



Máster de Formación Permanente en **Enfermedad Inflamatoria Intestinal**



Máster de Formación Permanente en **Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

Asignatura 1: Conceptos Generales

Introducción a la metodología de la Investigación: Planteamiento de un estudio de investigación en EII

Dra. Marisa Iborra Colomino
Gastroenterología. Unidad EII.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia



Conflicto de interés

- **Asesoramiento científico, soporte para investigación o actividades formativas: Abbvie, Pfizer, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Gilead/Galapagos, Lilly, Dr Falk, Ferring y Chiesi.**



Introducción: ¿Por qué investigar en EII?



Impacto Clínico

La EII presenta una alta variabilidad en la respuesta a biológicos y en su pronóstico a largo plazo.



Lagunas de Conocimiento
Necesitamos optimizar T2T (Treat-to- Target) y entender la efectividad real (RWE) de los fármacos en nuestra práctica.



Objetivo de la Sesión
Aprender a diseñar un estudio propio que responda de forma estructurada a una necesidad clínica real.



Paso 1: Definir la Pregunta de Investigación (PICO)

Los 4 Componentes Clave

P (Población): Pacientes con E. Crohn moderado-grave, fallo a anti-TNF.

I (Intervención): Uso de Ustekinumab.

C (Comparador): Uso de Risankizumab.

O (Outcome): Remisión endoscópica a S52.

Criterios de una Buena Pregunta

Clara: Directa y sin ambigüedad.

Factible: Se puede realizar con los recursos disponibles (tiempo, pacientes, presupuesto).

Relevante: Aporta valor clínico o científico que puede modificar la práctica.



Paso 2: Revisión

Revisión del Estado del Arte

- No es una revisión exhaustiva, sino una "búsqueda estratégica" (PubMed, Embase) para identificar "lagunas de conocimiento" (gaps).
- La pregunta clave es: ¿Falta Evidencia en Vida Real (RWE)? ¿Son los ECAs aplicables a mi población de pacientes?



Paso 3: Definir objetivos e hipótesis

Criterios de una Buena Pregunta

Traducen la pregunta PICO en metas concretas:

- **Objetivo General:** Responde a la pregunta PICO (Ej. "Evaluar...").
- **Objetivos Específicos:** Pasos medibles (Ej. Comparar, describir...).



Paso 4: Elegir el Diseño del Estudio

El diseño es el pilar de la validez del estudio. La elección depende directamente de la pregunta PICO.

Principales Diseños

- **Experimentales (ECA):** El investigador asigna la intervención. Máxima evidencia para demostrar “causalidad”.
- **Observacionales:** El investigador no interviene, solo observa. Clave para medir “efectividad” en Vida Real (RWE).
- **Traslacionales:** Integran la clínica con el laboratorio (biomarcadores, microbiota, genética).



Jerarquía recomendada para la evidencia científica



*Las evaluaciones *in silico* son aquellas facilitadas mediante modelado o simulación por computadora. Todavía nos encontramos en la mitad de esta pirámide; la brecha entre los *bytes* y la cabecera del paciente solo se cerrará con estudios de validación sólidos desarrollados por equipos multidisciplinares. ECA, ensayos clínicos aleatorizados; IA, inteligencia artificial; RS, revisiones sistemáticas.



El Poder de los Estudios Observacionales (RWE)



Diseños Longitudinales (Siguen pacientes en el tiempo)

- **Cohortes:**

Ideales para historia natural, efectividad y seguridad a largo plazo. Pueden ser prospectivos o retrospectivos (Ej. ENEIDA).

- **Casos-Control:**

Parten del "outcome" (ej. cáncer) y miran retrospectivamente los factores de riesgo.



Diseños Transversales (Miden en un único momento)

- **Útiles para estudios de "prevalencia".**

- **Son una "fotografía" de la situación (ej. Prevalencia de PROs alterados en pacientes con un biológico).**



Paso 5: Metodología (I) - Variables y Outcomes



Población

Definir criterios de inclusión (ej. Mayo endoscópico ≥ 2) y exclusión (ej. Portador de estoma) de forma precisa y reproducible.



Variables

Identificar la variable "Independiente" (Exposición), "Dependiente" (Outcome) y "Confusora" (distorsiona la relación).



Outcomes en EII

Ir más allá de la clínica.
El "gold standard" es la "Remisión Endoscópica" (curación mucosa).
Combinar con PROs e histología.



Paso 5: Metodología (II) - Muestra y Sesgos

Tamaño Muestral

- Debe calcularse *a priori*.
- Es necesario para tener "potencia estadística" (usualmente 80- 90%) y poder detectar diferencias reales. Un estudio "infra- potente" (muestra pequeña) da resultados no concluyentes (Falsos Negativos).

Control de Sesgos

- La principal amenaza en estudios observacionales.
- Sesgo de Selección: Los grupos no son comparables (ej. los pacientes con fármaco A están más graves que los de B).
- Mitigación: *Propensity score matching*.



Pasos 6 y 7: Ética y Aplicabilidad



Ética (CEIm)

Aprobación obligatoria por un "CEIm".
Garantizar el Consentimiento Informado y la Confidencialidad (RGPD/LOPD).



Aplicabilidad

Los resultados deben ser traslacionales: buscan modificar guías clínicas o mejorar la práctica diaria de nuestros compañeros.



Difusión

El proceso no termina hasta que se comunica: presentación en Congresos (GETECCU, ECCO, DDW) y Publicación en revistas "peer-review".

CASO PRÁCTICO

Journal of Crohn's and Colitis, 2024, XX, 1–12
https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae127
Advance access publication 22 August 2024
Original Article



Máster de Formación Permanente en
Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Subcutaneous Infliximab Cutoff Points in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Data From the ENEIDA Registry

Marisa Iborra,^a Berta Caballol,^b Alejandro Garrido,^a José María Huguet,^c Francisco Mesonero,^d

PREGUNTA CLINICA

En pacientes EII en remisión con IFX IV, tras el *switch* a IFX SC, ¿cuál es el nivel valle óptimo de fármaco para mantener la remisión a largo plazo?





CASO PRÁCTICO

Subcutaneous Infliximab Cutoff Points in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Data From the ENEIDA Registry

Marisa Iborra,^a Berta Caballol,^b Alejandro Garrido,^a José María Huguet,^c Francisco Mesonero,^d

PREGUNTA CLINICA

En pacientes EII en remisión con IFX IV, tras el *switch* a IFX SC, ¿cuál es el nivel valle óptimo de fármaco para mantener la remisión a largo plazo?

Los 4 Componentes Clave

| ELEMENTO | DEFINICION | CASO CLINICO |
|------------------|--|---|
| P (Población) | ¿En quiénes estudiamos la intervención? | Pacientes con EII que han realizado Switch de IFX IV a SC |
| I (Intervención) | ¿Cuál es la variable que estamos midiendo? | TDM (monitorización terapéutica del fármaco), niveles valle de IFX SC |
| C (Comparador) | ¿Contra qué se compara? | No hay comparador directo. El propio umbral (niveles más o menos altos) |
| O (Outcome) | ¿Cuál es el resultado medible que se desea observar? | Mantenimiento de la Remisión o persistencia del fármaco |





CASO PRÁCTICO

Subcutaneous Infliximab Cutoff Points in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Data From the ENEIDA Registry

Marisa Iborra,^a Berta Caballol,^{b, d} Alejandro Garrido,^a José María Huguet,^c Francisco Mesonero,^{d, e}

PREGUNTA CLINICA

En pacientes EII en remisión con IFX IV, tras el *switch* a IFX SC, ¿cuál es el nivel valle óptimo de fármaco para mantener la remisión a largo plazo?

DISEÑO

Estudio Observacional de Cohortes, Multicéntrico, utilizando datos del registro nacional ENEIDA.

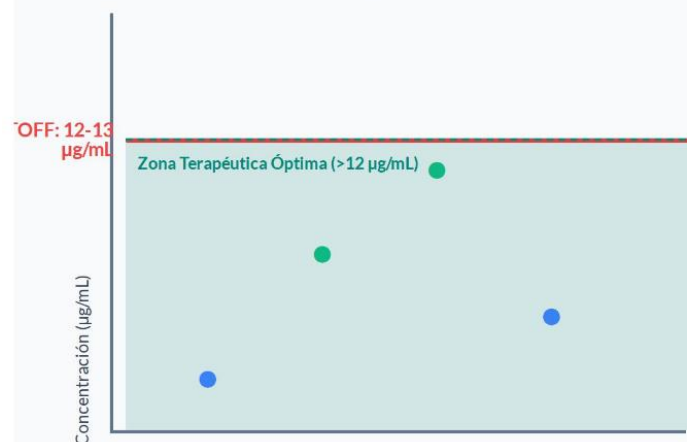
OUTCOME

Evaluación de la persistencia del fármaco y niveles valle (TDM)

HALLAZGO

Se obtuvo el *cut-off* óptimo de 12-13 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para el mantenimiento de la remisión clínica y bioquímica

Nivel Valle Óptimo de IFX-SC





Conclusiones

4

Pasos Esenciales

- Formular la PREGUNTA con PICO.
- Definir OBJETIVOS claros.
- Elegir el DISEÑO más adecuado (ECA vs. RWE/Observacional).
- Establecer la METODOLOGÍA (muestra, variables, control de sesgos).

La investigación de calidad en EII debe nacer de una necesidad clínica real y realizarse con rigor metodológico para ser aplicable en nuestros pacientes.