

METODOLOGIA

Aspectos Metodológicos de Bioestadística y Epidemiología en un Ensayo Clínico

ERICK SUÁREZ, PhD*; CYNTHIA M. PÉREZ, PhD*.

RESUMEN. En este documento presentamos una serie de aspectos metodológicos de bioestadística y epidemiología necesarios para el desarrollo de un ensayo clínico. Inicialmente se presentan un marco de definiciones relacionadas con ensayos clínicos y los métodos para la asignación de tratamientos. Además, se describen las alternativas para disminuir los sesgos que se pueden presentar en un ensayo clínico. Los diferentes aspectos a incluir en la hoja de consentimiento que deben firmar los participantes para participar en un ensayo clínico controlado son

discutidos. Se describen de forma general las consideraciones de análisis de datos y de tamaño de muestra necesario para obtener un poder estadístico adecuado. Finalmente, se presentan una serie de preguntas guías para llevar a cabo una evaluación metodológica de un ensayo clínico aleatorizado. *Palabras Clave:* Ensayos clínicos aleatorizados, Sesgos, Enmascaramiento, Aleatorización, Fases de ensayos clínicos, Protocolo de investigación y Hoja de consentimiento.

El ensayo clínico aleatorizado representa hoy en día el método estándar para evaluar la eficacia de una intervención terapéutica. Este diseño experimental se remonta al siglo 18 cuando James Lind realizó un estudio con 12 marineros enfermos con escorbuto dirigido a investigar la naturaleza, las causas y la curación (1). Mediante un diseño experimental, Lind evaluó 6 regímenes dietarios (2 pacientes por régimen) en el cual concluyó que el consumo de frutas cítricas curaba el escorbuto y que prevenía esta enfermedad.

En el desarrollo de un ensayo clínico controlado existen diferentes aspectos metodológicos que pueden afectar la validez sobre la efectividad de un tratamiento nuevo. En este documento enfocaremos los aspectos de bioestadística y epidemiología relevantes en este tipo de estudio. En especial se describen los diferentes métodos para asignar los tratamientos y las diferentes fases de evaluación, además de presentar las consideraciones del análisis

estadístico. También se ejemplifican los detalles a considerar en el cómputo de un tamaño de muestra. Finalmente, se presenta una serie de preguntas guías para llevar a cabo una evaluación crítica de la literatura científica sobre ensayos clínicos.

Tipos de ensayos clínicos. A continuación presentamos una serie de definiciones de conceptos que son claves para el entendimiento del diseño de un ensayo clínico:

1. *Ensayo clínico.* Un experimento diseñado para evaluar la eficacia de una intervención terapéutica (procedimiento quirúrgico o medicamento) comparando sus efectos contra aquellos producidos por un tratamiento alterno en un grupo comparable de individuos (1-3).
2. *Ensayo clínico controlado.* Se refiere a un experimento conducido en individuos con el propósito de evaluar uno o más beneficios potenciales de la intervención terapéutica, donde el investigador tiene el control de la asignación de las intervenciones en los individuos.
3. *Ensayo clínico controlado con placebo.* Es un ensayo clínico controlado donde uno de los tratamientos es una sustancia inactiva (placebo).
4. *Ensayo clínico aleatorizado.* Se refiere a un ensayo clínico controlado, donde la intervención de investigación es asignada de forma aleatoria (Figura 1). Ambos grupos (experimental y control) deben ser en términos prácticos muy parecidos (por

*Departamento de Bioestadística y Epidemiología, Escuela Graduada de Salud Pública, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico.

Dirigir correspondencia a: Dr. Erick Suárez, Departamento de Bioestadística y Epidemiología, Escuela Graduada de Salud Pública, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico, P.O. Box 365067, San Juan, Puerto Rico, 00936-5067. Teléfono: (787)758-2525 Ext. 1430, Fax: (787)764-5831, E-mail: e_suarez@rcmaca.upr.clu.edu.

ejemplo, similar distribución en edad, género, educación, y otras variables que puedan afectar el resultado).

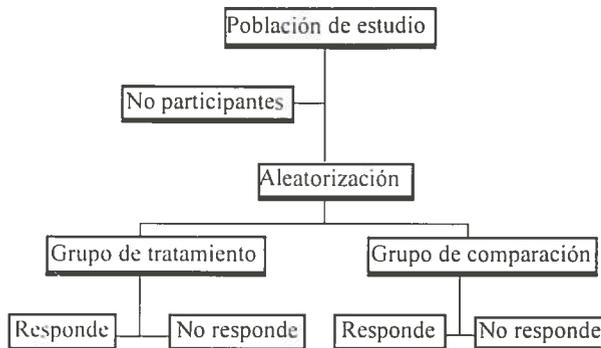


Figura 1. Representación simple de un ensayo clínico aleatorizado.

5. *Ensayo clínico aleatorizado cruzado*. Se refiere a un ensayo clínico aleatorizado donde los sujetos se someten a por lo menos dos tratamientos. En este tipo de estudio es necesario un periodo de tiempo entre tratamientos con el propósito de eliminar los efectos del tratamiento recibido (Figura 2) (4).

6. *Ensayo clínico multicéntrico*. Ensayo clínico realizado en dos o más centros donde se evalúa una intervención en común siguiendo el mismo protocolo

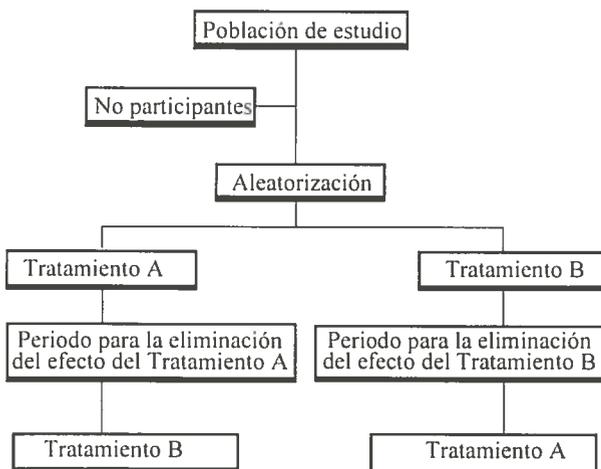


Figura 2. Representación simple de un ensayo clínico aleatorizado cruzado.

y una unidad de recopilación y procesamiento de datos. El objetivo principal de este diseño es alcanzar el tamaño de muestra estimado.

Protocolo de investigación clínica. El protocolo es un documento científico desarrollado para llevar a cabo un proyecto de investigación relacionado con la práctica

clínica, el cual contiene básicamente los siguientes elementos:

1. Planteamiento general del estudio
2. Revisión de literatura
3. Justificación
4. Objetivos
5. Definición de hipótesis de investigación (primarias y secundarias)
6. Definición de la población de estudio (idealmente homogénea)
7. Diseño experimental (recomendable incluir un diagrama de flujo)
8. Definición de variables de estudio
9. Tipos de intervención
10. Métodos de asignación de la intervención
11. Criterios de inclusión y exclusión de participantes
12. Hoja de consentimiento informado
13. Métodos para el seguimiento de los participantes
14. Instrumento de recopilación de datos
15. Criterios estandarizados para evaluar el efecto del tratamiento
16. Tipo de análisis estadístico
17. Plan de control de calidad
18. Procedimiento para la entrada de datos
19. Administración del estudio (tiempo, recursos y costo).

Para poder ejecutar un protocolo de investigación, éste deberá ser aprobado por el Comité de Revisión Institucional (*Institutional Review Board* o IRB).

Etapas en la evaluación de un tratamiento nuevo. El desarrollo de un estudio dirigido a evaluar la efectividad de un nuevo medicamento conlleva la realización de diferentes estudios clínicos o fases que se describen a continuación (2,3):

1- *Fase 1*. Etapa del estudio en la cual se determina la dosis óptima, en términos de cantidad y seguridad, de un tratamiento nuevo en un grupo pequeño de voluntarios sanos, siguiendo las guías de la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration* o FDA). En esta fase usualmente no existe un grupo de comparación.

2- *Fase 2*. En esta etapa se utiliza generalmente personas enfermas con el propósito de determinar de forma preliminar la efectividad de un tratamiento nuevo siguiendo las guías de la FDA, además de complementar la información de seguridad obtenida en la Fase 1. Regularmente se utiliza un tratamiento control y los tratamientos son asignados de forma aleatoria.

3- *Fase 3*. En esta fase se determinan principalmente los efectos de la dosis, la eficiencia y la seguridad

de un tratamiento nuevo siguiendo las guías de la FDA. Usualmente este estudio es diseñado con un tratamiento control y una asignación aleatoria de tratamientos. Una vez finalizada esta fase se puede solicitar autorización para mercadear el tratamiento.

4- *Fase 4*. En esta fase se determina la eficiencia y seguridad de tratamiento a largo plazo, generalmente en un diseño aleatorio controlado, siguiendo las guías de la FDA.

Métodos de asignación de tratamientos. El principio básico en la asignación de tratamientos es aleatorización, el cual garantiza que cada participante tiene la misma oportunidad de recibir cualquiera de los tratamientos bajo estudio (2,3). Este método garantiza que no se conocerá de antemano el tratamiento asignado a cada participante. Existen diversos métodos para asignar los tratamientos de forma aleatoria. A continuación describimos brevemente los métodos más comunes (5,6):

1. *Asignación aleatoria*. A cada sujeto se le asigna un tratamiento de forma aleatoria.

2. *Asignación por bloques*. Los tratamientos se asignan en un grupo de participantes de tamaño "m" por orden de llegada o en una muestra de "m" sujetos. Los primeros "m" sujetos reciben el tratamiento A, los siguientes "m" sujetos reciben el tratamiento B y así sucesivamente hasta que los tratamientos se acaben y poder reiniciar con el primer tratamiento. Por ejemplo, si tuviéramos dos tratamientos tendríamos una secuencia de 2m sujetos para repetir de nuevo el tratamiento. Una variante del procedimiento anterior es crear bloques con todos los tratamientos asignados de forma aleatoria o fija y asignarlos a bloques de sujetos de tamaño igual al total de tratamientos. Si tuviéramos dos tratamientos podemos crear el bloque (A,B) y el bloque (B,A), entonces en el primer par de sujetos el primer paciente recibe el tratamiento A y el segundo paciente el tratamiento B, mientras que en el segundo par la primera persona recibe tratamiento B y la segunda persona recibe tratamiento A.

3. *Estratificación*. Los participantes se subdividen en grupos o estratos, de acuerdo a diferentes características, y posteriormente se les asigna los tratamientos dentro de cada estrato (aleatoria o por bloques). Es importante asegurar que todos los tratamientos sean comparables dentro de cada estrato.

4. *Minimización*. Es un método alternativo a la asignación aleatoria ordinaria, especialmente útil en muestras pequeñas, que nos permite asegurar un balance en los tratamientos asignados dentro de un grupo específico de variables. Para llevar a cabo este

procedimiento necesitamos re-ponderar la asignación del tratamiento cada vez que se tenga un participante, con el propósito de mantener un balance de forma simultánea en diferentes subgrupos de estudio.

Consideraciones en la asignación de los tratamientos.

Se espera que a largo plazo la aleatorización conserve la misma distribución de las variables concomitantes previa a este proceso. Cabe recalcar que la aleatorización no es garantía de comparabilidad entre los grupos, ya que existe la posibilidad de que los tratamientos se distribuyan de forma desigual en diferentes poblaciones. Por ejemplo, se puede presentar una situación donde las mujeres reciban el tratamiento A con mayor frecuencia que los varones cuando la distribución de los participantes por género era similar previo a la aleatorización. Por lo tanto, es importante mantener un seguimiento en la asignación y distribución de tratamientos o llevar a cabo una asignación estratificada de tratamientos.

Tipos de enmascaramiento. Para remover posibles fuentes de error que pueden ocurrir al conocer el tratamiento asignado a los participantes, se utiliza la técnica de enmascaramiento ("blinding" o "masking") (2,3). Los diseños de enmascaramiento que pueden utilizarse son los siguientes:

1. *Sencillo*. Tipo de enmascaramiento donde cada participante ignora el tipo de tratamiento asignado.

2. *Doble*. Tipo de enmascaramiento donde el participante y el observador del efecto (médico regularmente) ignoran el tratamiento asignado.

3. *Triple*. Tipo de enmascaramiento donde el participante, el observador del efecto y el analista de datos ignoran el tratamiento asignado.

Esta técnica es eficiente en reducir el efecto de Hawthorne, la cual ocurre cuando los participantes alteran su comportamiento por estar conscientes de su participación en el estudio, contaminando así el efecto real de la variable de interés (7). Sin embargo, en algunas ocasiones no es posible enmascarar a los participantes u observadores del efecto ya que la intervención puede ser difícil de velar.

Consideraciones en el enmascaramiento. A continuación discutimos algunas consideraciones que se deben tener en cuenta en la aplicación de enmascaramiento:

- Enmascarar la mayoría de las actividades relacionadas con el tratamiento y evaluación de sujetos durante el tiempo de estudio.
- No realizar enmascaramiento si esto conlleva riesgos entre los participantes.
- Revelar inmediatamente el tratamiento asignado en aquellos participantes que necesitan saberlo, principalmente en caso de una emergencia.

- Diseñar un protocolo que minimice las posibilidades de desenmascarar a los participantes.

Consideraciones metodológicas en el diseño de un ensayo clínico. Una de las consideraciones principales en un ensayo clínico es reducir la presencia de sesgos, variables de confusión y variabilidad. Un sesgo se refiere a cualquier influencia que limita a que los resultados observados no sean representativos del efecto real de la terapia. El sesgo es un error sistemático que ocurre cuando las mediciones producen resultados desviados en forma constante y en una misma dirección, fuera del valor real del atributo medido (8). A continuación presentamos varias situaciones donde pueden ocurrir sesgos:

- Todas las personas sanas reciben el tratamiento A mientras que las personas enfermas reciben el tratamiento B.
- El tratamiento A tiene mejor sabor que el tratamiento B.
- El tratamiento A es nuevo y luce más atractivo, por lo que el médico y el paciente esperan mejores resultados.

Los tipos de sesgos que pueden ocurrir con mayor frecuencia en ensayos clínicos son los siguientes: sesgo de selección, sesgo de información y sesgo por pérdida de seguimiento (8). El sesgo de selección ocurre cuando se produce una diferencia sistemática entre las características de la población seleccionada para el estudio y las características de la población no seleccionada. El sesgo de información es aquel que ocurre cuando las mediciones o clasificaciones individuales de la enfermedad o la condición bajo estudio son inexactas. El sesgo por pérdida de seguimiento ocurre cuando una proporción de participantes se pierde a través del periodo de seguimiento.

El fenómeno de confusión ocurre cuando una asociación observada se debe en parte o totalmente a la asociación con otro factor que pueda influir en los resultados. La variable de confusión debe estar asociada a la variable predictora y a la variable de interés principal.

La variabilidad es la imprecisión en la estimación causada por la selección de una muestra no homogénea de la población. Las posibles fuentes de variación pueden ser atribuidas al instrumento (cuestionario), al observador (entrevistador), a las características biológicas (individuales y colectivas) y a las variaciones temporales.

La consideración de métodos para controlar la presencia de sesgos y el fenómeno de confusión es un elemento crítico en la evaluación de la validez interna y externa del estudio. La validez interna del estudio es el grado en que los resultados de una observación son correctos para el grupo específico de personas objeto de estudio y no son

producto de variables externas. La validez externa es la capacidad de generalización o grado en que los resultados del estudio pueden aplicarse a las personas que no han formado parte del estudio.

Consideraciones del tratamiento en el diseño. Los criterios que se deben considerar sobre los tratamientos a evaluar en el diseño del estudio son (3):

1. *Aplicabilidad.* Determinar cuán factible es la aplicación de los resultados en la práctica clínica.
2. *Complejidad.* Determinar cuán simple o compleja es la intervención para llevar a cabo su reproducibilidad.
3. *Tamaño esperado del efecto.* El efecto de la intervención es suficientemente grande para tener un impacto en la población.
4. *Tratamiento obsoleto.* Determinar cuán beneficioso es el tratamiento a ser evaluado cuando ya existen tratamientos alternos.

Hoja de consentimiento informado. Se refiere al documento donde los participantes de un estudio autorizan a los investigadores a ser sometidos al protocolo de investigación. Dicha forma está basada en la Declaración de Helsinki revisada en 1989, la cual establece las normas éticas para las investigaciones en seres humanos (9,10). Los participantes deberán encontrarse en pleno ejercicio de sus facultades mentales antes de aceptar su participación en el estudio. Los elementos básicos que debe contener una hoja de consentimiento son los siguientes:

1. Una explicación del propósito, duración y procedimientos involucrados en el estudio, incluyendo identificación de cualquier procedimiento experimental y de la asignación aleatoria de tratamientos.
2. Una descripción de los efectos secundarios potenciales y la toxicidad de los tratamientos.
3. Una descripción de los beneficios o efectos adversos potenciales para los participantes.
4. Una mención de tratamientos alternos que puedan ser ventajosos.
5. Una declaración que la participación es voluntaria y del derecho de retirarse del estudio en cualquier momento, sin penalidad o pérdida de beneficios.
6. Una declaración sobre el carácter confidencial de la información obtenida de los participantes.
7. Una declaración del derecho que tiene la Administración de Drogas y Alimentos o la agencia de patrocinio para revisar los expedientes en cualquier momento.
8. Una declaración de los derechos de indemnización en caso de alguna lesión accidental resultante del estudio.

9. Información sobre las personas contacto en caso de requerir información adicional sobre el estudio o los derechos que tiene el paciente.

Consideraciones del análisis estadístico. Una vez definido los objetivos del ensayo clínico y el tipo de diseño para lograr estos objetivos, es importante que el(la) investigador(a) considere los siguientes elementos para llevar a cabo el análisis estadístico correspondiente (5):

1. Definición de la hipótesis primaria y la hipótesis secundaria.
2. Descripción de las técnicas que serán utilizadas en el análisis estadístico.
3. Discusión de los aspectos de interpretación de resultados a base de la literatura científica existente.
4. Descripción del procedimiento de aleatorización y estratificación de los factores de estudio. Se deberá vigilar el efecto de sobre-estratificación en este proceso. Por ejemplo, se observa un mayor número de personas de 65 años o más en el tratamiento A que personas menores de 65 años, cuando se esperaba un número similar en ambos grupos.
5. Establecimiento de un plan interino de análisis y de seguimiento periódico para llevar a cabo un control de calidad de los datos.
6. Descripción de los métodos para evaluar el cumplimiento de los supuestos utilizados en los modelos estadísticos, como por ejemplo, análisis de residuales, multicolinealidad y sobredispersión.
7. Determinación del tamaño de muestra suficiente para evaluar las hipótesis estadísticas.

Modelos estadísticos. El tipo de análisis estadístico que se utiliza en un ensayo clínico depende de las hipótesis estadísticas, y por lo tanto, del tipo de variable respuesta a ser evaluada. En el caso de comparar los tratamientos utilizando una variable dicótoma (por ejemplo, estatus de enfermedad tiene dos niveles: enfermo o sano) y el tiempo de seguimiento es igual en todos los sujetos podemos utilizar un modelo de regresión logística (11,12):

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k)}}$$

donde:

- p_i indica la probabilidad de enfermar en el sujeto "i"
- X_j indica la variable predictora "j"
- β_j representa el coeficiente (constante) asociado a la variable X_j

Uno de los usos importantes de este modelo es poder estimar la razón ajustada de productos cruzados (*Odds ratio*, OR). Por ejemplo, si tuviéramos un modelo de regresión logística para explicar la probabilidad de fallecer por cáncer pulmonar utilizando dos variables predictoras: X_1 representa el tratamiento asignado (1 = tratamiento A, 0 = tratamiento B) y X_2 representa la edad de la persona

en años. El *odds* de morir por cáncer pulmonar entre personas con tratamiento A comparado con las personas asignadas al tratamiento B ajustado por edad es:

$$OR_{\text{ajustado por edad}} = e^{\beta_1}$$

Para poder llevar a cabo el cómputo del OR ajustado es necesario verificar que no existe interacción significativa entre las variables X_1 y X_2 .

Cuando el tiempo de seguimiento no es igual podemos utilizar los métodos de análisis de supervivencia, como por ejemplo, el modelo de Cox de riesgos proporcionales (13,14):

$$h(t) = h_0(t) e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}$$

donde:

- $h(t)$ indica el riesgo de ocurrir un evento inmediatamente después del tiempo t
- $h_0(t)$ indica el riesgo de ocurrir un evento inmediatamente después del tiempo t cuando todas las $X_j = 0$
- X_j representa la variable predictora "j"
- β_j representa el coeficiente (constante) asociado a la variable X_j

Uno de los usos importantes de este modelo es poder estimar la razón de riesgo (*Hazard ratio*, HR) ajustado. Por ejemplo, si tuviéramos un modelo de Cox para explicar el riesgo de fallecer por SIDA utilizando dos variables predictoras: X_1 representa el tratamiento (1 = tratamiento A, 0 = tratamiento B) y X_2 define los niveles de CD4 (cell/ μ L) al inicio del tratamiento. El riesgo de morir de SIDA entre personas con tratamiento A comparado con las personas asignadas al tratamiento B ajustando por niveles de CD4 es:

$$HR_{\text{ajustado por edad}} = e^{\beta_1}$$

Para poder llevar a cabo el cómputo del HR ajustado es necesario verificar la condición de riesgos proporcionales, es decir, el riesgo de morir entre tratamientos no se afecta por el tiempo. Para llevar a cabo esta verificación necesitamos evaluar la interacción estadística entre el tratamiento y el tiempo. Si la interacción resulta significativa, no se cumple la condición de riesgos proporcionales y no se podría utilizar este modelo estadístico. Posteriormente, se necesita verificar la posible interacción entre el tratamiento y los niveles de CD4 para poder validar el HR ajustado.

Debido a la complejidad del proceso de estimación de los coeficientes β de estos modelos es recomendable utilizar programas computarizados especializados tales como SAS (15), SPSS-X (16), GLIM4 (17) y S-PLUS

(18). Estos programas requieren un conocimiento mínimo de programación y un nivel adecuado de metodología estadística.

Estimación del tamaño de muestra. Existen diferentes fórmulas para determinar el tamaño mínimo de la muestra en un ensayo clínico. Para determinar la fórmula específica de utilidad en un ensayo clínico es necesario definir previamente el tipo de hipótesis estadísticas a evaluar, especificando el parámetro correspondiente (por ejemplo, media, proporción, o probabilidad de sobrevivencia). Una vez se definan las hipótesis estadísticas, podemos identificar el tipo de variable que se está utilizando (por ejemplo, continua, dicótoma, discreta, o tiempo de sobrevivencia). Posteriormente, debemos definir el nivel de significancia (probabilidad de rechazar la hipótesis nula, H_0 , asumiendo que H_0 es cierta) y el poder estadístico (probabilidad de rechazar H_0 asumiendo que H_0 es falsa) deseado para el estudio. Finalmente debemos considerar que tipo de información está disponible, principalmente a base de estudios previos, y el cambio en valores absolutos (por ejemplo, días, meses, mg/dL) de los parámetros que se desea detectar o de importancia clínica.

El tamaño de la muestra se puede clasificar en dos categorías: diseño fijo y diseño secuencial. El diseño fijo es aquel en el cual el tamaño de muestra se define antes de iniciar el ensayo clínico. Este tamaño de muestra está basado en el cálculo formal o en consideraciones prácticas tales como costo, disponibilidad de sujetos u otros factores. Un diseño secuencial es aquel donde el reclutamiento de personas es continuo hasta que el número de reclutados sea suficiente para demostrar evidencias a favor o en contra del nuevo tratamiento (2).

El cálculo del tamaño mínimo de la muestra que es necesario para determinar si existe diferencia entre dos proporciones poblacionales se ilustra como ejemplo (2). Asumiendo las hipótesis estadísticas,

$$\begin{aligned} H_0: P_c &= P_t \\ H_a: P_c &\neq P_t \end{aligned}$$

la fórmula de tamaño de muestra está definida por:

$$2n \geq \frac{2 \left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_c(1-P_c) + P_t(1-P_t)} \right]^2}{(P_c - P_t)^2}$$

donde:

P_t = proporción de respuestas positivas en el grupo de tratamiento

P_c = proporción de respuestas positivas en el grupo control

$$P = \frac{(P_c + P_t)}{2}$$

n = tamaño de muestra en cada grupo (tamaños iguales)

α = nivel de significancia

$1-\beta$ = poder estadístico

La tabla I presenta estimaciones del tamaño de muestra para comparar dos proporciones (P_t vs. P_c) asumiendo un nivel de significancia (α) de 0.05, un poder estadístico ($1-\beta$) de 0.80 y 0.90 y una prueba a uno y dos extremos. Dichas estimaciones fueron realizadas mediante el programa computadorizado Query Advisor®, versión 2.0 (19). Por ejemplo, supongamos que se desea determinar si existe una diferencia en la proporción de pacientes que normalizan los niveles de colesterol bajo un tratamiento nuevo comparado con un tratamiento estándar. En estudios previos se conoce que la proporción de pacientes que normalizan sus niveles de colesterol bajo el tratamiento estándar es 25% y se hipotetiza que esta proporción bajo el nuevo tratamiento aumenta en un 5% (prueba a un extremo), por lo tanto, necesitamos 1,084 personas en cada grupo para detectar esta diferencia con un poder estadístico de 80% y un nivel de significancia de 5%.

Tabla 1. Ejemplos de tamaños de muestras para comparar proporciones en dos grupos dado que la proporción en el grupo control (P_c) es 0.35, el nivel de significancia (α)* es 0.05 y el poder estadístico ($1-\beta$)[†] es 0.80 y 0.90.

$P_t - P_c$ [‡]	Prueba a un extremo		Prueba a dos extremos	
	$1-\beta = 0.80$	$1-\beta = 0.90$	$1-\beta = 0.80$	$1-\beta = 0.90$
0.05	1084	1502	1377	1842
0.10	259	358	329	440
0.15	109	150	138	185
0.20	57	79	73	97

*Nivel de significancia indica la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando H_0 es cierta. Para pruebas a dos extremos, H_0 indica que no existe diferencia entre los parámetros. Para pruebas a un extremo, H_0 indica que esta diferencia es mayor o igual a cero o que la diferencia es menor o igual a cero.

†Poder estadístico indica la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando H_0 es falsa. Es decir, en términos probabilísticos, es la capacidad que tiene la prueba estadística en detectar una diferencia cuando ésta verdaderamente existe.

‡| $P_t - P_c$ | es el valor absoluto de la diferencia mínima entre la proporción en el grupo de tratamiento (P_t) y la proporción en el grupo control (P_c) que se desea detectar si los resultados fueran significativos.

Si necesitamos calcular el tamaño mínimo de la muestra necesario para determinar si existe una diferencia entre las tasas de incidencia durante un tiempo T en dos poblaciones (2), las hipótesis estadísticas se pueden formular de la siguiente forma:

$$H_0: \lambda_c = \lambda_t$$

$$H_a: \lambda_c \neq \lambda_t$$

La fórmula del tamaño de muestra definida para un reclutamiento continuo durante un tiempo T, un periodo máximo de seguimiento T_0 ($T > T_0$) y unas tasas de incidencia constantes a través del tiempo está dada por:

$$2n \geq \frac{2 \left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right]^2 \left[O(\lambda_c) + O(\lambda_t) \right]}{(\lambda_c - \lambda_t)^2}$$

donde:

λ_c = tasa de incidencia en el grupo control
 λ_t = tasa de incidencia en el grupo de tratamiento

$$O(\lambda_t) = \frac{\lambda_t^2}{1 - \left[\frac{e^{-\lambda_t(T-T_0)} - e^{-\lambda_c T}}{\lambda_t T_0} \right]}$$

La tabla 2 presenta estimaciones del tamaño de muestra para comparar dos tasas de incidencia (λ_t vs. λ_c) asumiendo que no hay retiros, un periodo de reclutamiento de 5 años, un periodo de seguimiento máximo de 6 años, un nivel de significancia (α) de 0.05, un poder estadístico (1- β) de 0.80 y 0.90, y una prueba a uno y dos extremos. Por ejemplo, supongamos que se desea determinar si existe una diferencia en las tasas de incidencia de complicaciones en pacientes diabéticos que se someten a cirugía de puente coronario comparado con aquellos que se someten a angioplastia coronaria. En estudios previos se conoce que la diferencia en las tasas de incidencia entre estos dos grupos es aproximadamente de un 10% (prueba a dos extremos), por lo tanto, necesitamos 307 pacientes en cada grupo para detectar esta diferencia con un poder estadístico de 90% y un nivel de significancia de 5%.

Tabla 2. Ejemplos de tamaños de muestra para comparar tasas de incidencia en dos grupos dado que la tasa de incidencia en el grupo control (λ_c) es 0.35, el nivel de significancia (α)* es 0.05 y el poder estadístico (1- β)* es 0.80 y 0.90.

$\lambda_t - \lambda_c$:	Prueba a un extremo		Prueba a dos extremos	
	1- β = 0.80	1- β = 0.90	1- β = 0.80	1- β = 0.90
0.05	813	1125	1031	1381
0.10	181	250	229	307
0.15	71	98	90	120
0.20	35	49	45	60

*Nivel de significancia indica la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando H_0 es cierta. Para pruebas a dos extremos, H_0 indica que no existe diferencia entre los parámetros. Para pruebas a un extremo, H_0 indica que esta diferencia es mayor o igual a cero o que la diferencia es menor o igual a cero.

† Poder estadístico indica la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando H_0 es falsa. Es decir, en términos probabilísticos, es la capacidad que tiene la prueba estadística en detectar una diferencia cuando ésta verdaderamente existe.

‡ | $\lambda_t - \lambda_c$ | es el valor absoluto de la diferencia mínima entre la incidencia en el grupo de tratamiento (λ_t) y la incidencia en el grupo control (λ_c) que se desea detectar si los resultados fueran significativos.

El cálculo del tamaño de la muestra (provisto de niveles adecuados de significancia y poder estadístico) es parte esencial en la planificación de ensayos clínicos y principalmente en la determinación del costo del estudio (2).

Preguntas guías para la evaluación de un ensayo clínico. Basado en las consideraciones expuestas

anteriormente, presentamos a continuación una serie de preguntas guías para evaluar ensayos clínicos publicados en la literatura científica:

1. ¿Cuáles son los objetivos del estudio?
2. ¿Cuál es la población de referencia?
3. ¿Cuál es la variable principal de interés y su definición operacional?
4. ¿Cuáles son los tratamientos de evaluación?
5. ¿En que fase se están evaluando los tratamientos?
6. ¿Cuál es el método de asignación de tratamientos?
7. ¿Cuál es el tipo de enmascaramiento que se utiliza?
8. ¿Cuáles son las hipótesis estadísticas?
9. ¿Cuál es el tamaño de la muestra y el poder estadístico correspondiente?
10. ¿Qué tipo de modelo estadístico se utiliza para el análisis de los datos?
11. ¿Cuáles son los resultados estadísticos más relevantes?
12. ¿Cuáles son las recomendaciones de los autores en términos de la efectividad del tratamiento nuevo?
13. ¿Qué métodos se utilizan para evaluar si el modelo estadístico es adecuado?
14. ¿Son comparables los grupos del estudio?
15. ¿Qué tipo de sesgos pueden ocurrir?
16. ¿Cuál es el método para el control de calidad de los datos?

Conclusiones

En este documento presentamos diversos aspectos metodológicos que deben considerarse en la etapa de planificación de un ensayo clínico. Es recomendable que los investigadores evalúen cada uno de los elementos necesarios ya que la validez interna y externa de un estudio pueden afectarse seriamente. Entendemos que el buen desarrollo de un estudio depende del diseño de un protocolo de investigación en el cual se expongan claramente las ideas dentro de un orden lógico y de impacto en la población de estudio. Para lograr el alcance de los objetivos de la investigación clínica, es recomendable armonizar la parte conceptual y la técnica desde el inicio del desarrollo del protocolo de investigación. Esto conlleva la integración de un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud que posea tanto los conocimientos conceptuales del problema como los conocimientos básicos de estadística y epidemiología.

Abstract

Various methodological issues in biostatistics and epidemiology which are relevant for the development of a clinical trial are discussed. A brief set of definitions

regarding clinical trials and methods for the assignment of treatments is presented. In addition, methods to reduce the possibility of bias that may be introduced into a clinical trial are summarized. The different elements that must be included in the informed consent form are defined. General considerations for data analysis and for sample size required to obtain an adequate statistical power are illustrated. Finally, critical questions that can be used for the review of the literature on clinical trials are suggested.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Edmundo Kraiselburd del Departamento de Microbiología y Zoología Médica, a la Dra. Esther Torres del Departamento de Medicina y al Dr. Arturo Morales del Departamento de Bioestadística y Epidemiología, por sus comentarios y sugerencias al artículo.

Referencias

1. Gehan EA, Lemak NA. Statistics in medical research: developments in clinical trials. New York: Plenum Medical Book Company, 1994.
2. Meinert CL. Clinical trials: design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press, 1986.
3. Friedman L, Furberg C, DeMets D. Fundamentals of clinical trials, 2nd edition. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1985.
4. Moreno L, Cano F, García H. Epidemiología clínica. Mexico: McGraw-Hill, 2^{da} edición, 1988.
5. Senn S. Cross-over trials in clinical research. New York: John Wiley & Sons, 1993.
6. Altman D. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall, 1991.
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials, 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
8. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
9. Organización Panamericana de la Salud. Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Washington, DC: OPS, 1996.
10. Coughlin SS, Beauchamp TL. Ethics and epidemiology. New York: Oxford University Press, 1996.
11. Kleinbaum D. Logistic regression: a self-learning text. New York: Springer-Verlag, 1994.
12. Collett D. Modelling binary data. London: Chapman and Hall, 1991.
13. Collett D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman and Hall, 1994.
14. Kleinbaum D. Survival analysis: a self-learning text. New York: Springer-Verlag, 1996.
15. SAS Institute Inc. SAS/STAT[®] software: changes and enhancements through release 6.12. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1997, 1167 pp.
16. SPSS Inc. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences): Advanced statistics. Chicago: SPSS, Inc, 1994.
17. Francis B, Green M, Payne C. The GLIM System, Release 4 Manual. New York: Oxford University Press, 1993.
18. Spector P. An introduction to S and S-PLUS, 1st edition. California: Wadsworth Inc., 1995, 286 pp.
19. Elashoff JD. nQuery Advisor[®] Version 2.0 User's Guide. Los Angeles: Dixon Associates, 1997.