

**MONOGRAFIA: COMO REALIZAR UN ESTUDIO CLINICO A LA LUZ DEL
WASH TRIAL**

**MONICA JULIETH HINESTROZA J.
PAULA ANDREA MARIN R.
JUAN ESTEBAN SIERRA Q.
JULIAN DAVID TORO A.
BRIAN VELASQUEZ SANCHEZ.**

**UNIVERSIDAD TECNOLOGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
PEREIRA
2007**

**MONOGRAFIA: COMO REALIZAR UN ESTUDIO CLINICO A LA LUZ DEL
WASH TRIAL**

MONICA JULIETH HINESTROZA J.

PAULA ANDREA MARIN R.

JUAN ESTEBAN SIERRA Q.

JULIAN DAVID TORO A.

BRIAN VELASQUEZ SANCHEZ.

Trabajo final de Cirugía general

Asesores:

Dra. Juliana Buitrago

Dr. Rodolfo Cabrales

UNIVERSIDAD TECNOLOGICA DE PEREIRA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MEDICINA

PEREIRA

2007

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	4
RESUMEN	5
1. ESTUDIOS CLINICOS	6
2. TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
2.1 Conceptos básicos	11
2.2 Formula para calcular la muestra	13
2.3 Ejemplo (estudio WASH trial)	13
2.4 Programas estadísticos y calculadoras de internet	14
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN – EXCLUSIÓN	16
3.1 Aleatorización	18
3.2 Métodos de aleatorización	18
3.2.1 Aleatorización simple	18
3.2.2 Aleatorización en bloques	18
3.2.3 Aleatorización estratificada	19
4. CEGAMIENTO	20
4.1 Propuesta de aleatorización y cegamiento para el WASH trial	21
5. ANALISIS ESTADÍSTICO	23
6. ASPECTOS ETICOS DEL TRIAL	30
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

INTRODUCCION

En tiempos actuales donde la información científica y especialmente la medica abundan es imperativo fundamentar dichos datos en la evidencia clínica mediante la realización de investigaciones y estas solo pueden ser validas si están documentadas de una manera adecuada es decir de una forma que cualquier persona que tenga acceso a estos trabajos pueda entender lo que en ellos dicen y estar seguros de su confiabilidad

Debido al gran numero de ensayos clínicos que son elaborados y publicados por profesionales de la salud, se hace necesario que nuestros investigadores se encuentren a la par de estos conocimientos técnicos para que sea posible entrar en esta competencia y producir estudios de alta calidad y sea posible transmitir de una manera adecuada y confiable los conocimientos presentes en nuestro medio.

Por tanto este trabajo busca crear una herramienta sencilla que facilite el diseño de un ensayo clínico, en ningún momento pretende abarcar todo el tema sobre la realización de un ensayo clínico; está enfocado hacia los estudiantes y profesionales de la salud que no tengan amplios conocimientos en epidemiología para que en un futuro puedan realizar estudios con más facilidad y puedan efectuar aportes valiosos al conocimiento científico.

RESUMEN

Esta monografía trata sobre la forma de elaborar un Ensayo clínico prospectivo aleatorizado doble ciego, basados en la realización de una investigación real denominada WASH trial (Wound Antiseptic Study with Hipoclorosus acid) en esta se explica el concepto teórico de los diferentes tipos específicos de estudios epidemiológicos, que es un estudio clínico y cada una de sus fases, además se incluyen algunos conceptos fundamentales y recomendaciones para la determinación de la toma de unas muestras representativas, como elegir los criterios de inclusión adecuados, elaboración y escogencia de los métodos de aleatorización y enmascaramiento convenientes, realización del análisis estadístico y pautas para que este sea estadísticamente significativo, todo lo anterior enmarcado en un ámbito bioéticamente legal.

1. ESTUDIOS CLINICOS

Los estudios epidemiológicos pueden ser clasificados en:

- Observacionales.
- De intervención.

Los estudios observacionales pueden ser descriptivos o analíticos, subdividiéndose a su vez en estudios ecológicos, transversales, de cohortes, de casos y controles, por otra parte los estudios de intervención o experimentales son los estudios clínicos en pacientes y en comunidades (Ver figura 1).

Los estudios observacionales como su nombre lo indica, permiten recolectar información sobre eventos en los cuales se tiene poco o ningún control, mediante la observación de hechos que están sucediendo o acontecieron en un momento dado. Una forma útil de clasificar este tipo de estudios, es primeramente agruparlos dependiendo de si los datos fueron tomados de poblaciones o de individuos. Por otro lado podrían ser clasificados de acuerdo a si el resultado de interés se describe independiente de su asociación a la exposición como lo son los estudios descriptivos, o si se evalúa directamente la asociación entre la variable exposición y la variable resultado, en este caso se denominan analíticos; por ejemplo, en un estudio de si fumar produce cáncer, la variable exposición sería fumar o exposición al cigarrillo y la variable resultado sería tener cáncer diagnosticado.

Por otra parte, los estudios observacionales, se diferencian de los estudios de intervención o experimentales, que hacen referencia específicamente a los ensayos clínicos, además de su parte metodológica, en la actitud de los investigadores, pues mientras los primeros se limitan a la descripción detallada de

los fenómenos, los últimos además de la observación realizan una intervención con miras a la modificación de dicho fenómeno.

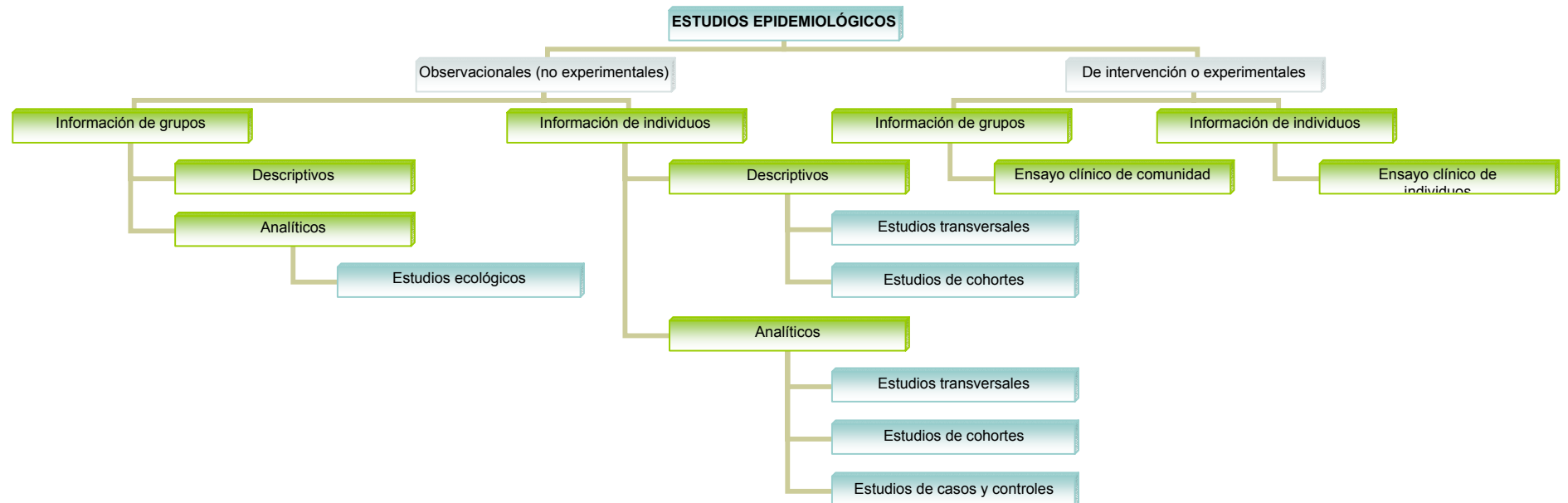
Un ensayo clínico, es un tipo de estudio epidemiológico que determina la seguridad y efectividad de los medicamentos y tratamientos utilizados para una determinada patología, así como, para identificar ventajas y desventajas con respecto a tratamientos ya establecidos, aumentando así el conocimiento científico sobre el tema a investigar, sin embargo este tipo de estudios pueden no ser necesarios en los casos en los que los medicamentos demuestren una notable efectividad, como por ejemplo el caso de la penicilina en la que sus beneficios eran tan evidentes como la reducción en la mortalidad (de un 95% a un 15%) por neumonía por *S. pneumoniae* (Hennekenes, Charles et al 1987).

Los estudios clínicos se elaboran siguiendo un preciso protocolo de investigación, el cual determina las normas por las cuales se va a regir el estudio clínico, como lo son los criterios de inclusión y exclusión, metodología, aspectos éticos, cronograma, los procedimientos, los medicamentos, las dosis y la duración del estudio (Nacional Cancer Institute, Fact Sheet, 2002). El cumplimiento de esto estará aprobado y vigilado por un comité de ética previamente establecido.

Un ensayo clínico, es un estudio analítico, prospectivo, aleatorizado, doble o triple ciego, el cual requiere un tamaño muestral significativo de la población a estudiar, para de esta forma disminuir la posibilidad de sesgos y así tener todo el peso de la evidencia tanto estadística como epidemiológica

Los estudios clínicos utilizados para la evaluación de los medicamentos tienen cuatro fases (Universidad de Chile, 2002), siendo diferentes los objetivos a conseguir en cada una de ellas:

Figura 1. Tipos de estudios epidemiológicos



(ROTHMAN Kj., 1986)

- ❖ La fase I es básicamente un estudio de farmacología y toxicidad, realizado en una pequeña población de voluntarios sanos, alrededor de 100, cuyo principal objetivo es orientar el modo de administración mas adecuado para las siguientes fases de dicho estudio.
- ❖ La fase II se compone de estudios terapéuticos exploratorios en un número limitado de pacientes, en el cual se busca determinar o establecer la dosificación a la cual hay mejor respuesta al medicamento con las menores reacciones adversas medicamentosas posibles.
- ❖ En la fase III se pone a prueba la eficacia y seguridad del medicamento en contraposición con los protocolos de manejo ya establecidos, se trata entonces de estudios de confirmación.
- ❖ La fase IV es llevada a cabo posterior a la comercialización del medicamento y se encarga de identificar propiedades terapéuticas diferentes a las descritas inicialmente.

Por tanto, un ensayo clínico es toda evaluación experimental de una sustancia, medicamento o tratamiento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada a la identificación de sus efectos farmacodinámicos y farmacocinéticas, así como sus reacciones adversas, estableciendo así su rango terapéutico.

El WASH trial, es un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, que pretende evaluarla seguridad y eficacia del ácido hipocloroso como sustancia antiséptica y su papel en la prevención de la infección del sitio operatorio, al compararlo con el estándar de oro de la antisepsia, que en este momento es la yodopovidona.

Se trata de un estudio en fase III de investigación, ya que en momento no hay estudios que reporten la utilización del ácido hipocloroso en humanos.

Este estudio consiste en la aplicación de dos sustancias antisépticas en el lavado prequirúrgico de la piel de pacientes con heridas limpias y limpia-contaminada en el Hospital Universitario San Jorge; se conformaran dos grupos de trabajo, uno encargado de la parte clínica, toma de muestras, el control y seguimiento de los pacientes, mientras el otro se encargara del estudio microbiológico de las muestras. Todos estos procesos son estrictamente vigilados por el comité de ética de la Universidad Tecnológica de Pereira.

2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

2.1 CONCEPTOS BÁSICOS

Antes de determinar la muestra de un estudio aplicando la formula propuesta en este trabajo es importante recordar (o aprender) algunos conceptos básicos sobre estadística:

(N) Población: Conjunto de individuos, objetos o sucesos homogéneos motivo de interés, a quienes se les puede medir una o más características (Moráguez, 2006).

(n) Muestra representativa: Subconjunto de la población reflejo de la misma, es decir debe poseer sus mismas características en cuanto a calidad y proporción.

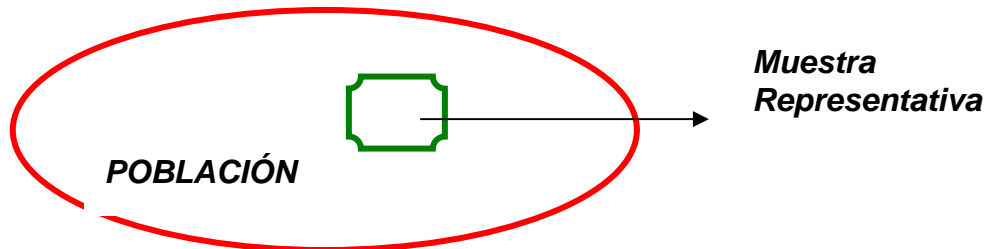


Figura 2. Concepto de muestra que se selecciona para una investigación. La muestra debe ser representativa de la población a estudio. En el caso del WASH trial, la población la componen los pacientes para cirugía con heridas limpias y limpias contaminadas. La muestra representativa se selecciona de este grupo de pacientes.

(1- α) Nivel de confianza: Probabilidad de que la estimación efectuada se ajuste a la realidad. Es determinada por el investigador y usualmente se trabaja con 95% (Sánchez, 1997)

(Z α) Valor crítico: Valor estándar que depende del nivel de confianza (Moráquez, 2006), Así:

(1-α) Nivel de confianza	(Zα) Valor crítico
99%	2.58
95%	1.96
90%	1.64

(p) y (q): Probabilidad de que la población presente (p) o no (q) la característica del estudio, respectivamente. Obviamente su suma debe ser igual a 1. Estos datos deben ser asumidos en base a estudios previos o a una muestra piloto, si no se dispone de las anteriores herramientas entonces se utiliza p como a 0.5 (50% de la población tiene la característica) (Fernández, 2006)

Parámetro: Son las medidas o datos que se obtienen de la población total (Sánchez, 1997).

Estadístico: Son los datos o medidas que se obtienen sobre una muestra. Por lo tanto son una estimación de los parámetros

(d) Error máximo prefijado: es el porcentaje de diferencia estadística esperado (establecido por el investigador) entre el estadístico y el parámetro. Se asume entre 1 hasta un 10%, es decir en valores de probabilidad correspondiente entre un 0.01 hasta un 0.1 (Moráquez, 2006).

2.2 FORMULA PARA CALCULAR LA MUESTRA

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

* Debe ser trabajada en probabilidades y NO en porcentajes

2.3 EJEMPLO (ESTUDIO WASH TRIAL)

¿Cuántos pacientes(n) se necesitan para determinar si el ácido hipocloroso es mejor que la yodopovidona en el lavado prequirúrgico para disminuir la frecuencia de ISO en herida limpia y limpia-contaminada?

(1- α) estableceremos un intervalo de confianza del α entonces (Z_{α} sería igual a $\tilde{\alpha}$)

(p): Estudios anteriores han establecido que la probabilidad de desarrollar ISO en heridas limpias es aproximadamente del 3% y en limpias contaminadas es del 7%. Por tanto para este estudio se trabajará con una p de 5% (probabilidad de hallar ISO de 0.05), según esto q sería igual a 0.95 ($q=1-p$).

Tipo de herida	Frecuencia de ISO
Herida limpia	1-5 %
Herida limpia contaminada	3-11 %
Herida infectada	10-40 %
Herida sucia (ya tiene infección)	

(d): El error máximo prefijado de esta investigación será del 2% o sea una probabilidad de 0.02

Diagram illustrating the formula for sample size calculation:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Labels and arrows pointing to the formula components:

- Z_{α}^2 : (Valor crítico)²
- p : Probabilidad de encontrar la característica
- q : Probabilidad de no encontrar la característica
- n : Muestra
- d^2 : (Error máximo prefijado)²

$$n = \frac{1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.02^2}$$

$n = 456.19$ Evidentemente un tamaño de muestra no puede ser fraccionario por lo que se debe aproximar por exceso (Sánchez, 1997) entonces el tamaño de la muestra para comprobar la efectividad de cada sustancia debe ser 457. Por tanto este estudio necesita 917 pacientes ($457 * 2$), de los cuales la mitad recibirá ácido hipocloroso en el lavado prequirúrgico y la otra mitad recibirá Yodopovidona

2.4 PROGRAMAS ESTADÍSTICOS Y CALCULADORAS DE INTERNET

Otra forma de calcular el tamaño de una muestra es utilizando softwares estadísticos especializados o a través de páginas gratuitas en Internet que calculan el tamaño de la muestra automáticamente ingresando únicamente los datos.

Sólo explicare como utilizar una de las muchas páginas disponibles de la web.

<http://www.berrie.dds.nl/calcss.htm>

Sample Size Calculator for a proportion (absolute margin)

Population	<input type="text"/>	(N) Población
Confidence:	<input type="text" value=".95"/>	(1-a) Intervalo de confianza
Margin:	<input type="text" value=".05"/>	(d) Error maximo prefijado
probability:	<input type="text" value=".50"/>	(p) Probabilidad de encontrar la característica
The sample size is:	<input type="text"/>	(n) Tamaño de muestra

* Recuerde ingresar los datos en probabilidades NO porcentajes.

* * Los conceptos ya fueron explicados mas arriba.

Aquí se consignan algunas direcciones de Internet donde pueden descargar gratuitamente programas estadísticos:

- EPIDAT: calculadora diseñada por OPS (organización panamericana de la salud) para consultas estadísticas y epidemiológicas básicas, dirigido a epidemiólogos y trabajadores de la salud (OPS).

<http://www.paho.org/Spanish/SHA/epidat.htm>

- Epi info: diseñado por el CDC (Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta) de especial utilidad para la Salud Pública. Tiene un sistema fácil para construir bases de datos, analizarlos con las estadísticas de uso básico en epidemiología y representarlos con gráficos y mapas (Epi info).

<http://www.cica.es/epiinfo/>

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN – EXCLUSIÓN

Permiten estandarizar la investigación, hacerla replicable y enfocarla hacia un objetivo concreto. Dependen del tema específico a investigar.

Al momento de diseñar los criterios de inclusión de una investigación de intervención deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- **Ético-Legal:** Deben excluirse todo tipo de pacientes en quienes se sospeche que la estrategia de intervención puede causarles algún daño (ej embarazadas si se usa un medicamento nuevo). También es obligatorio entregar y explicar un consentimiento informado, e incluir sólo los pacientes que acepten el mismo. Además considerar los convenios (autorización) de los institutos de salud que se tienen para seleccionar los pacientes y/o aplicar un procedimiento de intervención.
- **Epidemiología:** Incluir sólo grupos poblacionales con el mayor riesgo (sexo, grupo étnico, raza, etc) de presentar el suceso (enfermedad) para ahorrar tiempo, recursos y optimizar los resultados.
- **Recursos de la investigación:** Tener en cuenta costo de pruebas diagnosticas, numero de controles, tiempo de seguimiento requerido en algunos casos. Seguimiento: el seguimiento completo y especialmente del último control es fundamental para la validez de cualquier TRIAL por lo que debe excluirse todo paciente sin este requisito para el análisis final.
- **Condición socioeconómica del paciente:** Posibilidad de hacer seguimiento (teléfono, dirección, transporte).
- **Estándares internacionales:** Si la investigación es sobre una enfermedad o procedimiento concreto, debe revisarse la literatura e incluirse únicamente los pacientes que cumplan la definición internacionalmente aceptada de la enfermedad estudio o los criterios de clasificación diagnostica si los tiene.
- **Variables independientes:** deben tenerse en cuenta también factores de riesgo y protección independientes encontrados en investigaciones similares previas, ya sea para la inclusión o exclusión de los pacientes o

para el análisis estadístico. Considerar estas variables permite disminuir sesgos en los resultados finales.

EJEMPLO

Para el estudio WASH los siguientes fueron los criterios de inclusión de pacientes:

- Mayores de 18 años. (legal: no requieren autorización de persona responsable)
- Que sean sometidos a un procedimiento quirúrgico ambulatorio o de corta hospitalización en el Hospital Universitario San Jorge. (legal: convenio de la UTP con el HUSJ)
- Clasificado como ASA I o II. (variable independiente: pacientes ASA III y IV tienen mayor riesgo de infección)
- Cirugía considerada limpia o limpia contaminada. (variable independiente: cirugías contaminadas tienen mucho mas riesgo de ISO según múltiples estudios y las sucias ya estan infectadas)
- Que firmen el consentimiento informado después de una clara explicación sobre el estudio. (ético-legal)
- Cirugía ambulatoria o de urgencia.

Criterios de exclusión:

- Colocación de prótesis, mallas o injertos vasculares. (recursos de la investigación: por definición estos pacientes pueden tener ISO hasta un año después de la cirugía por lo que requerirían un tiempo de seguimiento muy largo)
- Procedimientos con más de una herida quirúrgica en más de una región anatómica.
- Pacientes hemodinámicamente inestables. (variable independiente: la inestabilidad hemodinámica aumenta la morbi-mortalidad quirúrgica y la posibilidad de ISO)
- No llenen todos los criterios de inclusión.

3.1 ALEATORIZACION

Su principal objetivo es garantizar que los resultados obtenidos al final de una investigación no presenten sesgos ocasionados por la conveniencia de los investigadores u otros factores que pudieran alterar y disminuir su credibilidad. Debido a lo anterior se opta por asignar al azar a los sujetos que van a pertenecer a uno u otro grupo de investigación; de esta manera los grupos estarán más balanceados y por ende serán más comparables sus variables conocidas y desconocidas aumentando la significancia estadística de los resultados.

3.2 MÉTODOS DE ALEATORIZACIÓN.

3.2.1 ALEATORIZACION SIMPLE:

Se le asigna un número aleatorio a cada paciente generalmente con una tabla de números aleatorios, decidiendo previamente como van a ser divididos los grupos; un ejemplo seria repartiendo los números pares para el grupo **A** y los números impares para el grupo **B**.

Su ventaja es que es un método facil de usar pero su principal inconveniente es que puede quedar muy desequilibrado el número de pacientes en cada grupo.

3.2.2 ALEATORIZACION EN BLOQUES

Este método consiste en repartir a todos los pacientes en pequeños grupos (este debe ser un número par) por ejemplo de 8, en donde la mitad de los pacientes del grupo recibirán un tratamiento **A** y la otra mitad el tratamiento **B**; el orden en el que se van a administrar los tratamientos será aleatorio en cada uno de los subgrupos; por ejemplo **AABABBA**, **ABABABAB**, **BBBAABAA**. Para esto también es útil la tabla de números aleatorios.

La ventaja de este método es que hay un estricto equilibrio entre los dos grupos independientemente del momento en el que se decida detener el ensayo y de cuántos pacientes se hayan incluido hasta ese momento

Su desventaja es que si el estudio no es doble ciego los investigadores podrían deducir el último, o los últimos pacientes que serán asignados al bloque. Por ejemplo si en un bloque de 4 pacientes se le han asignado a los 2 primeros el tratamiento **A** es obvio que los 2 próximos pacientes recibirán el tratamiento **B**

3.2.3 ALEATORIZACION ESTRATIFICADA

Uno de los inconvenientes de los métodos de aleatorización anteriores es la distribución desequilibrada de variables importantes como la edad, el género y las comorbilidades asociadas que pudieran afectar los resultados; para evitar lo anterior es necesario efectuar una comparación de las variables, al ingreso del paciente en el estudio.

Posteriormente, y estratificadas estas variables se podría realizar una aleatorización simple o por bloques, dependiendo del número de pacientes disponibles y de la posibilidad de desbalances en la asignación.

Existen algunas circunstancias en las que la estratificación no se recomienda: (Mandeville, 2006)

1. Si el ensayo es muy grande (algunos cientos de pacientes) un análisis preliminar no es factible.
2. Si los recursos para supervisión de la aleatorización son limitados entonces la complejidad de estratificación puede introducir errores y un análisis más simple puede ser más confiable.
3. Si existe incertidumbre sobre cuáles características de los pacientes influyen sobre la respuesta de los tratamientos, o la información relevante no es fácilmente obtenida con confiabilidad entonces no existen conocimientos suficientes para la estratificación.

4. CEGAMIENTO

Es la forma de ocultar la información a los pacientes y generalmente a los investigadores sobre la utilización de un procedimiento específico a un determinado grupo, garantizando que los métodos utilizados y por ende los resultados se encuentren lo mas lejos posible de ser manipulados.

En la siguiente tabla se resumirá los tipos del cegamiento y sus ventajas. (Lazcano, 2004)

TIPOS DEL CEGAMIENTO Y VENTAJAS

<i>Sujetos cegados</i>	<i>Beneficios potenciales</i>
Participantes	Ausencia de sesgo en las respuestas fisiológicas o físicas motivadas por el tipo de intervención Mayor apego al régimen de tratamiento Menor búsqueda de intervenciones adicionales adyuvantes Menores pérdidas en el seguimiento
Diseño	Ausencia de transferencia de inclinaciones o actitudes a los participantes
Investigadores	Administración no diferencial de cointervenciones Imposibilidad de ajustar dosis Imposibilidad de asignación diferencial de los participantes Imposibilidad de alentar o desalentar diferencialmente el apego al estudio
Análisis	Evitar sesgos en la evaluación de resultados

Tipos de cegamiento

<i>Tipo de cegamiento</i>	<i>Significado</i>
No ciego	Ensayo en el que investigadores y participantes conocen el tratamiento asignado
Ciego	Indica que el conocimiento de la intervención asignada es ocultada a participantes, investigadores del ensayo o patrocinadores
Simple ciego	Una de las tres categorías de individuos, normalmente participantes, desconoce el tratamiento asignado a lo largo del desarrollo del estudio
Doble ciego	Participantes, investigadores y patrocinadores, desconocen el tratamiento asignado


4.1 PROPUESTA DE ALEATORIZACION Y CEGAMIENTO PARA EL WASH TRIAL

Lo primero seria ubicar aleatoriamente los números del 1 hasta el 852 (que es la cantidad total de pacientes en el trial) mediante un programa de aleatorización (como por ejemplo Excel). Luego se le asignara a los primeros 426 de la lista el manejo con uno de los antisépticos y a los otros 426 se les asignara el otro.

Posteriormente se ordenaran los números en forma ascendente y así serán manejados según se vayan incluyendo los pacientes al estudio.

Ejemplo con 10 pacientes para recibir 2 tratamientos (A y B)

1	A
5	A
8	A
3	A
4	A
2	B
10	B
7	B
6	B
9	B



1	A
2	B
3	A
4	A
5	A
6	B
7	B
8	A
9	B
10	B

Este último será el orden en que se administraran los tratamientos.

Otra propuesta de aleatorizacion es utilizando la metodologia por bloques
Dividendo los grupos en subgrupos de 8 en donde a la mitad del grupo se le administrara un antiseptico (**A**) y a la otra mitad el otro(**B**) posteriormente de cambiara el orden mediante una tabla de numeros aleatorios o un programa de aleatorizacion.

Ejemplo con 16 pacientes

Bloque N° 1 : AABBABAB

Bloque N° 2 : BABBABAA

Cualquiera que sea el metodo de aleatorizacion elegido y para que el estudio sea doble ciego se recomienda envasar los dos antisépticos en recipientes oscuros de iguales características y dejar varios de ellos en el quirófano previamente numerados en donde sólo el encargado de la aleatorización y cegamiento conocerá cuales números pertenecen a determinado antiséptico y será encargado entonces de asignar a cada cirujano el recipiente que le corresponda para luego ser utilizado en el paciente.

Con lo anterior se logra que los pacientes desconozcan cuál antiséptico será utilizado porque estarán bajo anestesia; los cirujanos sólo conocerán el antiséptico una vez destapado el recipiente (debido a las características físicas tan obvias de cada antiséptico) y deberán lavar el campo quirúrgico como siempre lo han hecho; los investigadores sólo sabrán qué antiséptico se utilizó en los pacientes al final del estudio para realizar el análisis o antes si se observan reacciones adversas importantes con la utilización de algún antiséptico; y por ultimo a los patrocinadores se les mantendrá informados sobre el desarrollo de la investigación ocultándoles el orden de manejo de los antisépticos y al final del trial se les enviara el estudio completo.

5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Al realizar un estudio clínico se llega a un punto en donde es necesario demostrar que los resultados obtenidos durante el proceso de investigación son válidos, importantes, representativos y aplicables, en otras palabras “En esta etapa el investigador planifica y expone las principales expresiones matemáticas a que someterá los datos para verificar las hipótesis o para describir los hechos” (Lerma, 1999).

Para llevar a cabo lo anterior es necesario relacionar las variables que se consideren pertinentes en la investigación, y, teniendo en cuenta que en las investigaciones cuantitativas la información que se obtiene es generalmente de carácter numérico, estas relaciones serán procesadas con métodos de análisis estadísticos (Estadística descriptiva) y expresadas “con diferentes tipos de fracciones que permiten cuantificar correctamente el impacto de una determinada enfermedad” (Fernández et al, 2004).

Se define ***Estadística descriptiva*** como una ciencia matemática que “Describe, analiza y representa un grupo de datos utilizando métodos numéricos y gráficos que resumen y presentan la información contenida en ellos”. (Universidad de Málaga)

Esta Estadística descriptiva busca organizar y analizar los datos de una manera general con el objetivo de mostrar una visión de los resultados de la investigación y dejar estos en términos de relaciones que luego pueden ser sometidos a otros análisis más profundos, lo anterior lo hace por medio de la resolución de fórmulas de medidas, que pueden ser de 2 clases:

De Tendencia central (que responden a la pregunta de alrededor de qué valor se agrupan los datos): Media, mediana y moda.

De Dispersión (responden a la pregunta de averiguar de que manera se agrupan los datos alrededor de un valor, concentrados o esparcidos): Varianza, desviación típica y Estándar, cuartiles y percentiles.

Otras herramientas usadas además en el estudio de la distribución y los determinantes de las diferentes enfermedades o de otras variables de interés es la cuantificación de las medidas de frecuencia, que tienen como utilidad expresar el numero de presentación de un suceso y relacionarlo si es necesario con una población característica y un tiempo determinado. En epidemiología, las medidas de frecuencia de enfermedad más comúnmente utilizadas abarcan dos categorías:

Prevalencia, cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o periodo de tiempo determinado (Granados, 1995).

$$P = \frac{\text{\# de casos en la enfermedad en un momento dado}}{\text{Total de población en ese momento dado}}$$

Incidencia, número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. (Tapia Granados JA., 1995). La incidencia puede ser medida de 2 formas:

1. *Incidencia acumulada (IA)*: es la proporción de individuos sanos que desarrollan la enfermedad a lo largo de un período de tiempo concreto.

$$IA = \frac{\text{\# de casos nuevos de la enfermedad durante el período de seguimiento}}{\text{Total de población en riesgo al inicio del seguimiento}}$$

2. *Tasa de Incidencia o Densidad e Incidencia (TI)*: Se calcula como la razón entre el número de casos nuevos de una enfermedad ocurridos durante un periodo de seguimiento dado y la suma de todos los tiempos individuales de observación.

$$TI = \frac{\text{\# de casos nuevos de la enfermedad durante el periodo de seguimiento}}{\text{Suma de los tiempo individuales de observación.}}$$

Vale la pena recordar que tratándose de medidas de incidencia no deben incluirse en el denominador casos prevalentes (antiguos) o personas que no estén en condiciones de padecer la enfermedad a estudio y “es importante aclarar, cuando la enfermedad pueda ser recurrente, si el numerador se refiere a casos nuevos o a episodios de una misma patología.” (Fernández et al, 2004)

Las anteriores medidas de frecuencia son expresadas en razón de fracciones matemáticas como : Proporciones, Razones o Tasas.

A continuación se repasara brevemente cada una de estas:

Proporción: cociente en el que el numerador está incluido en el denominador. (Ej. # enfermos/ población total). Generalmente se expresa como porcentaje.

Razón: cociente en el que el numerador no forma parte del denominador. (Ej. # enfermos/ población sana (libre de la enfermedad del numerador).

Tasa: Proporción en la cual se incluye el concepto del tiempo. “El numerador lo constituye la frecuencia absoluta de casos del problema a estudiar. A su vez, el denominador está constituido por la suma de los períodos individuales de riesgo a los que han estado expuestos los sujetos susceptibles de la población a estudio. De su cálculo se desprende la velocidad con que se produce el cambio de una situación clínica a otra” (Fernández, 2004)

Pasando a otro tópico no es suficiente tener datos, resultados y nociones de como están relacionados y organizados estos; en el caso de los estudios clínicos esto no es suficiente logro para que dicha investigación sea útil o metodológicamente adecuada, para esto se requiere que se demuestre que el

estudio posee significancia estadística, poder estadístico y relevancia clínica. Se revisaran algunas definiciones propuestas por ilustrados en el tema:

“El considerar el término significativo implica utilizar términos comparativos de dos hipótesis. Los test de hipótesis son test de significación estadística que cuantifican hasta que punto la variabilidad de la muestra puede ser responsable de los resultados de un estudio en particular. **La H_0 (hipótesis nula)** representa la afirmación de que no hay asociación entre las dos variables estudiadas y **la H_a (hipótesis alternativa)** afirma que hay algún grado de relación o asociación entre las dos variables.”

La **significancia estadística** se define como “Una *prueba de contraste de hipótesis* o de *significación estadística* calcula la probabilidad de que los resultados obtenidos en una investigación puedan ser debidos al azar en el supuesto de que la hipótesis nula sea cierta, es decir, bajo el supuesto de que no existan diferencias entre ambos grupos. Esta probabilidad es el *grado de significación estadística* o valor de p ... “Así, cuanto menor sea el valor de p , menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula. Si dicha probabilidad es menor que un valor de p fijado previamente (habitualmente se toma $p < 0,05$), la hipótesis nula se rechazará. Así, cuando el valor de p está por debajo de 0,05, se dirá que el resultado es *estadísticamente significativo* y será *no significativo* en cualquier otro caso”. (Fernández, 2003).

En cuanto al Poder estadístico “representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es realmente falsa. Es decir, representa la capacidad de un test para detectar como estadísticamente significativas diferencias o asociaciones de una magnitud determinada”. (Fernández, 2003).

“La relevancia clínica de un fenómeno va más allá de cálculos aritméticos y está determinada por el juicio clínico. La relevancia depende de la magnitud de la diferencia, la gravedad del problema a investigar, la vulnerabilidad, la morbimortalidad generada por el mismo, su coste y por su frecuencia entre otros elementos.” (Fernández, 2001).

Todo lo anterior apunta a que los datos y resultados obtenidos demuestren su verdadera importancia e impacto en un suceso determinado (Presentación enfermedad o Mejoría) siendo esto representado por que sus resultados no sean debidos a factores de azar, y por que las variables en si cambien o modifiquen el curso de un proceso; todo enmarcado en referencias matemáticas que objetivisen dichas representaciones.

Para ayudar al investigador en el análisis de los datos existen herramientas como los paquetes estadísticos, que como su nombre lo indica son programas específicamente diseñados para el análisis estadístico de datos y “con el objetivo de resolver problemas de estadística descriptiva, inferencial o ambos. Los paquetes estadísticos son un conjunto de programas y subprogramas conectados de manera que funcionan de manera conjunta; es decir, para pasar de uno a otro no se necesita salir del programa y volver a él. Un paquete estadístico permite aplicar a un mismo fichero de datos un conjunto ilimitado de procedimientos estadísticos de manera sincronizada, sin salir del programa.”

Existen muchos paquetes disponibles en el mercado SPSS, SAS, BMDP, EPI INFO, STATA, pero a la hora de escoger uno hay que tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El número de análisis que realizan y profundidad de los mismos.
- El nivel de conocimiento requerido por el analista.
- El volumen de datos que son capaces de tratar.
- La ergonomía de uso. (Interfaz amigable)
- La facilidad de programación.

Para el caso del estudio clínico W.A.S.H trial el análisis estadístico será llevado a cabo reconociendo el objetivo general de este trial “Evaluar efectividad y seguridad del ácido hipocloroso para el lavado preoperatorio de pacientes con heridas quirúrgicas limpias y limpias contaminadas” se puede inferir que si el compuesto a estudiar es efectivo (Ac. Hipocloroso) deberá ser capaz de prevenir la aparición de la infección (ISO), lo que puede ser medido

con la realización de la tasa de Incidencia (ver explicación de incidencia mencionada anteriormente) de ISO en los pacientes incluidos en el trial.

La prueba estadística (prueba de hipótesis) que será usada para comparar los datos será la **prueba Z (Z Test)** ó se conoce también en ingles como **mean comparison test**) este es un test estadístico que determina si la diferencia entre la media de una muestra de ejemplo (sample mean) y la media de la población es suficientemente grande para ser estadísticamente significativa; esto lo hace explicado de manera simple de la siguiente forma:

- El test requiere que lo siguiente se conozca previamente para ser calculado:
 - σ (La **Desviación Estandar de la Población**)
 - μ (La **Media de la Población**)
 - x (La **Media de la Muestra**)
 - n (El **Tamaño de la Muestra**)

- Luego se calcula el **Error estándar (SE)** de la media:

$$SE = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

- Luego se calcula el **Z score** con la siguiente formula:

$$z = \frac{x - \mu}{SE}$$

Finalmente el valor obtenido del Z score es comparado con la tabla de resultados Z (**Z table**), que es una tabla que contiene el porcentaje del área bajo la curva normal entre la media y el Z score. El uso de esta tabla indica si el valor de Z calculado esta dentro del dominio de la probabilidades de que dicho valor sea casual o fortuito o que este valor sea tan diferente de la media que la

muestra de la media sea poco probable que halla ocurrido por casualidad (azar).

Otras medidas que se incluirán en el análisis serán Prevalencia de portador de *Estafilococo Aureus* y Costo Efectividad. Para efectos de análisis estadístico será usado el paquete estadístico STATA.

6. ASPECTOS ETICOS DEL TRIAL

Un ensayo clínico requiere una fundamentación ética, pues esta juega un papel vital en este tipo de estudios, ya que esta es la que determina los límites para que los propósitos de la investigación no atenten contra los principios de la práctica médica. Ejemplos de códigos de Ética Médica en Ensayos Clínicos son el código de Nuremberg, de carácter internacional, con el fin de satisfacer la moral y las leyes de la sociedad. (Universidad de Chile, 2002)

Estos lineamientos, establecen el diligenciamiento obligatorio de un consentimiento informado a todos los participantes de cualquier investigación científica, cuyos componentes fundamentales se encuentran consignados en la tabla 1.

Tabla 1. COMPONENTES FUNDAMENTALES EN EL CONSENTIMIENTO INFORMADO
<ul style="list-style-type: none">• Características de la investigación• Riesgos y consecuencias.• Duración del estudio.• Responsabilidad de los investigadores.• Carácter confidencial de la información recolectada.• Firma individual y voluntaria.

Información tomada de las guías para la elaboración de un consentimiento informado por la OMS y CIOMS, 2004.

Este documento debe ser firmado de forma individual y voluntaria, además el sujeto podrá retirar en cualquier momento dicho consentimiento, sin menoscabo de su autonomía, (ver anexo A).

Los beneficios a los cuales pueden tener derecho los sujetos deben estar limitados a el suministro de la atención medica gratuita en los casos que fuese necesaria y en el reconocimiento de los gastos que realice el participante relacionados con la investigación, es importante aclarar que los participantes del estudio no tendrán ningún tipo de remuneración económica por su colaboración, ya que esto podría disminuir la confiabilidad y grado de evidencia del mismo, dichos beneficios deben ser estrictamente vigilados y autorizados por una comisión de evaluación ética (Universidad de Chile,2002).

El consentimiento informado debe ser firmado por una persona mayor de edad, en pleno uso de sus facultades mentales. En caso de ser necesario la participación de grupos especiales tales como, menores de edad o sujetos alteración de la esfera mental, este debe ser firmado de por los padres o tutor; la selección de los sujetos debe estar supeditada a una distribución equitativa de los riesgos y beneficios, por ejemplo, en los grupos especiales las investigaciones se llevan a cabo en situaciones en las que no son aplicables en la población en general y que no conlleven alto riesgo para su condición de vulnerabilidad.

En los estudios clínicos, en los cuales el consentimiento informado no sea aplicable, como por ejemplo en casos de estudios de revisión de datos de líquidos corporales, múltiples historias clínicas, información consignada en bases de datos y en estudios que involucran una comunidad muy amplia, debe ser la comisión de evaluación ética quien determine la viabilidad del mismo, salvaguardando la ética medica (Universidad de Chile, 2002).

Con respecto al comité de ética este debe ser conformado por personas diferentes e independientes al grupo investigador, para evitar el conflicto de intereses que disminuyan la confiabilidad del ensayo clínico. Como se ha dicho antes este comité tiene como finalidad vigilar el estricto cumplimiento de los lineamientos éticos que rigen la investigación, este ente determinara también la interrupción del estudio cuando dichas normas sean incumplidas o cuando este en riesgo la integridad de los participantes.

En el caso específico del WASH trial, uno de los aspectos que requirió más cuidado y tiempo en su diseño fue su fundamentación ética, ya que el ácido hipocloroso no cuenta con estudios que demuestren la inocuidad de su uso en humanos y mucho menos su efectividad en la prevención de la ISO, además hay que tener en cuenta que este antiséptico no ha sido aprobado por el INVIMA, por lo que representaba un predicamento ético ya que la utilización de esta sustancia podría poner en riesgo la salud de los pacientes en los que fuese utilizada y posiblemente predisponerlos a mayores complicaciones postoperatorias, por ello fue elaborado un consentimiento informado (Anexo A) donde se explica claramente a los participantes del estudio las implicaciones de su inclusión en el mismo, además se explica el nivel de conocimiento que se tiene sobre ácido hipocloroso, esto apoyado con un folleto ilustrativo (Anexo B) que resume en un lenguaje simple los delineamientos básicos del estudio.

Por último, es evidente que en algunos casos, la ética debe poner en una balanza la importancia del tema a investigar, sin dejar de velar por la seguridad de los participantes en estudios clínicos, ciñéndose a los principios bioéticos por los cuales se rige la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

Asociación vía libre. *Normas para la redacción del consentimiento informado, recomendadas por CIOMS, 2004.* [Ref. 05/05/07] Disponible en Web: <www.vialibre.org.pe/CIB-NorCons%20Infor.pdf>

FERNÁNDEZ, Salvador Pita. *Metodología de la Investigación.* Diciembre 2006 [ref. de 2 mayo 2007]. Disponible en Web: <<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/index.asp>>

FERNÁNDEZ, Salvador Pita. *Programas estadísticos para análisis de datos en Internet.* Octubre 2003 [ref. de 7 mayo 2007]. Disponible en Web: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/program_internet/program_internet.htm#Tama%F1o%20muestral>

Epi info. [ref. de 7 mayo 2007]. Disponible en web: <<http://www.cica.es/epiinfo/index.htm>>

HENNEKENES, Charles H. & BURING, Julie E., *Epidemiology in Medicine.* 1 edición: Lippincot Williams y Wilkins., 1987. Pag. 178-181.

LERMA, Héctor Daniel. *Metodología de la investigación: propuesta, anteproyecto y proyecto.* Primera edición Pereira: Ecoe ediciones, 1999.

LAZCANO, Eduardo Ponce. *Ensayos clínicos aleatorizados, variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación.* [ref. de 9 de mayo de 2007]. Disponible en Web: <www.scielo.br/pdf/spm/v46n6/22570.pdf>

MANDEVILLE, Peter B. *Tips bioestadísticos.* 2003 [ref. de 9 de mayo 2007]. Disponible en Web: <http://w3.dsi.uanl.mx/publicaciones/ciencia-uanl/vol6/2/pdf/tips_bioestadisticos.pdf>

MORÁGUEZ IGLESIAS, Arabel. *¿Cómo seleccionar el tamaño de una muestra para una investigación educativa?*. 2006 [ref. de 2 mayo 2007]. Disponible en Web: <<http://www.monografias.com/trabajos42/seleccion-muestra/seleccion-muestra3.shtml>>

Organización Panamericana de la Salud. [ref. de 7 mayo 2007]. Disponible en web: <<http://www.paho.org/Spanish/SHA/epidat.htm>>

Nacional Cancer Institute, Fact Sheet. *Los estudios clínicos: conozca los hechos acerca de los estudios de prevención del cáncer*. 2002 [ref. de 07/05/07]. Disponible en Web: <http://www.nci.nih.gov/PDF/FactSheet/fs4_17s.pdf>

ROTHMAN Kj. *Modern epidemiology*. Little Brown & Co, 1986. *People Living with Cancer. Acerca de los estudios clínicos*. 2006 [ref. de 07/05/07]. Disponible en Web : <www.plwc.org/portal/site/PLWC/menuitem.034b98abc65a8f566343cc10ee37a01d/?vgnnextoid=46f36acf3495f010VgnVCM100000ed730ad1RCRD>

SÁNCHEZ, Arsenio Celorrio. *Muestreo y tamaño de muestra*. 1997 [ref. de 1 mayo 2007]. Disponible en Web: <<http://www.monografias.com/trabajos12/muestam/muestam.shtml>>

SALAS, Sofía. *Aspectos éticos de la investigación biomédica*, 2005. [Ref. 07/05/07] Disponible en Web: <www.escuela.med.puc.cl/publ/ArsMedica/ArsMedica13/AspectosEticos.html>

Universidad de Chile. *Código de Nulemberg*. [Ref. 07/05/07] Disponible en Web: <www.uchile.cl/bioetica/doc/nurem.htm>

Universidad de Chile. *Las fases de los ensayos clínicos de vacunas y medicamentos*. 2002 [ref. de 05/05/07]. Disponible en Web: <<http://www.uchile.cl/bioetica/doc/fases.htm>>

Universidad de Chile. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. [Ref. 07/05/07] Disponible en Web: <www.uchile.cl/bioetica/doc/exper_3.htm>

Universidad de Málaga. *Bioestadística: Métodos y Aplicaciones*. [ref. de 7 mayo 2007]. Disponible en Web: <<http://www.bioestadistica.uma.es/libro/>>

ANEXO A

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA. FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ÁREA QUIRÚRGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE. PEREIRA. PROYECTO: COMPARACIÓN DE DOS SOLUCIONES ANTISÉPTICAS PARA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL SITIO OPERATORIO, WASH TRIAL. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Nombre del
paciente_____CC_____

SEÑOR PACIENTE: POR FAVOR LEA LA SIGUIENTE INFORMACIÓN Y FIRME SÓLAMENTE SI ESTA DE ACUERDO

El área de cirugía de la Universidad Tecnológica de Pereira está realizando un trabajo de investigación en el Hospital Universitario San Jorge para evaluar la efectividad y seguridad de una solución antiséptica diferente a la tradicional. Usted será sometido a una operación. Usualmente, antes de la operación le será lavado el sitio en que van a practicar la cirugía con una sustancia antiséptica llamada yodopovidona. Esta investigación está evaluando si el ácido hipocloroso (otra sustancia antiséptica) es tan efectiva como la yodopovidona para desinfectar la piel y tan segura en cuanto a que no cause molestias o reacciones alérgicas en la piel por su aplicación tópica. Su participación, si acepta, consiste en que antes de ser operado será asignado al azar a uno de los dos grupos (un grupo desinfectado con yodopovidona y otro grupo desinfectado con ácido hipocloroso). Posteriormente, se realizara un control posoperatorio semanal hasta un mes para evaluar su evolución desde el punto de vista de la presentación de una infección en la herida quirúrgica (supuración y aumento de temperatura en la herida). Actualmente, no hay estudios que demuestren que la sustancia con la que sera lavado sea dañina o toxica para su salud, y si hay razones para pensar en que puede ser muy efectiva en cuanto a prevenir la infección de la herida de una cirugía. Si usted acepta participar, estará colaborando en la demostración de ese planteamiento y los resultados de esta investigación podrán beneficiar mas adelante a otros pacientes una vez concluya la investigación. Si usted no acepta participar, el sitio de la cirugía le será lavado con yodopovidona como es tradicional en todos los casos.

Su participación es estrictamente voluntaria; el que usted decida o no participar no influirá en manera alguna la atención medica que usted recibirá.

Aparte de esto, se registrará información acerca de usted, su dirección y teléfono, sus enfermedades o factores que puedan favorecer el desarrollo de una infección (como fumar, estar desnutrido, tomar cierto tipo de medicamentos). Esta información será confidencial y será usada con fines investigativos únicamente.

Se aclara que por participar no recibirá ningún tipo de bonificación economica alguna y que estará en plena libertad de retirarse del estudio cuando lo desee, pero si presenta algún problema derivado del uso de esta solución se le suministrará el tratamiento requerido.

Por firmar esta forma, usted estará, además, autorizándonos a revisar su historia clínica en busca de información. Gracias por su cooperación!!!

FIRMA PACIENTE _____ CC

TESTIGO _____ CC _____

ANEXO B

Ver archivo adjunto.