

La selección de la variable principal y su relación con el tamaño de la muestra en los ensayos clínicos de biomateriales

DRA. MAYRA PÉREZ ALVAREZ¹, DRA. ROSA MAYELÍN GUERRA BRETaña²

¹Clínica Estomatológica Docente de Bauta, Provincia Habana

²Departamento Aseguramiento de la Calidad Centro de Biomateriales, Univ. Habana

Resumen

La eficacia y la seguridad en la utilización de un biomaterial se demuestran, finalmente, en ensayos clínicos controlados, ya que la utilización de un grupo control es la única forma de evaluar realmente el efecto del nuevo tratamiento respecto a la regresión espontánea o en relación con un tratamiento ya establecido.

El cálculo del número de sujetos necesario dependerá de la variable principal escogida para evaluar el tratamiento, debido a que su selección incide directamente en la eficacia y el beneficio d esperado con el nuevo tratamiento. El tamaño de la muestra depende, además, del riesgo de concluir una diferencia que no existe (a) y del riesgo de no poner en evidencia un beneficio al menos igual d aunque él exista (b).

La inclusión de una cantidad excesiva de pacientes en un ensayo trae un alargamiento innecesario del periodo de inclusión, gasto excesivo de materiales y puede involucrar hasta problemas éticos. Por el contrario, una cantidad insuficiente puede traer como resultado la imposibilidad de demostrar científicamente la hipótesis planteada.

En este trabajo se observa como, la selección adecuada de la variable principal permite demostrar estadísticamente la superioridad del adhesivo tisular TISUACRYL, respecto a la sutura en dos ensayos clínicos en Cirugía Bucal, con la inclusión del mínimo número de pacientes.

Summary

Efficacy and safety of a biomaterial are finally demonstrated in controlled clinical trials by comparison with a control group as the only way for the evaluation of the actual effect of the new treatment in regard to the spontaneous regression or in relation with an already established treatment.

Determination of the necessary number of subjects will depend on the main variable selected for evaluation of the new treatment, because its selection directly impinge on the expected efficacy and benefit (d) of the new treatment. The sample size depends also on the risk to conclude a difference that does not exist (a) and the risk (b) of not observing an actual benefit at least equal to d .

The inclusion of an excessive number of patients in a clinical trial makes the trial unnecessarily long in time, and produces waste of materials and ethical problems. On the contrary, an insufficient quantity may render impossible the scientific demonstration of the hypothesis.

In this work is observed how the adequate selection of the main variable allows to statistically demonstrate a superior behaviour of tissue adhesive TISUACRYL, compared with suturing in two clinical trials in Oral Surgery, with the inclusion of a minimal number of patients.

Keywords: biomaterials, tissue adhesive, clinical trial, sample size

Correspondencia:

Dra. R. M. Guerra Bretaña

Depto. Aseguramiento de la Calidad Centro de Biomateriales, Univ. de la Habana, Cuba

Fax: 537-335863

e-mail: mayelin@biomat.uh.cu

Introducción

Se le denomina ensayo clínico a cualquier estudio sistemático realizado en humanos para evaluar el comportamiento de un producto médico, bajo las condiciones establecidas para su uso. En el caso de los biomateriales, se definen tres fases para la realización de los ensayos clínicos, ellas son ¹:

Fase I: Con pocos sujetos se estudian los efectos adversos que pueden aparecer con un determinado tratamiento y se tienen indicios sobre la eficacia del mismo. Esta fase da información sobre la adecuación del diseño y los procedimientos del ensayo.

Fase II: Se realiza un ensayo controlado para evaluar la eficacia del nuevo tratamiento, comparando con un tratamiento de eficacia conocida (tratamiento control) en las condiciones especificadas de uso. El tamaño de la muestra es el necesario para obtener resultados consistentes estadísticamente.

Fase III: Estudio del efecto a largo plazo sobre la población. Permite evaluar la efectividad y la seguridad en las condiciones habituales de uso. El tamaño de la muestra es necesariamente grande.

Los ensayos clínicos controlados (**ECC**) se basan en una serie de principios^{2,3}. El primero de ellos es la **necesidad de comparación** con un tratamiento estándar. La utilización de un grupo control es la única forma de evaluar realmente el efecto del nuevo tratamiento respecto a la regresión espontánea o en relación con un tratamiento ya establecido. Sin embargo, aparte del efecto real del nuevo tratamiento, existen otros factores que pueden influir en las diferencias observadas entre el grupo experimental y el control. Estos son:

- Variación del muestreo o probabilidad;
- Diferencias inherentes al grupo experimental y el control;
- Diferencias en el manejo y evaluación de los grupos en el curso de la investigación.

El primer factor se elimina con un tratamiento estadístico adecuado, es decir, realizando un test de significación estadística. Para eliminar las otras causas de sesgo es necesario diseñar adecuadamente el ensayo clínico.

Un ECC ideal desde el punto de vista científico, es aquel en que dos o más series bajo investigación simultánea son lo más parecidas posible en todos los aspectos, excepto que en una serie los pacientes reciben el nuevo tratamiento y en la otra el tratamiento control de eficacia conocida. Esto indica que

la igualdad de condiciones debe mantenerse durante todo el curso de la investigación.

Un aspecto fundamental en la selección de los sujetos a incluir en un ECC es la **cláusula de ambivalencia**. Es decir, los enfermos deben poder recibir indistintamente uno u otro tratamiento.

El segundo principio de los ensayos clínicos es la **necesidad de la asignación aleatoria**. La selección del tratamiento para cada paciente de forma aleatoria es la única manera de garantizar que el grupo experimental y el control sean semejantes al comienzo de la investigación, es decir, que ambos grupos estén constituidos por enfermos comparables en cuanto a todas las características conocidas o desconocidas diferentes al tratamiento.

Por otra parte, es necesario velar porque los tratamientos (cuando sea posible) y la evaluación sean hechos de forma idéntica en los dos grupos para mantener su comparabilidad a lo largo del ensayo. Este es el tercer principio, que se conoce como **necesidad de enmascaramiento** Para eso se concibe el ensayo a ciegas. Si sólo el enfermo ignora en que grupo de ensayo se encuentra, se dice que es un ensayo a **simple ciegas**. Si también el médico desconoce la naturaleza del material empleado, se dice que el ensayo se realiza a **doble ciegas**. Para darle mayor objetividad al resultado, el procesamiento estadístico de los resultados puede ser realizado por un especialista que desconozca a que tratamiento corresponden, entonces se le llama a **triple ciegas**.

En el caso de los ECC con biomateriales, no es frecuente el uso de placebos. Por otra parte, en muchos casos es imposible la realización de estudios a dobles ciegas o aún a simple ciegas ya que los materiales, por lo general, son fácilmente diferenciables. Es por ello que, el énfasis fundamental se hace en evaluar los tratamientos a partir de variables lo más objetivas posibles. En algunos ensayos se trata que la evaluación sea realizada por un personal diferente al que realizó el tratamiento, que desconozca qué material fue empleado en cada caso (**evaluación a ciegas**).

El Centro de Biomateriales de la Universidad de la Habana ha promovido hasta el momento la ejecución de más de 20 ensayos clínicos de biomateriales, la mayor parte de ellos controlados, con vistas a evaluar la eficacia de los productos que el Centro desarrolla en comparación con materiales ya conocidos en el mercado. Específicamente, para el adhesivo tisular TISUACRYL se han realizado varios ensayos clínicos controlados en diferentes especialidades médicas y estomatológicas.

El objetivo de este trabajo es demostrar, cómo el cálculo adecuado del tamaño de la muestra ha permitido obtener resultados estadísticamente confiables en dos ensayos clínicos del adhesivo tisular TISUACRYL en Cirugía Bucal, con la inclusión de la menor cantidad posible de sujetos.

Materiales y métodos

El análisis de los resultados de un ensayo está basado en la variable principal seleccionada para la evaluación del tratamiento, de la cual dependerá el cálculo del número de sujetos necesario. Cuando lo que se pretende es demostrar la superioridad del tratamiento experimental frente al control, el tamaño de la muestra debe permitir la inferencia estadística de la diferencia entre dos proporciones. Lo más generalizado es utilizar el mismo número de pacientes en cada grupo.

El tamaño de la muestra depende de dos tipos de factores fundamentales: clínicos y estadísticos^{2,4}. Desde el punto de vista clínico, cuando se utilizan variables cualitativas, las eficacias, conocida e hipotética de los tratamientos, así como el beneficio mínimo clínicamente interesante con el nuevo tratamiento (δ) influyen grandemente en el cálculo del tamaño de la muestra. Si el resultado del tratamiento es cualitativo dicotómico, el beneficio será la diferencia entre los porcentajes de éxito con el nuevo tratamiento: π_E y con el tratamiento estándar: π_C .

El número de sujetos necesarios depende, además, de dos cantidades definidas por los estadísticos que son: el riesgo de concluir una diferencia que no existe y el riesgo de no poner en evidencia un beneficio al menos igual δ aunque él exista. El riesgo de concluir una diferencia que en realidad no existe se denota α y se denomina riesgo de primer tipo. El riesgo de no poner en evidencia un beneficio al menos igual a δ aunque en realidad exista, se denomina riesgo de segunda especie y se denota β . La cantidad $(1-\beta)$ se denomina potencia de la prueba estadística y es la probabilidad de poner en evidencia el beneficio δ si él existe.

Para el cálculo del tamaño de la muestra cuando los resultados del ensayo son cualitativos dicotómicos, se emplea la fórmula siguiente²:

$$n = \left[\frac{z_a \sqrt{2P(1-P)} - z_b \sqrt{P_E(1-P_E) + P_C(1-P_C)}}{d} \right]^2$$

π es la proporción de éxitos en la población para la hipótesis nula, es decir, para $\pi_E - \pi_C = 0$.

π_E , π_C son las proporciones de éxitos del trata-

miento experimental y del control, según la hipótesis alternativa que especifica una diferencia de δ entre ambas.

Z_α y Z_β son las razones críticas para las hipótesis nula y alternativa, respectivamente.

Resultados y discusión

Durante el primer semestre del año 1997, en la Clínica Estomatológica de Bauta se llevó a cabo el primer ensayo clínico, donde se evaluó la eficacia del adhesivo tisular TISUACRYL en Cirugía Bucal, utilizando como tratamiento control la sutura convencional.

En este ensayo, teniendo en cuenta la eficacia conocida del TISUACRYL, y de otros adhesivos tisulares, en el selle de heridas cutáneas⁵⁻⁹ y que la mucosa oral es una zona de fácil cicatrización, donde la sutura alcanza una eficacia cercana la 100%, se escogió como variable principal aquella que pudiera demostrar la superioridad de la utilización del adhesivo, al menos en uno de los aspectos del tratamiento. Se planteó entonces como hipótesis la siguiente: El adhesivo tisular TISUACRYL alcanza un **efecto hemostático inmediato** del 95 % en el cierre de las heridas en el complejo bucal.

Asumiendo una eficacia teórica y del tratamiento control $\pi = \pi_C = 0.5$; una diferencia entre el tratamiento control y el experimental $\delta = 0.45$, y las probabilidades para los errores $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.1$, el cálculo dio 27 pacientes en cada grupo. Teniendo en cuenta los posibles perdidos de vista, se tomaron 30 pacientes en cada grupo.

Se incluyeron en el ensayo 60 pacientes con diagnóstico de lesiones bucales, cuyo tratamiento de elección fuera la cirugía y en las que la incisión y colgajo se correspondieran con el tipo Newman y que involucraran cuatro dientes o menos, colgajos gingivales de hasta seis dientes¹⁰.

Como variable secundaria se evaluó el **afrontamiento de los bordes**. Se realizaron dos evaluaciones: la primera entre los 5 y 30 minutos inmediatamente posteriores al tratamiento y la segunda entre los 7 y 9 días después de la intervención.

En cuanto al **efecto hemostático** las respuestas de los 30 pacientes tratados con TISUACRYL, tanto en la primera evaluación como en el post-operatorio, fueron evaluadas como SATISFACTORIO, lo que corrobora el poder hemostático del producto. Los 30 pacientes tratados con sutura, en la primera evaluación, presentaron ligera o moderada salida de sangre partiendo de los vasos sanguíneos de los bordes de la herida en la zona intervenida. En el

post-operatorio, todas las respuestas fueron clasificadas como satisfactorias, aunque es oportuno señalar que en el acto de retirada de sutura en el 100% de los casos sangran los sitios donde se encontraba el hilo, produciendo incomodidad y cierta sensación de dolor a los pacientes.

Las respuestas a la variable **afrontamiento de los bordes** demuestran una eficacia tanto del TISUACRYL, como de la sutura del 100 %. tanto en la primera evaluación como en el post-operatorio. No fueron encontrados efectos adversos ni en los pacientes ni en el personal médico o paramédico.

Se pudo observar que el uso del TISUACRYL era ventajoso respecto a la sutura, además, por otros aspectos:

Es fácil y rápido de aplicar, disminuyendo el tiempo necesario para el selle de la herida con respecto a la sutura;

El sellado es hermético y permite el cepillado de la zona posterior al acto quirúrgico, lo que conlleva a una mayor higiene bucal en el postoperatorio y la menor probabilidad de infecciones.

Posteriormente se efectuó un ensayo clínico, donde con sólo 50 pacientes, 25 en cada grupo, se determinó la superioridad del TISUARYL sobre el tratamiento con sutura recubierta con apósito quirúrgico, con respecto a la ausencia de placa dentobacteriana y la disminución del edema en el área intervenida. En el diseño del ensayo se vio que un beneficio esperado $\delta=0.5$, para $\pi=\pi_c=0.3$; $\alpha=0.05$ y $\beta=0.05$, permite obtener una diferencia estadísticamente significativa entre dos tratamientos con 21 pacientes en cada grupo. Los resultados finales de este ensayo demostraron que en el 100% de los pacientes tratados con TISUACRYL no se observó acúmulo de placa dentobacteriana y sólo un 4 % presentó ligero edema, mientras que en el tratamiento con sutura éstos siempre están presentes.

Es interesante señalar que, si en un ensayo clínico de este tipo se hubiese pretendido calcular el número de sujetos necesarios sobre la base de la variable de respuesta afrontamiento (ausencia de dehiscencia), el número de sujetos necesarios sería elevadísimo, teniendo en cuenta la alta eficacia de la sutura en este tipo de intervención. Tomando una eficacia del tratamiento control del 99 % y realizando un ensayo negativo, es decir teniendo como hipótesis la igualdad de los dos tratamientos, el tamaño de la muestra a incluir estaría en el orden de los miles de pacientes. Específicamente, para $\delta=0.02$, $\pi=\pi_c=0.99$; $\alpha=\beta=0.05$ el cálculo del número de pacientes arrojaría 905 pacientes en cada tratamiento, lo que suponiendo un 5 % de perdidos

de vista durante el ensayo, indicaría la necesidad de incluir un total de 1900 pacientes.

Un número excesivo de pacientes en un ensayo controlado, trae el alargamiento innecesario del mismo o la necesidad de incluir un gran número de instituciones, lo que puede complicar el ensayo desde el punto de vista organizativo. Por otra parte, se encarecería la investigación y se requeriría un tiempo mayor para llegar a la fase de comercialización del producto, con las consiguientes pérdidas para los fabricantes y para los pacientes en el caso cuando el nuevo producto es económicamente más ventajoso. Además, desde el punto de vista ético, no es correcto someter a un gran número de pacientes a un tratamiento de calidad inferior si, con un menor número de pacientes, puede demostrarse la superioridad del nuevo tratamiento.

Conclusiones

La selección adecuada de la variable principal para el cálculo del tamaño de la muestra, permite demostrar estadísticamente la superioridad del adhesivo tisular TISUACRYL, respecto a la sutura en diferentes ensayos clínicos en Cirugía Bucal, con la inclusión del mínimo número de pacientes.

Bibliografía

1. **Stephen L.C.** A new era for clinical studies of medical devices. Medical Devices & Diagnostic Industry, 1994.
2. **Colton T.** Statistics in medicine. Little Brown, Boston, 1974.
3. **Laporte JR.** Principios básicos de investigación clínica. ZENECA Farma, Madrid, 1993.
4. **Lwanga SK, Lemeshow S.** Sample size determination in health studies. A practical Manual. WHO, Geneva, 1991.
5. **Pérez MC, Guerra RM y cols.** Eficacia del adhesivo tisular TISUACRYL en el selle de heridas cutáneas. Informe del Ensayo Clínico, Centro de Biomateriales, 1996.
6. **Quinn, J.V., Drzewiecki, A., Li, M.M., Stiell, I.G., Sutcliffe, T., Elmslie, T.J., Wood, W.E.** A Randomized, Controlled Trial Comparing a Tissue Adhesive with Suturing in the Repair of Pediatric Lacerations. Annals of Emergency Medicine, v. 22, p. 1130-1135, 1993.
7. **Quinn, J.V., Osmond, M.H., Yurack, J.A., Moir, P.J.** N-2-butylcyanoacrylate: Risk of Bacterial Contamination With an Appraisal of its antimicrobial effects. J. Emerg. Medicine, v. 1314, p. 581-585, 1995.
8. **Quinn, J.V., Wells, G., Sutcliffe, T., Jarmuske,**

- M., Maw, J., Stiell, I., Johns, P.** A Randomized, Trial Comparing Octylcyanoacrylate Tissue Adhesive and Sutures in the Management of Lacerations. *JAMA*, v. 277, p.1527-1530, 1997.
- 9. Amiel GE, Sukhotnik I, Kawar B, Siplovich L.** Use of N-butyl-2-cyanoacrylate in elective surgical incisions—longterm outcomes. *J Am Coll Surg* Jul;189(1):21-5, 1999
- 10. Pérez MC, Guerra RM, et al.** Use of n-butyl cyanoacrylate in oral surgery. *J Oral Rehabil*, accepted, 1999.
- 11. Pérez MC, Fernández MI, Alemán E, Márquez D, Guerra RM, Alba S, Rodríguez J, García D, García L, Rodríguez J.** Comportamiento del acumulo de placa dentobacteriana en cirugía oral empleando TISUACRYL o suturas. Memorias II Congreso Internacional de Biomateriales, Biomat'99. I Encuentro de la Sociedad Latinoamericana de Biomateriales y Órganos Artificiales. La Habana, 1 al 5 de Noviembre de 1999.