0)= La GMD de los animales con el producto A = La GMD de los animales con el producto B

Hipótesis alternativa (H_a)= La GMD de los animales con el producto A \neq La GMD de los animales con el producto B

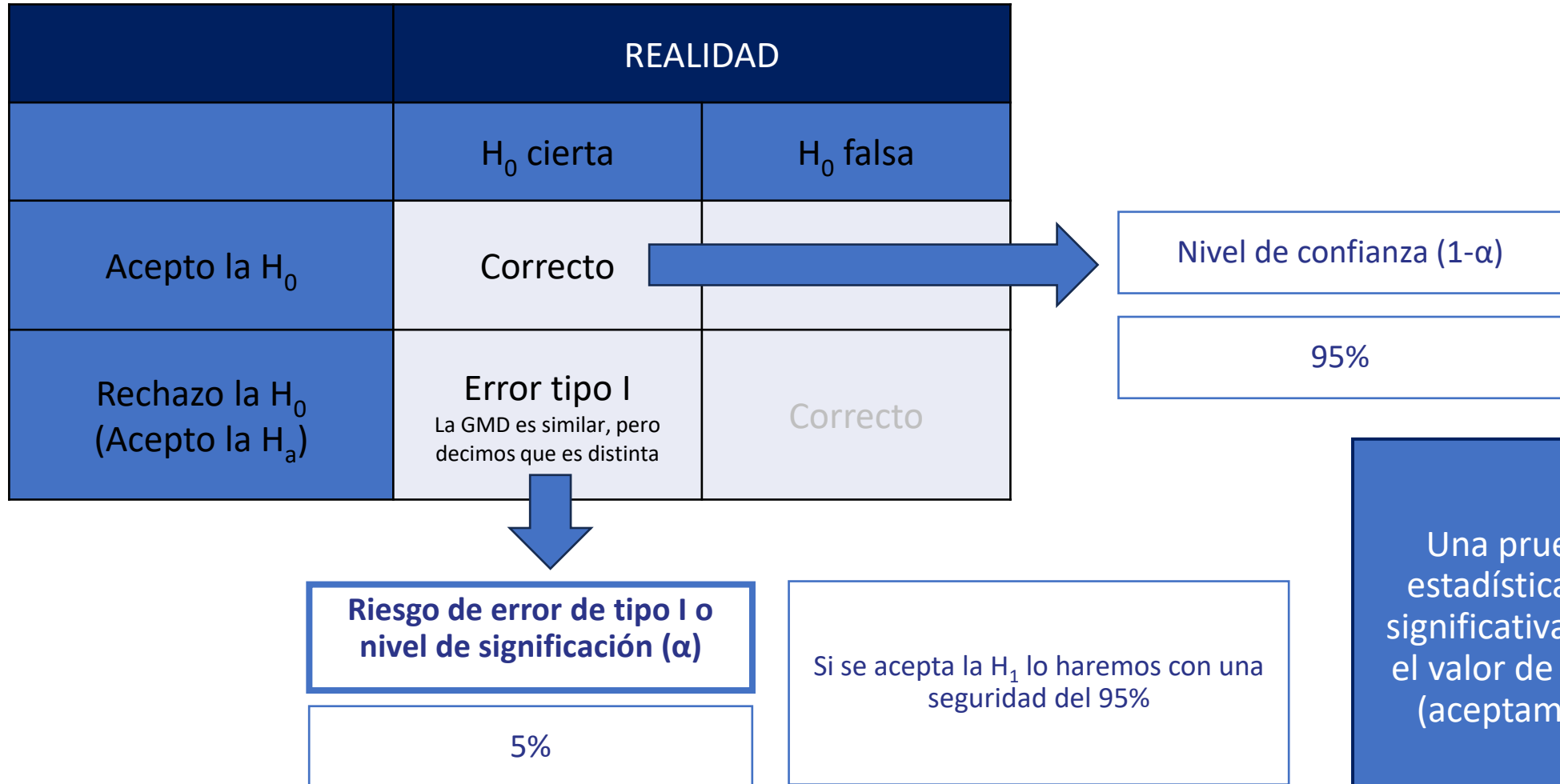
ERROR TIPO ALFA Y ERROR TIPO B (Valor de p)

		REALIDAD	
		H_0 cierta	H_0 falsa
RESULTADO	Acepto la H_0	Correcto La GMD es similar y así lo decimos	
	Rechazo la H_0 (Acepto la H_a)		Correcto La GMD es diferente y así lo decimos

Hipótesis nula (H_0)= La GMD de los animales con el producto A = La GMD de los animales con el producto B

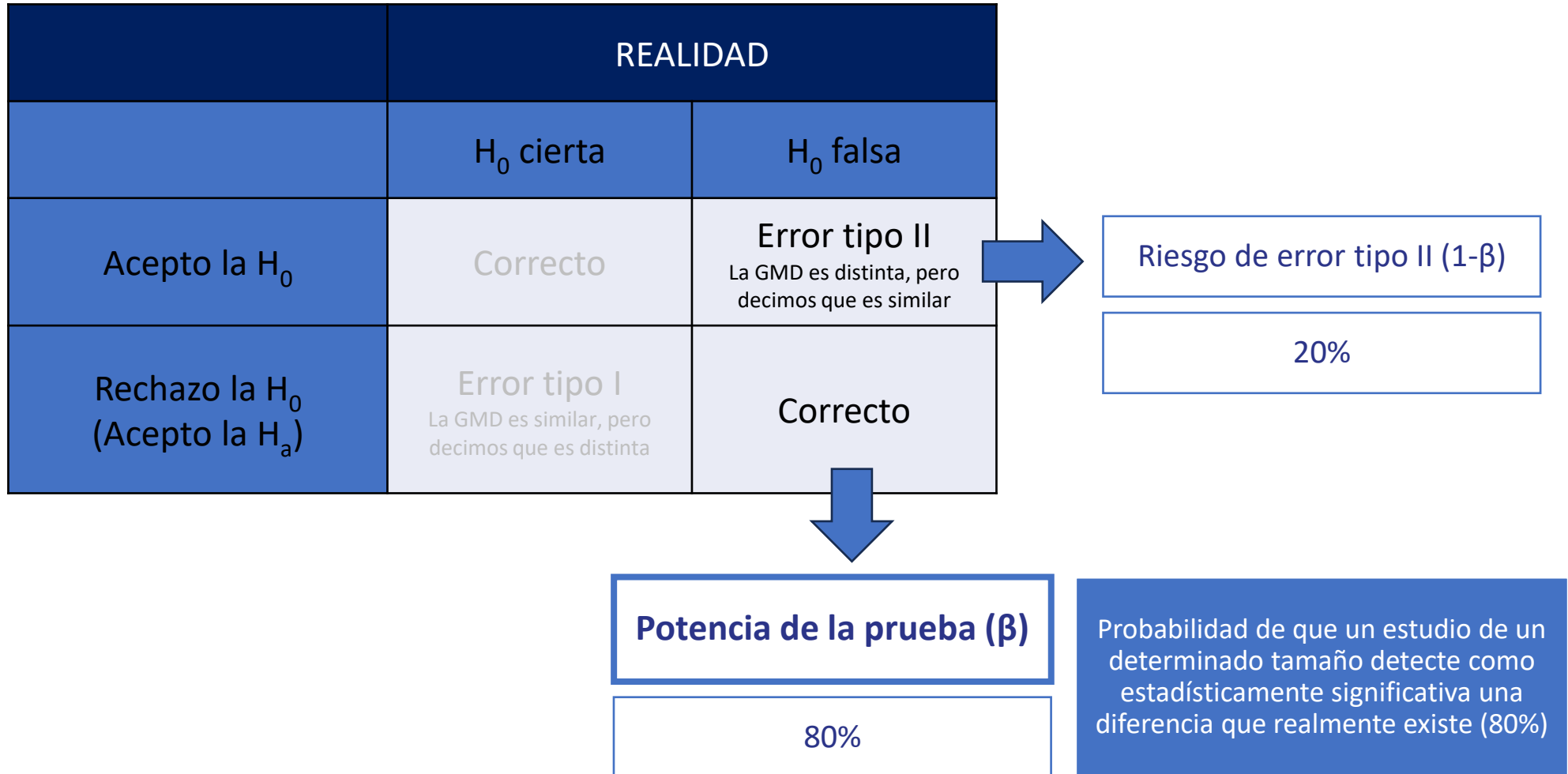
Hipótesis alternativa (H_a)= La GMD de los animales con el producto A \neq La GMD de los animales con el producto B

ERROR TIPO ALFA Y ERROR TIPO B (Valor de p)



Una prueba es estadísticamente significativa cuando el valor de $p < 0,05$ (aceptamos H_1)

ERROR TIPO ALFA Y ERROR TIPO B (Valor de p)





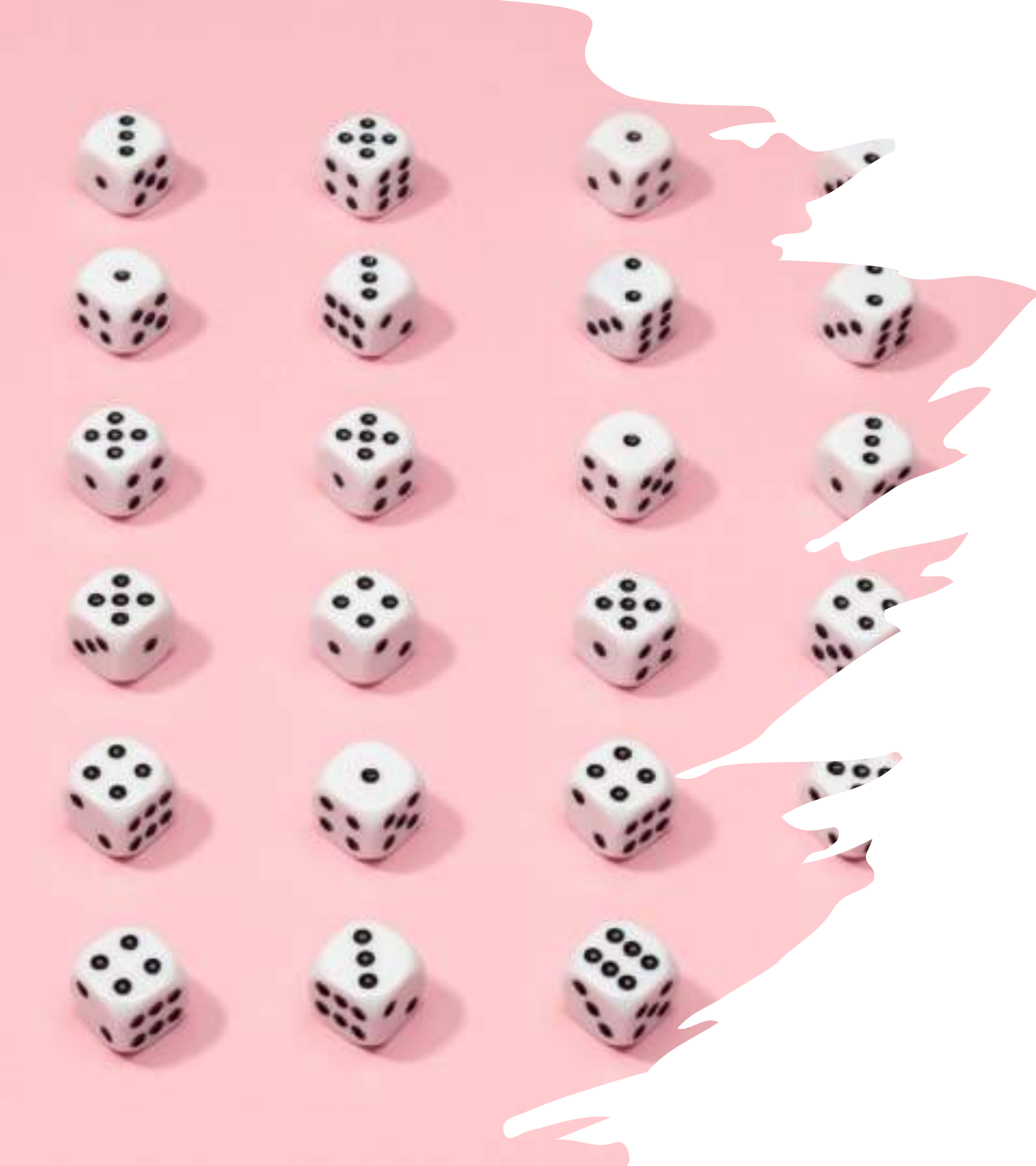
CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

- WinEpi (proporciones)
- Software Estadístico

No os lo cuento, os lo muestro...

iiiiTener en cuenta
las pérdidas!!!!





METODO ASIGNACION DEL TRATAMIENTO

- Aleatorio simple
- Aleatorio por bloques
- Aleatorio estratificado
- Aleatorio estratificado por bloques

Y si no
aleatorizo?



	StratID	Block	Size	SeqInBlk	Trat	Ciclo	Peso
1	1	1	9	1	A	1	1
2	1	1	9	2	B	1	1
3	1	1	9	3	A	1	1
4	1	1	9	4	C	1	1
5	1	1	9	5	B	1	1
6	1	1	9	6	B	1	1
7	1	1	9	7	C	1	1
8	1	1	9	8	A	1	1
9	1	1	9	9	C	1	1
10	3	2	12	1	A	1	3
11	3	2	12	2	B	1	3
12	3	2	12	3	B	1	3
13	3	2	12	4	C	1	3
14	3	2	12	5	A	1	3
15	3	2	12	6	C	1	3
16	3	2	12	7	B	1	3
17	3	2	12	8	A	1	3
18	3	2	12	9	A	1	3

Aleatorización estratificada por factores

- Distribución homogénea entre los grupos de tratamiento
- Manual y excel o software
- Tamaños predefinidos
- Según enrolamiento

No os lo cuento, os lo muestro....



Enrolamiento

- Criterios inclusión
- Criterios no inclusión
- Criterios exclusion

Criterios de inclusión (animales seleccionables):

- Animales sanos
- Peso superior a 1 kg

Criterios no inclusión (animales no seleccionables):

- Animales con defectos anatómicos
- Animales con diarrea neonatal

Criterios de exclusión (animales seleccionados que salen del estudio):

- Animales adoptados/cedidos
- Animales con síntomas de otras enfermedades respiratorias/digestivas
- Animales cuyas madres han tenido problemas durante la lactación

DEPURAR LA BASE DE DATOS

- Filtrar
- Ordenar de mayor a menor
- Alineamientos





david.espigares@ceva.com