

Fibrotecoma ovárico asociado a infertilidad primaria. Reporte de un caso

Rosalva Báez-Castro,^{a,*} Fred Morgan-Ortiz,^b Francisco Garzón-López,^c Juan M. Soto-Pineda,^b Fred V. Morgan-Ruiz^d

^aEspecialidad de Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil de Culiacán. Sinaloa, México.

^bServicio de Endoscopia Ginecológica, Hospital Civil de Culiacán. Sinaloa, México.

^cHospital de la Mujer, SSA, Culiacán, Sinaloa, México.

^dFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Sinaloa, México.

Recibido 15 Junio 2011; aceptado 15 Agosto 2011

Se describe el caso de una paciente con infertilidad primaria asociada con la presencia de un fibrotecoma ovárico la cual fue programada para cirugía laparoscópica por la presencia ultrasonográfica y tomografía axial computada, asintomática y con marcadores tumorales para cáncer epitelial y germinal negativo.

Palabras clave: masas anexiales, fibrotecoma, laparoscopia, infertilidad.

We describe the case of the patient with primary infertility associated to the found of an ovarian fibrotecoma who was programated for a laparoscopic surgery for the findings of the ultrasonografic and computerized axial tomography scan, without symptoms and with negative tumoral markers for an epithelial and germinal cancer..

Key words: adnexal masses, fibrothecoma, laparoscopy, infertility.

1. Introducción

Los tecomas son tumores del cordón sexual-estromales relativamente frecuentes, únicos porque casi siempre se desarrollan en mujeres postmenopáusicas a mediados del séptimo decenio de edad y pocas veces en mujeres menores de 30 años. Estos tumores sólidos están entre los tumores del cordón sexual-estromales de mayor actividad hormonal y casi siempre producen exceso de estrógeno.^{1,2} Como resultado los signos y síntomas primarios son hemorragia vaginal anormal, tumoración pélvica o ambas. Muchas mujeres también presentar hiperplasia endometrial o adenocarcinoma concurrente. Tales tumores están formados por células estromales cargadas con lípidos, a veces luteinizadas. La mitad de estos tecomas luteinizados carece de actividad hormonal o producen andrógenos, con capacidad para producir masculinización.

Los tecomas son tumores sólidos parecidos a las células de la teca que rodean los folículos ováricos normales. Por su textura, en la ecocardiografía se ven

como masas sólidas en los anexos y pueden simular leiomiomas extrauterinos.

El compromiso ovárico bilateral y la diseminación fuera del ovario son raros. Por fortuna, los tecomas ováricos tienen rasgos clínicos benignos y la resección quirúrgica es curativa.³⁻⁵

2. Caso clínico

Paciente femenino de 29 años de edad que acudió a consulta para valoración inicial por infertilidad primaria de 11 años de evolución, dolor pélvico y amenorrea secundaria de 6 meses de evolución. Antecedentes Menarca a los 15 años con ciclos menstruales irregulares, dismenorrea, inicio de vida sexual activa a los 17 años con una pareja sexual, nuligesta, sin método de planificación familiar, sin antecedentes personales patológicos de importancia. Exploración física: peso 92 kg, talla 1.64 m, con distribución de vello de tipo androide en cara, axilas y pubis que amerita rasurada, al tacto vaginal se toca a través de fondo de saco la presencia de una masa mal definida móvil, de consistencia sólida, no dolorosa a la movilización; ultrasonido transvaginal reporta tumoración sólida en anexo derecho de 14 cm x 8 cm. Ausencia de líquido libre. Tomografía Axial Computarizada abdomino-

***Dra. Rosalva Báez Castro.** Residente de tercer año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil de Culiacán. **Correspondencia:** Eustaquio Buelna No. 91 Col. Gabriel Leyva, Culiacán, Sinaloa, México. CP: 80030, Tel-Fax: (667) 7137978. E-mail: rosschutama@hotmail.com

pélvica con contraste: En pelvis lesión quística de pared delgada bien delimitada, mide 12 cm x 6 cm en plano axial, dependiente de anexo derecho, no involucra grasa circundante, no líquido libre. Laboratorio: TSH: 0.55 ml U/L, alfa-feto-proteína: 5.25 ng/ml, DHL: 321 u/L, Antígeno Ca 125: 32.15 U/ml, Antígeno Carcino-embriionario: 1.4 mcg/L, PRL: 17.03 ng; FSH: 5.01 mUI/ml; P. Tiroideo: TSHs: 0.60 mUI/ml.; T4L:1,41 ng; CORTISOL 8 AM 17.2 mcg (4.2 A 38.4), Testosterona Libre: 2.01 pg (0.29 a 3.18) DEAH-S: 3.1nmol/L (1.87 a 10.6), Androstendiona: 4.0 ng/ml (0.57-2.63 ng/ml), química sanguínea, biometría hemática las cuales se reportan normales.

Se realizó laparoscopia diagnóstica encontrándose como hallazgo tumoración de ovario derecho de 10 cm de diámetro, sólida de superficie lisa, sin líquido libre, así como quiste paratubárico derecho, anexo izquierdo y útero de aspecto normal. Reporte histopatológico: Espécimen de forma irregular que mide 8 x 8 x 4 cm y peso de 240 grs, de color blanco aperlado brillante, superficie lisa, de consistencia blanda, al corte delimitado totalmente por superficie homogéneo de espesor promedio a 0.1 cm y el contenido es homogéneo, claro con puntos violáceos dispersos. Los cortes microscópicos muestran estroma fibroso con diferentes grados de celularidad, folículos primordiales, células fusiformes alargadas con núcleos desplazados y células redondas de citoplasma claro vacuolado. La relación estroma fibroso y células tecales es un 50% - 50%. Estableciéndose un diagnóstico histopatológico de fibrotecoma con cambios mixoides acentuados.

3. Discusión

En los Estados Unidos aproximadamente 300,000 mujeres son hospitalizadas cada año por diagnóstico de una masa anexial.¹ Por muchos el manejo quirúrgico tradicional de las masas anexiales ha sido la laparotomía exploradora. En las últimas dos décadas, con los avances en las técnicas laparoscópicas se ha dado un incremento en la utilización de la laparoscopia en cirugía ginecológica. La principal preocupación con el abordaje laparoscópico para el manejo de la masa anexial es el riesgo de estar tratando un cáncer de ovario. Con los métodos de diagnóstico más recientes como la utilización del antígeno CA-125, el ultrasonido transvaginal incluyendo el ultrasonido Doppler y las biopsias intra-operatorias

por congelación, el tratamiento laparoscópico de las masas anexiales se considera segura, ofreciendo a las pacientes una disminución en el riesgo de morbilidad, mortalidad y costos sin afectar la atención de la minoría de pacientes con masas anexiales malignas.

Al analizar el tipo y la frecuencia de masas anexiales por edad encontramos que por ejemplo en los recién nacidos predominan los quistes funcionales por la presencia de hormonas maternas las cuales presentan regresión en el primer mes de vida extrauterina.

En paciente premenarquicas y posmenopáusicas los hallazgos de una masa anexial es considerada anormal y requiere exploración quirúrgica inmediata.

Los tumores de ovario más frecuentes en pacientes premenarquicas y adolescentes son los Tumores de células germinales como: Teratoma quístico benigno (los más frecuentes), disgerminomas y otros tumores de células germinales que deben de ser descartados a la exploración quirúrgica.

En el periodo de edad reproductivo el diagnóstico diferencial es variado y pueden ocurrir tanto tumores benignos como malignos. Entre las masas anexiales benignas se pueden encontrar: Quistes foliculares, quistes del cuerpo lúteo, endometriomas, enfermedad poliquística del ovario, abscesos tubo-ováricos e hidrosalpinx, aunque se debe de descartar la posibilidad de un embarazo ectópico en pacientes con vida sexual activa así como también la posibilidad de mioma, el cual está presente en la tercera parte de las pacientes.¹ En un estudio de 427 pacientes sometidas a laparoscopia por una masa anexial el diagnóstico laparoscópico mas frecuente fue el quiste simple, siguiéndole en frecuencia el quiste dermoide (teratoma quístico maduro).²

Los estudios de laboratorios más útiles en la evaluación de una masa anexial son: Sub-Unidad Beta de Gonadotropina Coriónica (Beta-hGC), Biometría Hemática completa con diferencial, CA-125, Deshidrogenas Láctica (DHL), Antígeno Carcino-embriionario (ACE), Alfa-feto-proteína (AFP), Enolasa Neuronas Especifica (ENE).³⁻⁵

La Gonadotropina coriónica es útil para descartar un embarazo ectópico y la BHC para diagnóstico diferencial de enfermedades infecciosas como un piosalpinx o absceso tubo-ovárico. En pacientes premenarquicas o adolescentes cuando existe una alta posibilidad de tumores de células germinales está indicado realizar la determinación de DHL, Beta-hGC, y

la AFP.⁶⁻⁸

Ningún marcador ha mostrado ser suficientemente sensible o específico para contribuir al diagnóstico de cáncer epitelial de ovario. El CA-125 es un excepción el cual se ha estudiado extensamente, cuyos punto de corte se ha establecido a ser de 35UI/ml, aunque estos niveles o mayores pueden ser encontrados en el 1% de la población normal.

El CA-125 es un determinante antigénico de condiciones benignas y malignas. Dentro de las condiciones benignas que causan su elevación están los miomas, adenomiosis, tumores de ovario, enfermedad hepática, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, peritonitis no maligna y derrames pleurales. Además un CA-125 elevado puede ser encontrado en otras condiciones malignas como Ca de páncreas, Colón, Pulmón y Mama.

El CA-125 se encuentra elevado en el 80% de todas las pacientes con Ca Seroso del Ovario pero en únicamente en el 50% de las pacientes con Estadio I de la enfermedad.⁹

Su utilidad es mayor en pacientes postmenopáusicas con una masa anexial sospechosa diagnosticada por ultrasonido, en las cuales un nivel mayor de 65 UI/ml tiene un valor predictivo positivo del 97%.¹⁰ Otra utilidad es en el seguimiento de pacientes tratadas por Ca de Ovario para evaluar respuesta a tratamiento.^{11,12}

Una de las principales ventajas del manejo laparoscópico de las masas anexiales es evitar la laparotomía y el sobre-tratamiento, además de los beneficios ya conocidos de la laparoscopia como menor estancia hospitalaria, recuperación mas rápida, disminución del dolor postoperatorio, menor formación de adherencias y menor costos para la paciente y el hospital.¹³⁻¹⁷ Ya que la mayoría de las masas anexiales son benignas, con una frecuencia de malignidad en premenopáusicas del 7-13% y del 8-45% en postmenopáusicas.¹⁸ La incidencia de cáncer de ovario no sospechado al momento de la laparoscopia es del 0.04%.¹⁹

Un diagnóstico de certeza al momento de la cirugía es la clave para el manejo exitosos de las masas anexiales en mujeres en edad reproductiva. Los indicadores más confiables de malignidad son la combinación de la exploración laparoscópica y las biopsias transoperatorias,²⁰ aunque se ha reportado una discrepancia del 3% entre las biopsias transoperatorias por congelación con el diagnóstico histopatológico fi-

nal. Por la tanto, aunque la laparoscopia es segura y confiable para el diagnóstico y tratamiento de masas anexiales, siempre hay que tener en mente los principios de la cirugía oncológica.

Ante una paciente con alteraciones de hiperandrogenismo, alteraciones menstruales, infertilidad primaria y una masa anexial hay que pensar en la posibilidad de la presencia de un fibrotecoma ovárico.

4. Figuras

Fig. 1. Espécimen de forma irregular de 8cm x 8cm x 4 cm. Peso 240 gramos.

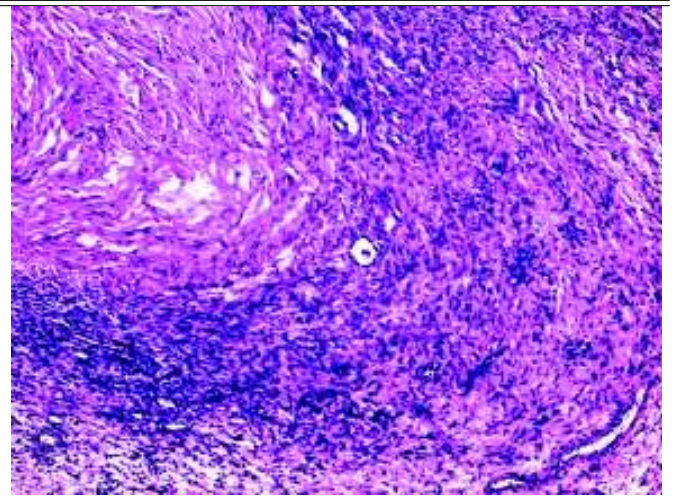


Fig.2. Estroma fibroso, con folículos primordiales (flecha blanca)

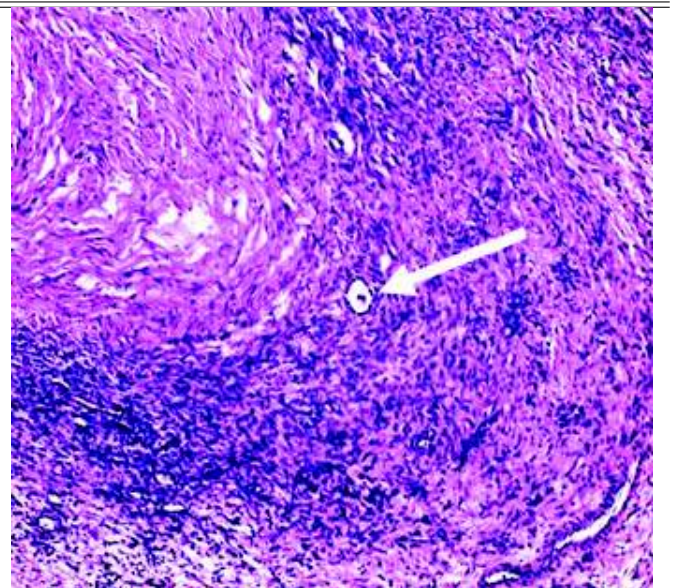
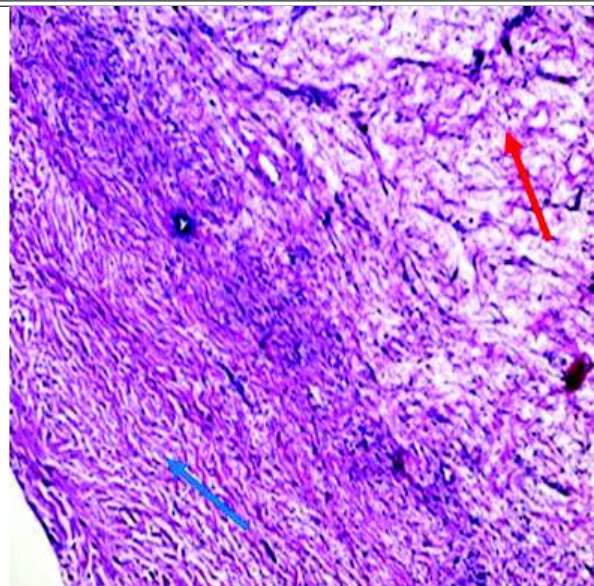


Fig. 3. Células fusiformes alargadas con núcleos desplazados (flecha azul) y células redondas de citoplasma claro vacuolado (flecha roja)



Referencias

1. Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol. Oncol.* 1994; 55: S42-46.
2. Mettler L, Schollmyer T, Doshi P, Lehmann-Willenbrock E, Hohn A, Moharram AE. Laparoscopic management of cystic adnexal masses. *Gynaecological Endoscopy* 2002; 11: 261-265.
3. Koonings PP, K Campbell K, Mishell DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet. Gynecol* 1989. 74: 921-926.
4. DiSaia, PJ, Creasman WT.. *Clinical Gynecologic Oncology* 1997. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, MO.
5. Kurjak A, Zalud I, Z Afirevic.. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991. 10: 295-297.
6. Mettler L. The cystic adnexal mass: patient selection, surgical techniques and long-term follow-up. *Current Opinion Obstet Gynecol* 2001;13:389-397.)
7. Sassone A, Timor-Tritch I, A Artner, et al.. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet. Gynecol* 1991. 78: 7-11.
8. Kauppila, A. and Santala, M. , New endocrine tumor markers of gynecologic malignancies, A review. *Act Obstet Gynecol. Scand* 1999;78 (10): 833-837.
9. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *Br Med J* 1993;306: 1030-1032.
10. Brooks SE. Preoperative evaluation of patients with suspicious ovarian cancer. *Gynecol Oncol*1994; 55: 80-90.
11. Meyer T, Rustin GSJ. Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1535-1538.
12. Morrow CP, Curtin JP 1998. Etiology and detection of gynecologic cancer. In *Synopsis of Gynecologic Oncology*. C.P. Morrow & J.P. Curtin, Eds.: 1-16. Churchill Livingstone. Philadelphia.
13. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, et al. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 654-658.
14. Mais V, Ajossa S, B Piras, et al. 1995. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cyst. A randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. *Obstet. Gynecol.* 86: 770-774.
15. Davison J, Park W, Penney L. Comparative study of operative laparoscopy vs laparotomy: analysis of the financial impact. *Reprod Med* 1993. 38: 357-360.
16. Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, et al.. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil. Steril* 1991; 55: 911-915.

17. Maruiri F, Azziz A. Laparoscopic surgery for ectopic pregnancies: technology assessment and public health implications. *Technol Steril* 1993;59: 487-498.
18. Parker WH, Berek JS. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol Clin N. Am* 1994; 21: 79-92.
19. Hulka JT, Parker WH, Surrey MW, et al. American Association of Gynecologists and Laparoscopists. Survey of management of ovarian masses in 1990. *J Reprod Med* 1992;37: 599-602.
20. Nezhat FR, Nezhat CH, Welander CE, Benigno B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 790-796.

Tamaño de muestra en grupos secuenciales

Felipe Peraza Garay,^{a,*}

^aCentro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

Recibido Mayo 2011; aceptado Julio 2011

El cálculo del tamaño de muestra es un paso crucial en la planeación de un ensayo clínico. Y si se considera que un objetivo primordial de un ensayo clínico es el de determinar si un tratamiento beneficia o perjudica al paciente, o bien si un nuevo tratamiento es mejor o peor que otro establecido, es importante estar en la posibilidad de detener el experimento en una etapa temprana, por ejemplo, estableciendo cortes o análisis intermedios. La metodología para implementarla es en general más compleja que la de un diseño clásico e indudablemente deberá utilizarse algún paquete estadístico avanzado. En este artículo, se presenta breve una introducción a los métodos secuenciales para el caso de la comparación de dos medias. Se enfatiza en el uso del software estadístico R.

Palabras clave: tamaño de muestra, métodos secuenciales, R.

The sample size calculation is a crucial step in planning a clinical trial. And considering that a primary aim of a clinical trial is to determine whether a treatment benefit or harm the patient, or if a new treatment is better or worse than another set, it is important to be able to stop the experiment an early stage, for example by establishing intermediate analysis. The general methodology for their application is more complex than that of a classic design and certainly requires an advanced statistical package. In this paper we present a brief introduction to sequential methods for comparing two means. It emphasizes the use of statistical software R.

Keywords: sample size, sequential methods, R package.

En un clásico diseño cerrado, la duración del ensayo clínico es tan larga como el tiempo que dure el coleccionar el total de los pacientes determinados por el tamaño de muestra fijo n , calculado al inicio del estudio. Pero usualmente, los pacientes no entran al estudio de una vez, estos se van incorporando de manera gradual y se aleatorizan en el momento justo de entrar al estudio. Y si se considera que un objetivo primordial de un ensayo clínico es el de determinar si un tratamiento aporta beneficios o perjudica al paciente, o bien si un nuevo tratamiento es mejor o peor que otro establecido. Es claro la ganancia que se obtendrá para el paciente que el experimento se termine en el momento que se obtenga evidencia estadística a favor o en contra. Evidencia estadística que permita detener el experimento, significa diferencia suficientemente amplia en magnitud entre los tratamientos y nivel de significancia correcto.

Pero evidencia estadística conlleva a realizar pruebas de hipótesis antes de completar el tamaño n y al

hacerlas de manera repetida se infla el error Tipo I a niveles no aceptables. Para corregir esto se han desarrollado numerosos métodos para ajustar los niveles de significancia para mantener los niveles iniciales.¹

Un tipo de métodos estadísticos que permiten este tipo de procedimientos se llaman *secuenciales* y se sugieren de cuatro a cinco análisis intermedios.²

En esta artículo de revisión analizaremos la comparación de dos tratamientos donde la variable respuesta es continua, tanto el método como la determinación del tamaño de muestra.

1. Método

Suponga dos tratamientos, A y B, y sean X_1, X_2, \dots, X_{n_1} e Y_1, Y_2, \dots, Y_{n_2} las respuestas numéricas continuas de dos muestras aleatorias de tamaño n_1 y n_2 de pacientes en el tratamiento A y B, respectivamente.

En un diseño cerrado, se determina el tamaño muestral de n_1 pacientes del tratamiento A y n_2 pacientes del tratamiento B, el experimento finaliza cuando se ingresan y se mide la respuesta de cada uno de los

*Dr. Felipe Peraza Garay. **Correspondencia:** Eustaquio Buena No. 91 Col. Gabriel Leyva, Culiacán, Sinaloa, México. CP: 80030, Tel-Fax: (667) 7137978. E-mail: fperaza@uas.uasnet.mx

$n_1 + n_2$ pacientes. Entonces, se realiza la comparación estadística de los tratamientos.

En el caso en que la distribución normal es la adecuada y las varianzas de la respuesta es conocida, un estadístico Z para probar la hipótesis

$$H_0 : \mu_A = \mu_B,$$

de no diferencia entre los tratamientos es:

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}.$$

Para una prueba biliateral, se rechaza H_0 si $|z| > b$. Es decir, si el valor calculado de Z cae fuera de la región de aceptación $RA = (-b, b)$.

El valor crítico b se determina de manera tal que la prueba tenga un nivel de significancia α , especificado de antemano; en este caso $b = z_{\alpha/2}$ el cuantil $1 - \alpha/2$ de la distribución normal estándar.

En un diseño secuencial, se decide el número K de análisis intermedios y se determina el tamaño de muestra. En cada análisis se realiza una prueba de hipótesis, y se toma la decisión de continuar o detener el experimento. Consecuentemente se requieren K estadísticos de prueba:

Y se requieren K criterios de rechazo o regiones de aceptación $RA_k = (-b_k, b_k)$; esto es, en el análisis k -ésimo se rechazará $H_0 : \mu_A = \mu_B$ si $|z_k| > b_k$. El rechazo de H_0 conducirá a detener el experimento, en otro caso continuará hasta el próximo análisis intermedio.

Los valores críticos b_k se eligen de manera tal que el nivel de significancia de la prueba se mantenga fijo en α independientemente del número de análisis intermedios evaluados.

Un método para determinar los b_k , es utilizar una función de gasto alfa (*alpha spending function*) definida por DeMets, (1983).³ Se denotan por $\alpha(\tau)$. Estas funciones satisfacen: $\alpha(0) = 0$ y $\alpha(1) = \alpha$ y

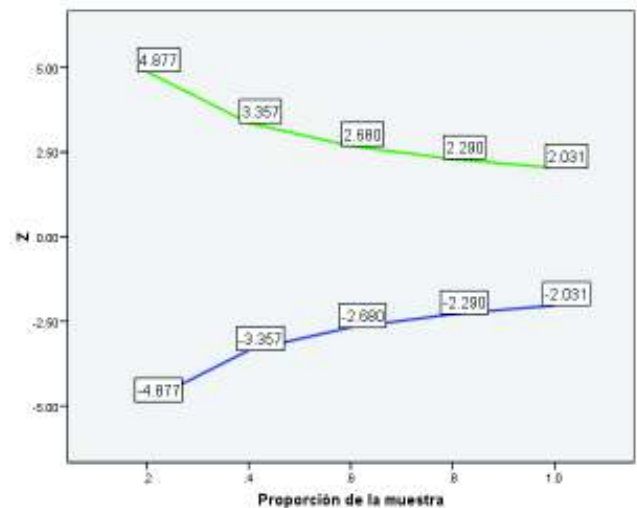
$$\Pr(|z_1| > b_1 \text{ o } |z_2| > b_2 \text{ o } \dots \text{ o } |z_k| > b_k) = \alpha(\tau).$$

La función de gasto alfa mas popular es la de O'Brien-Fleming.⁴

$$\alpha(\tau) = 2 - 2\Phi\left(\frac{z_{\alpha/2}}{\sqrt{\tau}}\right)$$

donde τ representa la proporción de la muestra que se ha colectado, digamos $\tau = \frac{k}{K}$ o la proporción de tiempo transcurrido con respecto al tiempo máximo del experimento, y $\Phi(\cdot)$ la función de distribución normal acumulada. Un ejemplo de los valores críticos b_k , con $\alpha = .05$, y $K = 5$ análisis intermedios calculado con esta función se observa en la Figura 1.

Fig. 1. Valores críticos calculados con la función de gasto de O'Brien-Fleming



Existen otras funciones para calcular los b_k como la función de gasto Pocock:

$$\alpha(\tau) = \alpha \ln(1 + (e - 1)\tau)$$

La función de gasto de O'Brien-Fleming es la más utilizada en ensayos clínicos, es conservadora en etapas tempranas del ensayo, al requerir una gran diferencia entre las medias para ser rechazada la hipótesis H_0 .

Utilizando la notación de Jennison and Turnbull,⁵ la prueba de O'Brien-Fleming se plantea de la siguiente manera: para el análisis intermedio k , se rechaza,

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2, \text{ si } |Z_k| \geq C_B(K, \alpha) \sqrt{\frac{K}{k}}$$

donde

$$Z_k = \frac{\bar{X}_k - \bar{Y}_k}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_{1,k}} + \frac{\sigma_2^2}{n_{2,k}}}}, \quad k = 1, 2, \dots, K$$

es una variable aleatoria con distribución normal estándar, K es el tamaño de muestra máximo, $\tau = \frac{k}{K}$

es la proporción de la muestra, la constante $C_B(K, \alpha)$ depende del tamaño de muestra máximo K y del nivel de significancia α . Las varianzas σ_1^2, σ_2^2 usualmente son desconocidas y se reemplazan por sus estimadores con los datos acumulados.² No existen fórmulas cerradas para calcular $C_B(K, \alpha)$ pero se puede consultar las tablas en varios libros.^{1,2,4,5}

Existe software comercial, por ejemplo SAS o S-Plus con módulos que cubren todos los aspectos de los diseños secuenciales, y otros que lo hacen de manera parcial como NCSS. Otra opción es utilizar "R" (<http://www.r-project.org/>), el cual es un software de uso libre, con numerosos procedimientos (paquetes) libres de bajar en internet para realizar análisis estadísticos. Consultar Mazumdar M and Bang H (2008) para una amplia referencia de software sobre este tema.¹

En este trabajo se utilizó "R", y el paquete "ldbounds" descargado de la página <http://cran.r-project.org/web/packages/ldbounds/index.htm> y desarrollado por T. Charles Casper y Oscar A. Perez, del cual se ejecutaron la función "bounds" y "drift", como se describe en el manual.⁶

Usando *ldbounds*

Mostraremos una aplicación de *ldbounds* a manera de ejemplo. Defina una sucesión de números que indiquen los momentos en que se realizará cada análisis intermedio, en proporciones de la unidad. Por ejemplo, si planea 5 análisis intermedios en cada 20% del tamaño de la muestra, la selección deberá ser: 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1. No es necesario que sean de la misma longitud, por ejemplo: 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1 es una elección válida. Ahora elija un nivel de significancia alfa, por ejemplo $\alpha = 0.05$. Sustituya en los primeros dos renglones del siguiente código, y ejecute dentro de R:

```
time<-{0.2,0.4,0.6,0.8,1}
alfa<-.05
bk<-bounds(time, iuse = c(1, 1), alpha = c(alfa/2,
alfa/2))
summary(bk)
```

La salida se muestra en el Cuadro 1; las primeras dos columnas muestran el número de análisis intermedios y la proporción de la muestra y la columna 3 y 4 los valores críticos $-b_k$ y b_k .

Cuadro 1. Salida de *ldbounds*

Time	Lower	Upper	Exit pr.	Diff. pr.
1 0.2	-4.8769	4.8769	1.0777e-06	1.0777e-06
2 0.4	-3.3569	3.3569	7.8830e-04	7.8723e-04
3 0.6	-2.6803	2.6803	7.6161e-03	6.8278e-03
4 0.8	-2.2898	2.2898	2.4424e-02	1.6807e-02
5 1.0	-2.0310	2.0310	5.0000e-02	2.5576e-02

En el Cuadro 2 y 3, se muestran los valores críticos para niveles de significancia $a = .05$ y diferente número de análisis intermedios.

2. Tamaño de muestra

Para calcular el tamaño de la muestra, además del nivel de significancia α y el número de análisis intermedios K , se debe considerar la diferencia mínima δ , y la potencia $1 - \beta$.

Siguiendo el método descrito en Jennison and Turnbull (2000) y en Julius (2010) primero se calcula el tamaño de muestra utilizando la fórmula para un diseño fijo,

$$n_{fijo} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\delta^2}$$

y luego se multiplica por una constante $R_B(K, \alpha, \beta)$, tabulada; para obtener el tamaño de muestra para este diseño:

$$n = n_{fijo} R_B(K, \alpha, \beta).$$

Finalmente, el resultado de dividir n/K , proporciona el tamaño de muestra en cada uno de los análisis intermedios.

Usando *ldbounds*

Continuando con la aplicación en R, usaremos la función "drift" de *ldbounds*, drift estima el parámetro θ , la deriva del proceso estocástico (movimiento Browniano) asociado al método. La deriva está relacionada a Z_k mediante:

$$\theta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

En el Cuadro 2 y 3, se muestran las derivas para $a = .05, 1 - \beta = .8, .9$ y diferente número de análisis intermedios, y se calcularon ejecutando:

```
time<- seq(1/5, 1, length = 5)
```



```

obf.bd<-bounds(time, iuse = c(1, 1), alpha =
c(0.025, 0.025))
drift.dr<-drift(obf.bd$lower.bounds,
obf.bd$upper.bounds, time,pow = 0.8)
summary(drift.dr)

```

Para determinar el tamaño de muestra elija el nivel de significancia α , la potencia $1-\beta$, la mínima diferencia clínica δ , y el número de total de análisis intermedios K que aquí supondremos igualmente espaciados. En el Cuadro 2 o 3, seleccione la deriva θ . Entonces, el tamaño de muestra máximo por grupo con esa selección de parámetros, está dado por:

$$n = \theta^2 \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\delta^2}.$$

Entonces, n/K , es el tamaño de muestra en cada análisis intermedio.

Para grupos desbalanceados, con tamaño muestra n_1 para el Grupo 1 y $n_2 = rn_1$, para el Grupo 2, use:

$$n_1 = \theta^2 \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/r)}{\delta^2} \text{ y } n_2 = rn_1.$$

Es importante aclarar que no se requiere que los análisis sean igualmente espaciados.

Una aplicación. Se quiere determinar el tamaño de muestra para comparar de manera bilateral un tratamiento A y un tratamiento B. Se asume una desviación estándar $\sigma = 8.1$, diferencia $\delta = 5$ y potencia de 0.8. Se planean $K = 3$ análisis intermedios.

Procedimiento:

En el Cuadro 3, en $K = 3$, seleccione la deriva $\theta = 2.8195$. Sustituya los valores para determinar el tamaño máximo:

$$n_{\max} = \theta^2 \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\delta^2} = 2.8195^2 \frac{8.1^2 + 8.1^2}{5^2} = 41.726.$$

Así, el número máximo de pacientes es de 42 por grupo.

Como requiere tres análisis intermedios, el tamaño de muestra para el primer análisis es de:

$$n = n_{\max}/K = 42/3 = 14$$

pacientes por grupo.

Una vez completado los $n_1 = n_2 = 14$ pacientes, calcule, la media para cada grupo, \bar{X}, \bar{Y} , y sustituya:

$$Z_1 = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}.$$

En el Cuadro 3, en $K = 3$, seleccione el valor crítico $b_1 = 3.7103$; si el valor calculado de Z_1 es mayor que b_1 o menor que $-b_1$ rechaze H_0 y detenga el experimento.

Si no rechazó H_0 , continúe el ensayo hasta que colecte $n_1 = n_2 = 28$, calcule la media para cada grupo, \bar{X}, \bar{Y} , y sustituya:

$$Z_2 = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}.$$

Nuevamente en el Cuadro 3, en $K = 3$, seleccione el valor crítico $b_1 = 2.5114$; si el valor calculado de Z_1 es mayor que b_1 o menor que $-b_1$ rechaze H_0 y detenga el experimento.

Si no rechaza H_0 , continúe el ensayo hasta que colecte el número máximo de pacientes $n_1 = n_2 = 42$, calcule, la media para cada grupo, \bar{X}, \bar{Y} , y sustituya:

$$Z_3 = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}.$$

Nuevamente en el Cuadro 3, en $K = 3$, seleccione el valor crítico $b_1 = 1.9930$; si el valor calculado de Z_1 es mayor que b_1 o menor que $-b_1$ rechaze H_0 , en otro caso, concluya que no existe diferencia significativa entre los tratamientos.

3. Conclusión

En este trabajo se muestra solo el caso de comparación de medias y varianzas conocidas, en el cual se pueden realizar las generalizaciones usuales en pruebas de hipótesis. Existen pruebas para muestras pequeñas utilizando la prueba t , para proporciones, análisis de sobrevivencia y otras. Se sugiere consultar las referencias.

La complejidad de los nuevos métodos estadísticos obliga a utilizar software en ocasiones poco amigable para el investigador, tanto el software comercial pero sobre todo el libre. Pero, este último, con el uso cada vez más amplio de la comunicación vía internet, permite aplicarlos antes que aparezca una versión comercial.

Cuadro 2. Valores críticos y deriva. $\alpha = .05, \beta = .9$

	k	Fracción	Inf	Sup	Deriva
K=2	1	0.5	-2.9626	2.9626	3.247271
	2	1.0	-1.9686	1.9686	
K=3	1	0.33	-3.7103	3.7103	3.260754
	2	0.66	-2.5114	2.5114	
	3	1.00	-1.9930	1.9930	
K=4	1	0.25	-4.3326	4.3326	3.271059
	2	0.50	-2.9631	2.9631	
	3	0.75	-2.3590	2.3590	
	4	1.00	-2.0141	2.0141	
K=5	1	0.2	-4.8769	4.8769	3.278782
	2	0.4	-3.3569	3.3569	
	3	0.6	-2.6803	2.6803	
	4	0.8	-2.2898	2.2898	
	5	1.0	-2.0310	2.0310	
K=6	1	0.16	-5.3666	5.3666	3.284674
	2	0.33	-3.7106	3.7106	
	3	0.50	-2.9697	2.9697	
	4	0.66	-2.5386	2.5386	
	5	0.83	-2.2522	2.2522	
	6	1.00	-2.0447	2.0447	

Referencias

1. Mazumdar M, Bang H. Sequential and Group Sequential Designs in Clinical Trials: Guidelines for Practitioners. Handbook of Statistics, Elsevier 2008: Vol. 27: pp 491-512.
2. Chow SC, Shao J, Wang H. . Sample Size Calculations in Clinical Research. Marcel Dekker. New York; 2003.
3. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983; Vol. 70, 659-663.
4. Julious SA. Sample sizes for clinical trials. Taylor and Francis Group; 2010.
5. Jennison C, Turnbull B. Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Chapman & Hall/CR; 2000.
6. Casper TC, Perez OA. An R Package for Group Sequential Boundaries Using Alpha Spending Functions. <http://cran.r-project.org/web/packages/lid-bounds/index.html>; 2006.

Cuadro 3. Valores críticos y deriva. $\alpha = .05, \beta = .8$

	k	Fracción	Inf	Sup	Deriva
K=2	1	0.5	-2.9626	2.9626	2.806940
	2	1.0	-1.9686	1.9686	
K=3	1	0.33	-3.7103	3.7103	2.8195
	2	0.66	-2.5114	2.5114	
	3	1.00	-1.9930	1.9930	
K=4	1	0.25	-4.3326	4.3326	2.829
	2	0.50	-2.9631	2.9631	
	3	0.75	-2.3590	2.3590	
	4	1.00	-2.0141	2.0141	
K=5	1	0.2	-4.8769	4.8769	2.836052
	2	0.4	-3.3569	3.3569	
	3	0.6	-2.6803	2.6803	
	4	0.8	-2.2898	2.2898	
	5	1.0	-2.0310	2.0310	
K=6	1	0.16	-5.3666	5.3666	2.841409
	2	0.33	-3.7106	3.7106	
	3	0.50	-2.9697	2.9697	
	4	0.66	-2.5386	2.5386	
	5	0.83	-2.2522	2.2522	
	6	1.00	-2.0447	2.0447	

Información e instrucciones para los autores

La Revista Médica de la UAS es editada por el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, y es el órgano oficial de la Universidad Autónoma de Sinaloa, que publica las siguientes secciones: Editorial, Trabajos originales e inéditos, Casos clínicos y Artículos de revisión de interés, previamente aprobados por su Comité Editorial. Sus espacios están abiertos a todos los miembros de la comunidad médica del país y del extranjero que tengan interés en dar a conocer los resultados de sus trabajos de investigación relacionados con el área de la salud, cumpliendo con las políticas editoriales establecidas por su comité editorial. Todo esto con el firme propósito de contribuir a la difusión de conocimiento relevante y actualizado en las diferentes áreas del quehacer médico que contribuyan a la mejora de la salud local, regional, nacional y mundial.

La Revista Médica de la UAS se publica trimestralmente y recibe manuscritos para ser revisados por el comité editorial que deben venir acompañados por una carta de cesión de derechos de autor. Los manuscritos aceptados no podrán ser publicados parcial o totalmente en otras revistas sin el consentimiento por escrito de la Revista Médica de la UAS.

Todos los trabajos enviados a la Revista Médica de la UAS, se ajustarán a los lineamientos editoriales establecidos por su comité, de no ser así la revista se reserva el derecho de ajustar el manuscrito a su estilo editorial y corregir los errores de ortografía y sintaxis.

Preparación del manuscrito

Este se deberá escribir en programa Microsoft Word con letra Arial No. 12 a doble espacio, con márgenes izquierdo y derecho de 2.5 cm. La extensión final del escrito médico no deberá exceder las 20 páginas las cuales se deben numerar en orden progresivo en el margen inferior derecho con cada sección iniciando en hoja por separado (Título, Resumen en español, Resumen en inglés, Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Referencias). Los cuadros y figuras deben ir en hojas separadas (una por hoja). El manuscrito debe ser enviado en un formato impreso con dos copias y en formato electrónico (CD o

memoria USB).

Editorial

Está a cargo de los editores de la revista y podrá ser escrito por ellos o bien por algún otro médico no relacionado con la revista, previa invitación por el comité editorial, donde se reflexione sobre tópicos de interés relacionados con la educación médica, problemas de salud de la población y/o avances en el campo de la ciencias médicas.

Artículos originales

Para su publicación los trabajos originales son seleccionados con base a su calidad, relevancia y aporte científico así como en su presentación. Los apartados que debe incluir un manuscrito original son:

I.- Hoja frontal

Los artículos originales deberán contener en la primera página:

1.- El título conciso e informativo del trabajo que exprese los objetivos de la investigación y de ser posible el diseño metodológico (máximo dos renglones sin abreviaturas). Deberá estar escrito en mayúscula la primera letra y el resto en minúsculas (Ejem: Embarazo en adolescentes y no adolescentes: Resultados obstétricos y perinatales.)

2.- Nombre y apellido(s) de cada autor.

3.- Grados y departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo.

4.- Nombre y dirección del autor a quien se solicitarán los reimpresos y se enviará la correspondencia.

5.- Cuando sea necesario mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación.

6.- Un título corto de no más de 45 caracteres (contando espacios y letras).

II.- Resumen en Español

Se presentará en un máximo de 250 palabras, y deberá estar estructurado de la siguiente manera: OBJETIVO (indicará el propósito de la investigación), MATERIAL Y MÉTODOS (se establecerá el diseño metodológico y los procedimientos básicos como selección de la muestra, los métodos analíticos y observacionales); RESULTADOS (Los principales hallazgos con datos concretos y en lo posible

su significancia estadística), CONCLUSIONES (lo más relevante y original que aporta el trabajo de investigación).

Palabras clave: Al final se anotarán 3 a 5 palabras clave que describan el trabajo, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del Medical Subject Headings del Index Medicus más reciente.

III.- Resumen en Inglés

Será escrito en un máximo de 250 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 5 palabras clave (key words). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

IV.- Introducción

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía, la cual se debe ir refiriendo con números arábigos de manera progresiva conforme se van citando en el artículo. Este apartado es el que le da sustento al trabajo de investigación que se presenta.

V.-Material y métodos

Se señalarán claramente las características de la población de estudio, las variables que se analizan y su definición operacional, los métodos empleados en el estudio con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente así como el cálculo del tamaño muestral cuando sea necesario. En caso de que se estén utilizando fármacos o sustancias químicas estas deberán referirse por su nombre genérico, con la posología y vía de administración. No se deberán anotar el nombre o iniciales de pacientes ni números de expediente del hospital. No se admiten abreviaturas solo la simbología permitida para medidas de longitud, altura, peso y volumen que deberán ser reportadas en unidades métricas (metros, kilogramos o litros) ó en sus múltiplos decimales; Por ejemplo: mmHg, kg, mg, μ g, ng, pg, dL, ml, cm, mm, Na, K, HDL, LDL, VLDL, cm³, mm³, UI,: La temperatura debe ser referida en grados centígrados

VI.- Resultados

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Se deben de redactar en una manera lógica y coherente de lo general a lo particular.

VII.- Discusión

Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Siempre se deberá referir la cita bibliográfica del artículo contra el cual se contrastan los hallazgos con el número correspondiente

VIII.- Referencias

Se presentarán de acuerdo con las indicaciones de la última Reunión de Vancouver (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas. Actualizada en Abril de 2010;www.icmje.org). Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, cuadros y pies de figura con los números correspondientes. Se citarán un máximo de 20 referencias en el caso de artículos originales y las que sean necesarias en el los artículos de revisión.

En el caso de los artículos publicados en revistas periódicas se deberán redactar de la forma siguiente:

- Primer Apellido completo e iniciales del segundo apellido en caso de autores latinos y el o los nombres del autor. En caso de ser 6 autores o menos se deberán mencionar todos.
- Título del trabajo.
- Revista en que se publicó el trabajo y el año de publicación seguido por punto y coma;
- Volumen de la revista seguida por dos puntos;
- primera y última página del artículo.

Morgan OF, López ZMA, Elorriaga GE, Soto PM, Lelevier RH. Histerectomía total laparoscópica: complicaciones y evolución clínica en una serie de 82 casos. Ginecol Obstet Mex 2008;76(9):520-5.

En caso de que sean más de 6 autores, se anotarán los primeros 6 y a continuación se pondrá la palabra et al.

Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbot J et al. The evaluate study: two parallel randomized trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the second comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. BMJ 2004;328(7432):129.

Las referencias a libros tendrán el siguiente formato:

- Apellido e inicial del nombre del o los autores seguido de un punto.
- Título del libro utilizando mayúscula solo para la primera letra

- Número de la edición si no es la primera
 - Ciudad en que la obra fue publicada, seguida de dos puntos (cuando se citan más de dos lugares de la editorial citar el primero y si se encuentra en inglés puede traducirse al español)
 - Nombre de la editorial seguida de coma(,)
 - Año de la publicación (de la última edición citada) seguida de dos puntos (Copyright) (no citar año de reimpressiones)
 - Número de volumen si hay más de uno seguido de dos puntos (ejemplo: Vol. 2:)
 - Número de la página citada
- Ringsven IJ, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd. Ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996:pp236.
- Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:
- Apellido del autor o los autores seguidos de iniciales y al final un punto.
 - Título del capítulo utilizando mayúscula solo para la primera letra
 - Indicar la palabra “In o En” seguida de dos puntos:
 - Apellido e inicial del o los editores del libro seguido de coma,
 - Indicar la abreviatura “ Ed ó Eds“ seguida de un punto.
 - Título del libro utilizando mayúscula solo para la primera letra de la palabra inicial, seguida de punto
 - Número de la edición si no es la primera
 - Ciudad en que la obra fue publicada, seguida de dos puntos
 - Número del volumen si es que hay más de uno, seguido de dos puntos
 - Año de la publicación, seguido de dos puntos
 - Primera y última página del capítulo citado separado por un guión
- Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.) McGraw-Hill Inc. 12a. Edición New York, 1994, pp 1066-1077.
- IX.- Cuadros y Figuras
- Los cuadros y figuras deberán citarse con números arábigos consecutivos conforme sean citados en el cuerpo del texto del artículo (Cuadro 1, Cuadro 2,...Cuadro n; Figura 1, Figura 2,...Figura n.) seguido a continuación del título que explique la información que se quiere dar a conocer. Al pie del cuadro se dará a conocer el significado de las abreviaturas que se hayan utilizado.
- Deben presentarse en el manuscrito después de las

referencias bibliográficas, redactadas a doble espacio. Los cuadros deberán ser auto explicativos y no redundantes (esto es no deben incluir información ya comentada de manera extensa dentro del texto). Deberá llevar un pie de figura.

Las figuras deberán ser enviadas en un estilo profesional con un tamaño de las letras, números y símbolos que permitan reducción sin pérdida de la nitidez. Deberán ser enviadas en formato JPEG.

Caso clínico

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo de 150 palabras) en formato libre (no estructurado). El cuerpo del caso clínico debe incluir introducción, presentación del caso, discusión, figuras y referencias (no más de 20). La extensión total del escrito de un caso clínico no deberá exceder las 10 cuartillas incluidos cuadros y figuras.

Artículo de revisión

Este deberá versar sobre un tema relevante y de actualidad que contribuya a la actualización del gremio médico. El autor deberá ser alguien con reconocimiento en su campo. Las secciones y subtítulos serán definidos por el autor. Al inicio del artículo se deberá incluir un resumen en español e inglés con una extensión no mayor de 150 palabras en formato libre no estructurado. La extensión máxima de esta sección no deberá ser mayor a 25 cuartillas. El número de citas bibliográficas deberá ser extenso, en un número no menor de 60 citas bibliográficas y redactadas como ya se comentó anteriormente. Los cuadros y figuras no deberán exceder el número de seis (6).

Los trabajos que no reúnan los requisitos anteriores no serán considerados para revisión editorial.

Correspondencia

Los trabajos se deberán enviar a la siguiente dirección: Eustaquio Buelna No. 91, Colonia Gabriel Leyva, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel-fax: (667)713-79-78. Con atención al Dr. Fred Morgan Ortiz y/o Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay o a los correos electrónicos: fmorganortiz@hotmail.com, constan@uas.uasnet.mx, fperaza@uas.uasnet.mx.

Se extenderá acuse de recibo del trabajo de manera oportuna y en caso de ser aceptado para publicación o de requerir modificaciones de acuerdo a observaciones de los revisores se le notificará.