

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

“Comparación del efecto del extracto de *Valeriana prionophylla Standl* versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en hospital de cancerología Incan Guatemala.”

ANGEL SANTIAGO QUIÑONEZ CASTELLANOS

**MAESTRIA MULTIDISCIPLINARIA EN PRODUCCIÓN Y USO DE
PLANTAS MEDICINALES**

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2,007

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

“Comparación del efecto del extracto de *Valeriana prionophylla Standl* versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en hospital de cancerología Incan Guatemala.”

**Informe de tesis
Presentado por**

ANGEL SANTIAGO QUIÑONEZ CASTELLANOS

Para optar al título de

**MAESTRIA EN ARTES MULTIDISCIPLINARIAS DE PRODUCCIÓN Y
USO DE PLANTAS MEDICINALES**

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2,007

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

JUNTA DIRECTIVA

Óscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.	DECANO
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	SECRETARIO
Licda. Lillia Raquel Irving Antillón, M.A.	VOCAL I
Licda. Liliana Vides de Urizar	VOCAL II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	VOCAL III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	VOCAL IV
Br. José Juan Vega Pérez	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Óscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.

Anne Liere de Godoy, M.Sc.

Dr. Jorge Luís de León Arana

Dr. Jorge Erwin López Gutiérrez

Félix Ricardo Véliz Fuentes, M.Sc.

Dedicatoria

Dedico esta tesis a todas las personas que motivan mi existencia, que sea un premio al esfuerzo realizado junto a mi persona.

Especialmente:

A mis padres Isidro Quiñónez y Anastasia Castellanos de Quiñónez, que desde el infinito guían mi vida.

A mis pacientes, motivo de mi lucha .

A mi esposa Rita y a mis Hijos María, Rita y Angelito con amor especial .

A mis Hermanos, eterna gratitud por su apoyo, en especial a Rafaela Quiñónez.

A mis sobrinos con cariño, especialmente a Marvin y Ángel.

A mis amigos infinitas gracias especialmente al Ingeniero Francisco Aldana , su esposa Alice y su hijo David .

A mis cuñados, con especial agrado.

A mis compañeros de promoción, por su apoyo incondicional.

A mi bella Guatemala, con amor fraterno

AGRADECIMIENTO

A Dios Creador de la naturaleza y fuente de vida.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Formadora de profesionales.

A Licenciado Benito Soler. Padrino de Promoción y Catedrático. Sincero agradecimiento por sus enseñanzas.

Al Comité de Evaluación del Instituto de Cancerología INCAN de Guatemala, Dr. Carlos Mauricio, Dr Roilán Gómez, Dr Hugo Castro por su valiosa colaboración, orientación y apoyo.

A la Dra. Eva Duarte Jefe de Cuidados Paliativos Incan Guatemala. Gracias por los valiosos aportes recibidos de su experiencia, los que contribuyeron a mejorar la estructura y presentación del estudio.

Al Claustro de Catedráticos , especialmente al Lic. Oscar Cobar, Lic. Armando Cáceres , Lic. Zully Cruz ,Lic. Maria Eugenia Paredes, Ing. Vicente Martínez e Ing. Dionel Orellana por sus sabias enseñanzas.

A la Lic. Ericka Márquez Coordinadora de la Maestría y a todas aquellas personas de quienes recibimos el apoyo incondicional y oportuno a lo largo de nuestra vida.

*“La verdadera sabiduría es la que reside en Dios y se trasmite al
Hombre por las luces de la razón”*

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

TITULO DE LA TESIS

“Comparación del efecto del extracto de *Valeriana prionophylla Standl* versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en hospital de cancerología Incan Guatemala.”

NOMBRE DEL AUTOR

ANGEL SANTIAGO QUIÑONEZ CASTELLANOS

CARRERA

**MAESTRIA MULTIDISCIPLINARIA EN PRODUCCIÓN Y USO DE
PLANTAS MEDICINALES**

FECHA DE GRADUACION

NOVIEMBRE DEL 2,007

INDICE GENERAL	Pág.
RESUMEN	ii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	2
3. JUSTIFICACIÓN	2
4. MARCO TEORICO	3
5. OBJETIVOS	10
6. HIPÓTESIS	10
7. METODOS Y TECNICAS A EMPLEAR	11
8.RESULTADOS	14
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	20
10.CONCLUSIONES	21
11.RECOMENDACIONES	22
12.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
13.ANEXOS	25

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Distribución de pacientes tratados con <i>Valeriana</i> , Según número correlativo y promedios de punteo Inicial y punteo final según Test de Hamilton.	15
Cuadro 2. Distribución de pacientes tratados con <i>placebo</i> , Según número correlativo y promedios de punteo Inicial y punteo final según Test de Hamilton.	16
Cuadro 3. Resultado de la Aplicación de la Prueba Exacta de Fisher y el test de Chi Cuadrado a la base de datos.	18

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación Valeriana Placebo al Inicio y Final del Estudio	17
Figura 2 Efectos de la Valeriana y el Placebo sobre la Ansiedad	19

RESUMEN

Las pacientes con cáncer de mama desde su diagnóstico inicial experimentan diversos de grados de ansiedad, lo cual puede corroborarse al hacer un sondeo en las clínicas de atención de pacientes.(4)

Partiendo de una evaluación inicial, mediante el Test de Hamilton para ansiedad, se pudo evidenciar la existencia de ansiedad en el 100% de pacientes con cáncer de mama que acuden a su tratamiento de quimioterapia.

Fueron evaluadas inicialmente 40 pacientes a quienes se les proporciono, como tratamiento extracto de *Valeriana prionophylla* a 20 pacientes, así como extracto de maíz, como placebo a las otras 20 escogidas al azar, se conservo la información del contenido de los frascos para el final del estudio, con el objeto de hacerlo doble ciego controlado (ni el autor, ni el paciente conocieron si no hasta el final el tipo de tratamiento tomado).

Se administro un extracto de *Valeriana prionophylla* guatemalteca, preparado por Laboratorio Farmaya en dilusion 1:5, a dosis de 30 gotas por la mañana y 30 gotas por la tarde, equivalentes a 600mg diarios.

Finalizaron el estudio 30 pacientes, 15 de tratamiento y 15 placebo, quienes fueron reevaluados vía telefónica nuevamente mediante el Test de Hamilton.

Se elaboró una base de datos, a la cual se le practico la Prueba exacta de Fisher asi como el Test de Chi Cuadrado, como análisis estadístico.

Las conclusiones del estudio fueron las siguientes:

1. Todas las pacientes bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama manifiestan algún grado de ansiedad.
2. El extracto de *Valeriana*, redujo el nivel de ansiedad a valores normales en todas las pacientes bajo tratamiento, evidenciando un efecto positivo y beneficioso en la calidad de vida de este tipo de pacientes, confirmando lo que indica la literatura.(9,10,11,12)
3. El extracto de *Valeriana* supero el efecto placebo del extracto de maíz en las pacientes bajo tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos de ansiedad afectan a un 34 % de pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama. (1)

Se planteo el siguiente estudio con el fin de buscar una solución inocua y efectiva a este tipo de problema, por medio de la evaluación del efecto de *Valeriana prionophylla* en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia en comparación con un grupo placebo, a realizarse en el departamento de Quimioterapia del Instituto de Cancerología INCAN, Guatemala, motivado por la observación personal que realicé a los pacientes en espera de su tratamiento de quimioterapia en la unidad.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Las pacientes con cáncer de mama desarrollan ansiedad y depresión aún antes de la noticia por el especialista de que son afectadas por este tipo de problema, bajo tratamiento con quimioterapia estos estados aumentan aún más, influyendo de manera significativa en la morbimortalidad por esta enfermedad. (1)

Entre los tratamientos propuestos para esta situación están los fármacos de síntesis derivados de las benzodiazepinas, los cuales muestran entre sus efectos secundarios la adicción, que condiciona un aumento paulatino de la dosis que afecta la calidad de vida de estos pacientes.(2)

La importancia del uso de plantas medicinales está en que pueden reducir estos efectos secundarios posiblemente con los mismos resultados.

Valeriana prionophylla, planta nativa de Guatemala, que al igual que *Valeriana Oficinalis* contiene ácido valerénico y valepotriatos cuyos componentes son adecuados para este tipo de patologías, puede ser de utilidad para estos pacientes.

Por lo anterior se plantea el presente estudio en vista de que no existen evaluaciones previas que apoyen el uso de *Valeriana prionophylla* en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, ignorando el efecto de la misma en ansiedad y depresión.

3. JUSTIFICACIÓN

En el manejo de la ansiedad del paciente bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, es importante contar con un medicamento que sea efectivo y que tenga menos efectos secundarios que los fármacos de síntesis utilizados para estos pacientes.

El estudio de los efectos de *Valeriana prionophylla* contribuirá en tener una opción de tratamiento que aparte de ser eficaz, mejore la calidad de vida y reduzca los índices de morbimortalidad de este tipo de pacientes. (3)

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Ansiedad

La ansiedad es una emoción que tiene por objeto un incremento de las facultades perceptivas ante la necesidad fisiológica del organismo de aportar algún elemento que considera normal y que en esos momentos los niveles de los mismos no son los 'adecuados'; o por el contrario, ante el temor de perder un bienpreciado.

Reacción compleja del individuo frente a situaciones y estímulos actual o potencialmente peligrosos, o subjetivamente percibidos como cargados de peligro, aunque sólo sea por la circunstancia de aparecer inciertos. Incluye componentes psíquicos, fisiológicos y conductual.

El paciente que es sometido a quimioterapia presenta un estado de ansiedad ante una situación incierta, aunado a comentarios por las mismas pacientes de los efectos secundarios severos del tratamiento.

La ansiedad es un mecanismo adaptativo natural que nos permite ponernos alerta ante sucesos comprometidos. En realidad, un cierto grado de ansiedad proporciona un componente adecuado de precaución en situaciones especialmente peligrosas. Una ansiedad moderada puede ayudarnos a mantenernos concentrados y afrontar los retos que tenemos por delante.

En ocasiones, sin embargo, el sistema de respuesta a la ansiedad se ve desbordado y funciona incorrectamente. Más concretamente, la ansiedad es desproporcionada con la situación e incluso, a veces, se presenta en ausencia de cualquier peligro ostensible. El sujeto se siente paralizado con un sentimiento de indefensión y, en general, se produce un deterioro del funcionamiento psicosocial y fisiológico.

Se dice que cuando la ansiedad se presenta en momentos inadecuados o es tan intensa y duradera que interfiere con las actividades normales de la persona, entonces se la considera como un trastorno. (4)

La ansiedad que ocurre de manera predecible a situaciones específicas como las del estudio se denomina Situacional o Fóbica y cuando es extrema angustia, definida como un estímulo emocional displacentero que se acompañan de síntomas fisiológicos conduciéndose a fatiga o al agotamiento.

Entre los criterios para evaluar crisis de ansiedad están:

1. palpitaciones 2.transpiración 3.temblor o agitación 4.sensación de falta de aliento 5.sentimiento de asfixia 6.dolor de pecho o incomodidad 7.náusea o aflicción abdominal 8.mareo, inestabilidad o desmayo 9.desrealización 10.miedo a perder el control o a volverse loco 11.miedo a morir 12.parestesias (adormecimiento u hormigueo) 12.destellos de frío o de calor.

De 4 o más criterios: ansiedad, 10 o más ansiedad grave.

(2)

4.1.1 Trastornos de ansiedad

El DSM-IV clasifica aquí los siguientes trastornos:

- Trastorno de angustia (con o si agorafobia, o agorafobia sin trastorno de angustia)
- Fobia específica
- Fobia social
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno por estrés postraumático
- Trastorno por estrés agudo
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica
- Trastorno de ansiedad inducido por sustancias
- Trastorno de ansiedad no especificado (2)

4.1.2 Test: Escala de Ansiedad de Hamilton

Indica la intensidad con que se cumplieron o no, durante el último mes, los síntomas que se describen en cada uno de los 14 ítems:

- 0. Ausente
 - 1. Intensidad ligera
 - 2. Intensidad media
 - 3. Intensidad elevada
 - 4. Intensidad máxima (invalidante)

Evaluación del puntaje por Internet. (6)

		0	1	2	3	4
1	Estado ansioso: Inquietud. Expectativas de catástrofe. Aprensión (anticipación con terror). Irritabilidad.	<input type="checkbox"/>				

2	Tensión: Sensaciones de tensión. Fatiga. Imposibilidad de estar quieto. Reacciones de sobresalto. Llanto fácil. Temblores. Sensaciones de incapacidad para esperar.	<input type="checkbox"/>				
3	Miedos: A la oscuridad. A los desconocidos. A quedarse solo. A los animales. A la circulación. A la muchedumbre.	<input type="checkbox"/>				
4	Insomnio: Dificultades de conciliación. Sueño interrumpido. Sueño no satisfactorio, con cansancio al despertar. Sueños penosos. Pesadillas. Terrores nocturnos.	<input type="checkbox"/>				
5	Funciones Intelectuales (Cognitivas): Dificultad de concentración. Falta de memoria.	<input type="checkbox"/>				
6	Estado de ánimo depresivo: Pérdida de interés. No disfruta del tiempo libre. Depresión. Insomnio de madrugada. Variaciones anímicas a lo largo del día.	<input type="checkbox"/>				
7	Síntomas somáticos musculares: Dolores musculares. Rigidez muscular. Sacudidas musculares. Sacudidas clónicas. Rechinar de dientes. Voz quebrada.	<input type="checkbox"/>				
8	Síntomas somáticos generales: Zumbido de oídos. Visión borrosa. Oleadas de calor o frío. Sensación de debilidad. Sensaciones parestésicas (pinchazos u hormigueos).	<input type="checkbox"/>				
9	Síntomas cardiovasculares: Taquicardia. Palpitaciones. Dolor torácico. Sensación pulsátil en vasos. Sensaciones de "baja presión" o desmayos. Extrasístoles (arritmias cardíacas benignas).	<input type="checkbox"/>				
10	Síntomas respiratorios: Opresión pretorácica. Constricción precordial. Sensación de ahogo o falta de aire. Suspiros. Disnea (dificultad para respirar).	<input type="checkbox"/>				
11	Síntomas gastrointestinales: Dificultades evacuatorias. Gases. Dispepsia: dolores antes o después de comer, ardor, hinchazón abdominal, náuseas, vómitos, constricción epigástrica. Cólicos (espasmos) abdominales. Diarrea. Pérdida de peso. Estreñimiento.	<input type="checkbox"/>				

12	Síntomas genitourinarios: Micciones frecuentes. Micción imperiosa. Amenorrea (falta del período menstrual). Metrorragia (hemorragia genital). Frigidez. Eyaculación precoz. Impotencia. Ausencia de erección.	<input type="checkbox"/>				
13	Síntomas del sistema nervioso autónomo: Boca seca. Accesos de enrojecimiento. Palidez. Tendencia a la sudoración. Vértigos. Cefalea (dolor de cabeza) de tensión.	<input type="checkbox"/>				
14	Conducta en el transcurso del test: Tendencia al abatimiento. Agitación: manos inquietas, juega con los dedos, cierra los puños, tics, aprieta el pañuelo en las manos. Inquietud: va y viene. Temblor en las manos. Rostro preocupado. Aumento del tono muscular o contracturas musculares. Respiración entrecortada. Palidez facial. Traga saliva. Eructos. Taquicardia o palpitaciones. Ritmo respiratorio acelerado. Sudoración. Pestaño.	<input type="checkbox"/>				

4.2 Ansiedad en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama.

La ansiedad es una reacción normal del organismo ante hechos estresantes o situaciones de peligro o miedo. No obstante cuando es excesiva, se convierte en un problema e incluso en un serio trastorno que hay tratar. Consiste en miedo intenso, estado general de nerviosismo, y puede ir acompañado de alteraciones físicas como palpitaciones, molestias digestivas, sudoración excesiva, y tensión cervical. En el paciente con cáncer hay momentos de ansiedad como respuesta al diagnóstico, a lo que significa la palabra cáncer y al miedo por situaciones desconocidas y presuntamente desagradables. Por ello es normal que el paciente esté ansioso en los siguientes periodos: entre la detección de los primeros síntomas y el resultado de las pruebas médicas, ante el diagnóstico y entre éste y los primeros tratamientos (antes de la cirugía, antes de iniciar la quimioterapia). Una vez finalizado el tratamiento, y ante la primera visita de control, también puede haber niveles de ansiedad, y después ante pruebas y visitas de revisión.(5)

4.3. Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)

4.3.1. Historia

La valeriana es una hierba nativa de Europa y Asia, aunque ahora se cultiva en todo el mundo. Se cree que el nombre proviene de la palabra en latín "valere" que significa estar saludable o fuerte. Se cree que la raíz de la planta contiene los elementos constituyentes activos. Se ha reportado el uso de la valeriana como sedante y tratamiento contra la ansiedad por más de 2000 años. Por ejemplo en el siglo II A.C., Galeno recomendaba la valeriana como tratamiento para el insomnio. Se han usado especies relacionadas en la medicina china tradicional y ayurvédica hindú. Se han usado preparaciones para uso sobre la piel con el fin de tratar úlceras y acné, y en forma oral para otras afecciones como son problemas digestivos, flatulencia (gases), deficiencia cardíaca congestiva, trastornos del tracto urinario y angina.

Los extractos de valeriana se tornaron populares en Estados Unidos y Europa a mediados de 1800, y se siguieron usando tanto por médicos como por el público lego hasta que se reemplazó ampliamente por las drogas sedativas por prescripción. La valeriana es todavía popular en América de Norte, Europa y Japón y se usa ampliamente para tratar el insomnio y la ansiedad. Aunque no se conocen los ingredientes activos de la valeriana, las preparaciones se estandarizan a menudo al contenido del ácido valerénico. (7)

4.3.2 Datos de *Valeriana officinalis* L.(Valeraneaceae)

Otros nombres populares: Raíz de gato, Uxe' ulew, hierva de San Jorge.

Descripción: Hierba de 50-100 cm, tallo erecto, hojas indentadas, flores blanco-rosado fragantes, rizoma seco es oloroso.

Hábitat: Nativa de Europa y Asia, naturalizada en el noroeste de América, crece en lugares húmedos silvestre o cultivada en clima templado o de montaña, en bosques hasta 2,100 msnm.

Obtención: Cultivada a partir de semillas en regiones templadas. Las raíces frescas se lavan y secan rápidamente a <40°C.

Droga: Órganos subterráneos (raíz, rizoma, estolones) secas.

Actividad: Tranquilizante y ansiolítico, favorece la inducción del sueño y mejora su calidad.

Legislación: Se encuentra en la mayoría de farmacopeas (BHP, Comisión E, WHO, ESCOP, PDR, etc.)

Composición: Iridioides (valepotriatos como valtrato, isoaltrato, didroaltrato); aceite esencial (isovalerianato de bornilo, ácido isovalérico, acetato de bornilo, valerianato de isoeugenilo), alcaloides de pirridina (actidina, valerianina, a-metil-pirril cetona) y ácido clorogénico.

Actividad: Atribuida a algunos componentes del aceite esencial (ácido valerénico e hidroxivalerénico, valeranal), valepotriatos y sus productos de degradación (baldrinales).

Acción farmacológica: Los preparados poseen acción sedante e inductora del sueño, así como represora del SNC y espasmolítica de la musculatura lisa.

Contiene compuestos con afinidad por los receptores GABA-A

Indicaciones: Tensión, depresión, epilepsia, histeria, ansiedad e irritabilidad con dificultad para conciliar el sueño, migraña, taquicardia y dolores musculares.

Contraindicaciones: Menores de 3 años, embarazo; hipersensibilidad a valeriana o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y reacciones Adversas:

Puede producir inquietud durante el sueño, su uso excesivo puede crear dependencia; tomar discontinuamente por 8-10 días con intervalos de 2 o 3 semanas.

Interacciones con medicamentos, hierbas y suplementos dietéticos:

Puede reforzar efectos de otros fármacos depresores del SNC.

Con base en inquietudes teóricas, la valeriana puede aumentar el mareo producido por algunas hierbas o suplementos.

Se reportó un episodio breve de confusión en un paciente durante el uso de valeriana con loperamida (Imodium®) y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.). Se informó del padecimiento de náuseas, sudoración, calambres musculares, debilidad, pulso elevado y alta presión sanguínea después de una dosis sencilla de un producto combinado con hierba de San Juan, kava y valeriana. La valeriana podría interactuar con ciertas hierbas y suplementos metabolizados por el hígado.(8,9,10,11,12)

Posología: Dosis única en infusión o decocción de 2-3 g/taza; 1-3 ml, de 50 a 100 gotas inclusive de tintura 1:5 en etanol de 70% o extracto en dosis equivalentes; en casos de tensión e irritabilidad, administrar 2-3 veces/día.(8,9,10,11,12)

4.4. *Valeriana prionophylla* Standl (Valerianaceae)

Descripción: Hierba de 20-40 cm, tallo erecto, hojas indentadas, flores blancas fragantes, el rizoma seco es oloroso.

Obtención: Recolectada y cultivada por estolones en regiones templadas de Guatemala. Las raíces frescas se lavan y secan rápidamente a <40 °C
Equiparación: Sin información en base de datos especializados.

Estudios no publicados demuestran que la raíz contiene ácido valerénico y valepotriatos, así como presenta actividad sedante.

Un estudio reciente demuestra que tiene actividad antioxidante y vasorelajante, actividad atribuida a ciertos iridooides (prinsepiol). (3)

Estudio de evaluación clínica de la eficacia de *Valeriana Prionophylla* como inductora del sueño demostró, ser mas efectiva que la técnica de relajación en mejorar la latencia y calidad del sueño en pacientes mayores de 40 años.(13)

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

Contribuir al conocimiento de los efectos de la *Valeriana prionophylla* en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama .

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS :

5.2.1 Evaluar el efecto de la *Valeriana prionophylla* ,sobre los trastornos de ansiedad de pacientes tratados con quimioterapia por cáncer de mama.

5.2.2.Comparar los efectos de los pacientes tratados con *Valeriana prionophylla*, con pacientes tratados con placebo.

6. HIPÓTESIS

La *Valeriana prionophylla* es efectiva en el tratamiento de la ansiedad de pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento con quimioterapia.

7. MÉTODOS Y TÉCNICAS A EMPLEAR

7.1 Universo

Pacientes con cáncer de mama en tratamiento en la unidad de quimioterapia del Instituto de Cancerología Incan Guatemala.

7.2 Muestra

Se evaluaron 40 pacientes del sexo femenino bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, escogidos al azar, a quienes se les entrevistó utilizando la evaluación de ansiedad Test de Hamilton, quienes aceptaron participar en el estudio, firmando autorización de consentimiento informado.

30 pacientes finalizaron el estudio, de acuerdo a criterios de inclusión 15 de tratamiento y 15 placebos, los datos se obtuvieron vía telefónica a las 4 semanas de tratamiento.

Se utilizó extracto de valeriana como tratamiento y extracto de maíz como placebo administrados por el Dr. Ángel Quiñónez, responsable del estudio.

7.3. Sondeo preliminar

Se recabó previo al estudio información en los pacientes acerca de los problemas de ansiedad originados por la enfermedad.

7.4 Tipo de estudio

Clínico, prospectivo, doble ciego placebo controlado.

7.5 Materiales

7.5.1 Instalaciones físicas y equipo de oficina de las clínicas de quimioterapia Incan.

7.5.2 Boleta de recolección de datos.

7.5.3 Equipo de cómputo.

7.5.4 Bibliotecas (Laboratorio Farmaya, Facultad de Psicología USAC)

7.5.5 Tintura 1:5 de *Valeriana prionophylla* como tratamiento

7.5.6 Extracto de maíz como placebo.

7.6 Recursos humanos

- 7.6.1 Personas que participaron en el estudio.
- 7.6.2 Investigador
- 7.6.3 Comité de Investigación Incan
- 7.6.4 Asesor y revisores
- 7.6.5 Estadístico

7.7 Instrumentos

- 7.7.1 Boleta de recolección de datos (Test de Hamilton)
- 7.7.2 Consentimiento escrito informado.

7.8 Metodología y técnica de recolección de datos

- 7.8.1 Elaboración de los instrumentos de recolección de datos:
Se elaboraron en base a los objetivos del estudio que incluyeron:
Nombre, edad, diagnóstico, teléfono, cuestionario del Test de Hamilton.
Hoja de consentimiento informado.
- 7.8.2 Determinación del tamaño de la muestra:
Se realizó un cálculo estadístico elaborado para el diseño del estudio.
- 7.8.3 Selección de la muestra:
Fue integrada por los pacientes que acudieron al departamento de Quimioterapia del Incan.
- 7.8.4 Criterios de Inclusión:
 - 7.8.4.1 Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama bajo tratamiento de Quimioterapia, con Test de Hamilton arriba de 18 puntos, diagnóstico de ansiedad.
 - 7.8.4.2 Sin tratamiento para ansiedad o depresión
 - 7.8.4.3 Edades entre 25 y 70 años, sexo masculino.
 - 7.8.4.4 Que aceptaran participar en el estudio.
- 7.8.5 Criterios de exclusión:
 - 7.8.5.1 Menores de 25 años y mayores de 70 años.
 - 7.8.5.2 Bajo tratamiento con benzodiazepinas o barbitúricos por problemas psiquiátricos.
 - 7.8.5.3 Que aceptaran ser parte del estudio.
 - 7.8.5.4 Enfermedades que alteren los resultados.
- 7.8.6 Obtención de la tintura de *V. prionophylla* y del placebo
Fueron elaborados por Laboratorios Farmaya, para *V. prionophylla* una concentración de 1:5 y alcohol al 35% Y extracto de maíz placebo.
- 7.8.7 Realización del estudio:
Se escogieron inicialmente 40 pacientes a quienes se les entrevistó con el Test de Hamilton con un puntaje inicial, se les proporciono el medicamento x (el investigador y el paciente no supieron si no hasta el final del estudio, que tipo de medicamento les tocó) para uso oral, a dosis de 30 gotas por la mañana y 30 gotas a las 14:00 horas,

equivalente a 600mg diarios de *V. prionophylla*, según número correlativo.

La información se recolectó al finalizar la cuarta semana de tratamiento, donde por vía telefónica se les volvió a evaluar con el mismo Test de Hamilton comparando los resultados según evaluación inicial, sólo 30 pacientes finalizaron el estudio.

Hasta este momento se elaboró la base de datos, obteniendo la información de quienes fueron de tratamiento y de placebo, para el análisis estadístico.

7.8.8. Análisis de datos:

Se analizaron 13 preguntas del Test de Hamilton ya que la última interrogante del Test evaluaba la actitud frente al médico, dato que no se obtuvo vía telefónica, en la recolección de datos.

Con los datos recabados se usó la prueba exacta de Fisher con un valor de p menor de 1 significativo y el Test de Chi- cuadrado de asociación de Variables cuantitativas.

7.9 Preparado

Se utilizó un extracto de *Valeriana prionophylla*, elaborado por laboratorio Farmaya, así como un placebo de extracto de maíz preparado en el mismo laboratorio; se numeraron de 1 a 40 los frascos y se rotularon todos como *Valeriana prionophylla* de tal forma que el autor del estudio y el paciente no supieron que contenía placebo-Valeriana hasta finalizado el estudio.

7.10 Administración

Se administró, previa autorización escrita del paciente, por vía oral, treinta gotas del extracto mezcladas en una taza de agua tibia dos veces al día, equivalente a 600 miligramos diarios, durante 4 semanas, explicando inicialmente por el autor del estudio el uso correcto de la dosis.

8. RESULTADOS

8.1 El estudio se realizó con una muestra inicial de 40 pacientes del sexo femenino, 30 finalizaron el estudio, 15 de tratamiento con *Valeriana* y 15 placebos.

Entre las causas de exclusión del estudio estuvieron:

Para *Valeriana*

- a) Dos pacientes descontinuaron la primera semana por efectos secundarios una aquejó náusea y prurito y la otra agitación.
- b) Una paciente no tomó por el olor del preparado.
- c) Una paciente se le olvidó tomar el tratamiento.
- d) Una paciente no respondió a múltiples llamadas telefónicas.

Para Placebo

- a) Una paciente agravó su enfermedad de base.
- b) Una paciente viajó a los Estados Unidos.
- c) Una paciente no respondió claramente por su idioma Ixil.
- d) Dos pacientes no respondieron a la llamada telefónica.

8.2 Los datos para las pacientes que finalizaron el estudio fue de la siguiente manera.

Cuadro 1. Distribución de pacientes tratados con *Valeriana*, Según número correlativo y promedios de punteo Inicial y punteo final según Test de Hamilton.

No.	Edad	Punteo Inicial	Punteo Final
1	38	33	4
2	39	38	2
3	42	40	7
4	44	25	4
5	36	24	2
6	52	42	5
7	54	43	4
8	52	43	5
9	49	32	5
10	43	28	4
11	48	43	6
12	37	28	7
13	38	40	5
14	30	19	4
15	55	36	4
PROMEDIOS	34.7	34.27	4.53

El promedio de edad fue de 34.7 años, todos los pacientes tienen de inicio algún grado de ansiedad, tomando como base 18 puntos de inicio.

El puntaje inicial promedio fue de 34.27, el puntaje final promedio fue de 4.53, la respuesta al tratamiento con *valeriana* ,fue *aceptable*.

Cuadro 2. Distribución de pacientes tratados con *placebo*,
Según número correlativo y promedios de punteo
Inicial y punteo final según Test de Hamilton.

No.	Edad	Punteo Inicial	Punteo Final
1	43	40	34
2	27	24	21
3	45	36	24
4	62	30	18
5	38	48	28
6	63	48	42
7	48	36	33
8	61	28	18
9	68	44	27
10	58	24	22
11	45	39	23
12	60	52	46
13	61	28	27
14	61	32	24
15	38	39	34
PROMEDIOS	51.87	36.53	28.07

El promedio de edad fue de 51.87 años, todos los pacientes tienen de inicio algún grado de ansiedad, tomando como base 18 puntos de inicio.

El puntaje inicial promedio fue de 36.53, el puntaje final promedio fue de 28.7, la respuesta al tratamiento con placebo no fue aceptable.

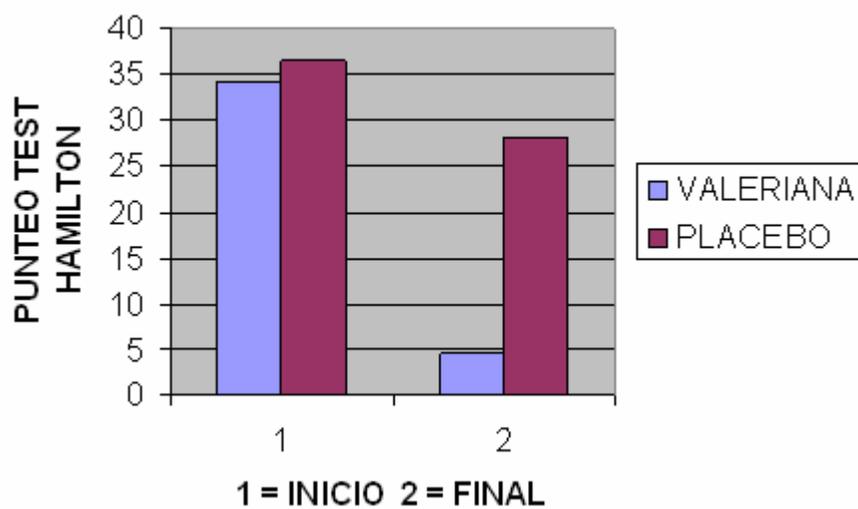


Figura 1. Comparación Valeriana Placebo al Inicio y Final del Estudio

Se puede observar que *Valeriana* fue efectiva en el tratamiento de la ansiedad, comparada con la respuesta del placebo en la evaluación efectuada al inicio y final del estudio.

Cuadro 3. Resultado de la Aplicación de la Prueba Exacta de Fisher y el test de Chi Cuadrado a la base de datos.(aspectos teóricos ver anexo)

		+ Disease -				
		+-----+-----+				
+	15	2	17	Analysis of Single Table		
		+-----+-----+		Odds ratio = Undefined		
preferred.					Cornfield 95% confidence limits for OR	
-	0	13	13	*Cornfield not accurate. Exact limits		
		+-----+-----+		Ignore relative risk if case control study.		
E	15	15	30	Chi-Squares	P-values	
x					-----	
p					-----	
-					Uncorrected : 22.94 0.0000017 --	
-					Mantel-Haenszel: 22.18 0.0000025 --	
s					Yates corrected: 19.55 0.0000098 --	
-						

		Factor 1		
		Presente	Ausente	Total
Factor 2	Presente	15	0	15
	Ausente	2	13	15
Total		17	13	30

		Factor 1		
		Presente	Ausente	Total
Factor 2	Presente	100.0%	0.0%	100.0%
	Ausente	13.3%	86.7%	100.0%
Total		56.7%	43.3%	100.0%

		Factor 1		
		Presente	Ausente	Total
Factor 2	Presente	88.2%	0.0%	50.0%
	Ausente	11.8%	100.0%	50.0%
Total		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-cuadrado	22.94	p= 0.0000
Con corrección de Yates	19.55	p= 0.0000

Se rechaza la hipótesis de que las dos variables (Tipo de tratamiento y Escala de Hamilton) son independientes, por tanto, las dos variables tienen fuerte asociación.

El efecto del extracto de Valeriana prionophylla para el tratamiento de la ansiedad en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia por cáncer de si mama es POSITIVO y BENEFICIOSO, para los pacientes, pues existe asociación significativamente estadística (Chi Cuadrado 22.94 y valor de p menor de 0.0000017), de las dos variables.

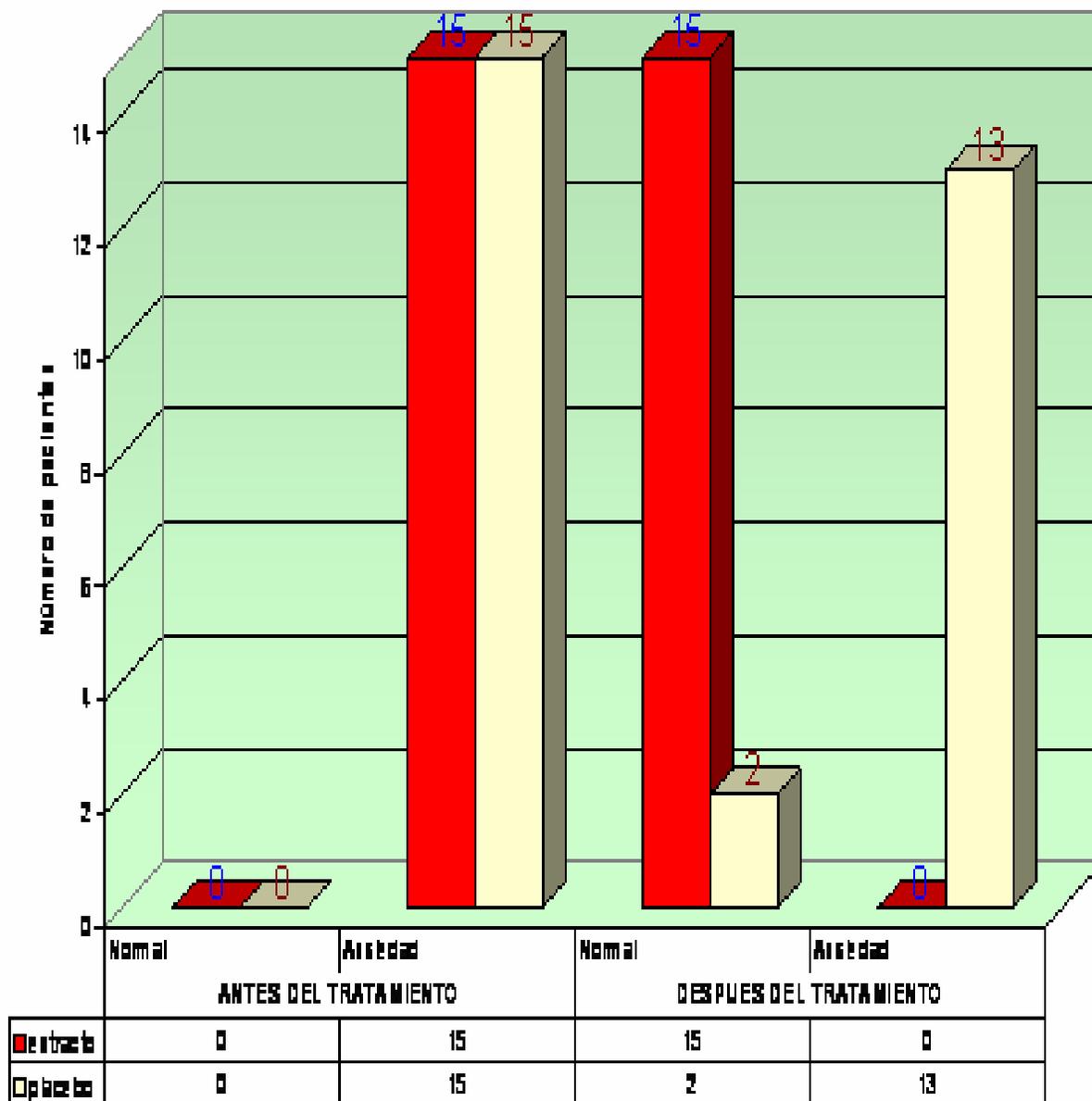


Figura 2 Efectos de la Valeriana y el Placebo sobre la Ansiedad

Se puede observar que el 100% de las pacientes tenían algún grado de ansiedad antes del tratamiento con Valeriana y placebo.

Al final del tratamiento se observa que los pacientes tratados con Valeriana resolvieron en un cien por ciento su problema de ansiedad, no así las tratadas con placebo donde se observa una respuesta de solo el 13.33 %, 2 casos.

8. DISCUSION DE RESULTADOS

Del 100 % de los pacientes tratados con *Valeriana* ,el 13% (2) pacientes se retiraron del estudio por presentar efectos adversos .
30 pacientes terminaron el estudio.

Basados en el Test de Hamilton en donde la acumulación en puntaje mayor o igual a 18 diagnóstica algún grado de ansiedad podemos concluir lo siguiente:

9.1 Todas las pacientes que participaron en el estudio manifestaron algún grado de ansiedad, puntajes igual o mayor a 18, puntos al inicio del tratamiento.

9.2 El extracto de *Valeriana* redujo el valor de un promedio de 34.27 puntos (ansiedad), a un valor normal de 4.53 puntos (no ansiedad),en las pacientes bajo tratamiento ,lo que indica un efecto positivo (100% de efectividad), corroborado con los análisis estadísticos ya mencionados.

9.3 El extracto de maíz (placebo), redujo el valor de un promedio de 34.27 puntos (ansiedad), a un valor de 28.7 puntos (aún ansiedad) ,en las pacientes bajo tratamiento ,lo que indica un efecto placebo, no significativo estadísticamente , que es superado por el tratamiento con *Valeriana* ya mencionado.

9.4 Lo anterior demuestra la efectividad de la *Valeriana* en el tratamiento ansiedad, corroborando lo revisado en la literatura (9,10,11,12) para *Valeriana Officinalis*.

9.5 Las variables tipo de tratamiento y escala de Hamilton, fueron adecuadas para análisis estadístico, ya que presentaron fuerte asociación, siendo variables dependientes.

9.6 Existe asociación estadística entre Chi Cuadrado 22.94 y valor de p menor de 0.00000017, por lo tanto, el tratamiento positivo de *Valeriana* para la ansiedad tiene significancia estadística.

10. CONCLUSIONES

10.1 Todas las pacientes bajo tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama manifiestan algún grado de ansiedad, por punteo del Test de Hamilton arriba de 18 puntos.

10.2 El extracto de *Valeriana prionophylla*, redujo el nivel de ansiedad a valores normales en todas las pacientes bajo tratamiento, evidenciando un efecto positivo y beneficioso en la calidad de vida de este tipo de pacientes, confirmando lo que indica la literatura. (9,10.11,12), para *Valeriana Officinalis*.

10.3 El extracto de *Valeriana prionophylla* supero el efecto placebo del extracto de maíz en las pacientes bajo tratamiento.

10.4 Las variables estudiadas tuvieron fuerte asociación y al realizar la prueba estadística de Chi cuadrado se encontró una alta significancia con una asociación de 22.94 y un valor de $p < 0.0000017$.

11. RECOMENDACIONES

11.1 Proporcionarle a todos los pacientes que asisten a la unidad de quimioterapia por cáncer de mama apoyo emocional y tratamiento médico ya que el 100% de los pacientes presentan diagnóstico de ansiedad en el momento de su tratamiento.

11.2 Utilizar *Valeriana prioniophylla* como tratamiento fitoterápico de apoyo en este tipo de pacientes, vigilando reacciones adversas que pueden darse desde la primera semana de tratamiento.

12. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

1. Vidal M., López B. La consulta psicooncológica. La depresión en cáncer de mama. Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. 1,999; 8(2): 141-156.
2. Goldman H., Psiquiatría General. México D.F.: Editorial El Manual Moderno. 2,000. 1,632 p (p 337)
3. Cruz A. Evaluación de la actividad Biocida e Identificación Química de Valepotriatos en tres plantas reconocidas popularmente en Guatemala como Valeriana. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2005. 46 pp.
4. Rodríguez V., Ortiz B. Sintomas de ansiedad y depresión en un grupo de Pacientes oncológicos y sus cuidadores. Revista Europea J. Psychiat. 2,002. Vol. 16: pp.27-28.
5. Sirgo A. et al. Ansiedad, ira y depresión en mujeres con cáncer de mama. Revista Ansiedad y Estrés. 2,001. Vol. 7. pp. 259-271.
6. Ramirez N. et al. Instrumentos de evaluación de la ansiedad. Revista Española de Psiquiatría .2,001 Vol. 8: pp:9.
7. Wohlfart R. Raíz de Valeriana. Historia y sustancias activas en la terapia Moderna. Artículo Alemania Z. Allgemeinmed. 2004 .Jun 20 ;50(17):797-800

8. PDR for Herbal Medicines (2000), p. 783

9. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999), pp. 267.

10. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Argentina: Editorial Corpus. 2,004. 1,359p. (P.244-246).

11. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Universidad de San Carlos de Guatemala. Vademécum Nacional de Plantas Medicinales. Guatemala: Armando Cáceres, 2,006. 262p.

12. Vanaclocha & Cañigüeral (2003) *Fitoterapia – Vademécum*, pp. 490.

13. Cruz E. Evaluación clínica de la efectividad de Valeriana *Prionophylla*. Como inductora del sueño. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2005. 50 pp.

13. ANEXOS

13.1 Boleta de recolección de datos y Test de Hamilton.

Nombre: _____

Edad: _____ Teléfono: _____

Puntaje Inicial: _____ Fecha: _____

Puntaje Final: _____ Fecha: _____

		0	1	2	3	4
1	Estado ansioso: Inquietud. Expectativas de catástrofe. Aprensión (anticipación con terror). Irritabilidad.	<input type="checkbox"/>				
2	Tensión: Sensaciones de tensión. Fatiga. Imposibilidad de estar quieto. Reacciones de sobresalto. Llanto fácil. Temblores. Sensaciones de incapacidad para esperar.	<input type="checkbox"/>				
3	Miedos: A la oscuridad. A los desconocidos. A quedarse solo. A los animales. A la circulación. A la muchedumbre.	<input type="checkbox"/>				
4	Insomnio: Dificultades de conciliación. Sueño interrumpido. Sueño no satisfactorio, con cansancio al despertar. Sueños penosos. Pesadillas. Terrores nocturnos.	<input type="checkbox"/>				
5	Funciones Intelectuales (Cognitivas): Dificultad de concentración. Falta de memoria.	<input type="checkbox"/>				
6	Estado de ánimo depresivo: Pérdida de interés. No disfruta del tiempo libre. Depresión. Insomnio de madrugada. Variaciones anímicas a lo largo del día.	<input type="checkbox"/>				
7	Síntomas somáticos musculares: Dolores musculares. Rigidez muscular. Sacudidas musculares. Sacudidas clónicas. Rechinar de dientes. Voz quebrada.	<input type="checkbox"/>				

8	Síntomas somáticos generales: Zumbido de oídos. Visión borrosa. Oleadas de calor o frío. Sensación de debilidad. Sensaciones parestésicas (pinchazos u hormigueos).	<input type="checkbox"/>				
9	Síntomas cardiovasculares: Taquicardia. Palpitaciones. Dolor torácico. Sensación pulsátil en vasos. Sensaciones de "baja presión" o desmayos. Extrasístoles (arritmias cardíacas benignas).	<input type="checkbox"/>				
10	Síntomas respiratorios: Opresión pretorácica. Constricción precordial. Sensación de ahogo o falta de aire. Suspiros. Disnea (dificultad para respirar).	<input type="checkbox"/>				
11	Síntomas gastrointestinales: Dificultades evacuatorias. Gases. Dispepsia: dolores antes o después de comer, ardor, hinchazón abdominal, náuseas, vómitos, constricción epigástrica. Cólicos (espasmos) abdominales. Diarrea. Pérdida de peso. Estreñimiento.	<input type="checkbox"/>				
12	Síntomas genitourinarios: Micciones frecuentes. Micción imperiosa. Amenorrea (falta del período menstrual). Metrorragia (hemorragia genital). Frigidez. Eyaculación precoz. Impotencia. Ausencia de erección.	<input type="checkbox"/>				
13	Síntomas del sistema nervioso autónomo: Boca seca. Accesos de enrojecimiento. Palidez. Tendencia a la sudoración. Vértigos. Cefalea (dolor de cabeza) de tensión.	<input type="checkbox"/>				
14	Conducta en el transcurso del test: Tendencia al abatimiento. Agitación: manos inquietas, juega con los dedos, cierra los puños, tics, aprieta el pañuelo en las manos. Inquietud: va y viene. Temblor en las manos. Rostro preocupado. Aumento del tono muscular o contracturas musculares. Respiración entrecortada. Palidez facial. Traga saliva. Eructos. Taquicardia o palpitaciones. Ritmo respiratorio acelerado. Sudoración. Pestaño.	<input type="checkbox"/>				

13.2 Consentimiento Informado:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Por medio de la presente yo:

Quien me identifico con cédula de vecindad número:

Teléfono número:

Autorizo al Dr. Ángel Quiñónez Castellanos la utilización del extracto de *Valeriana prionophylla* en mi persona, medicamento que me ayudará a reducir los síntomas de ansiedad que pueda afectar mi tratamiento de quimioterapia .

Además hago manifestar que el Dr. Quiñónez me explicó que en algunos casos el tratamiento puede tener efectos secundarios como:

Dolor de cabeza, excitabilidad, malestar estomacal, intranquilidad, mareo, inestabilidad (ataxia) y baja temperatura corporal (hipotermia) o insomnio, así como reacciones alérgicas a alguno de los compuestos, que ameritará suspender dicho tratamiento.

De lo anterior el Dr. Quiñónez se hace responsable, manteniendo vía telefónica comunicación constante con mi persona.

Firma: _____

13.3

MUESTRA

TAMAÑO MUESTRAL: Se realizó un estudio piloto en el que se identificó una proporción de ansiedad en pacientes con cáncer 100 % (p1). Se conoce que la prevalencia de ansiedad en la población general 4% por lo que tomamos estos datos para el cálculo del tamaño muestral.

En el presente estudio se toma como la probabilidad de cometer el error tipo I (alfa) el valor de 0,05 que es el nivel de significación. El nivel de confianza es del 95%. La probabilidad de cometer el error tipo II (beta) es 0,10 (potencia del 90%).

El tamaño de la muestra se define usando la fórmula estadística correspondiente:

$$n = \frac{(z\alpha + z\beta)^2 (p_1q_1 + p_2q_2)}{(p_1 - q_1)^2}$$

13.4 CHI CUADRADO

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^k \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (1)$$

donde:

- O_{ij} denota a las frecuencias observadas. Es el número de casos observados clasificados en la fila i de la columna j .
- E_{ij} denota a las frecuencias esperadas o teóricas. Es el número de casos esperados correspondientes a cada fila y columna. Se puede definir como aquella frecuencia que se observaría si ambas variables fuesen independientes.

Así, el estadístico χ^2 mide la diferencia entre el valor que debiera resultar si las dos variables fuesen independientes y el que se ha observado en la realidad. Cuanto mayor sea esa diferencia (y, por lo tanto, el valor del estadístico), mayor será la relación entre ambas variables. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado en (1) convierte cualquier diferencia en positiva. El test χ^2 es así un test no dirigido (test de planteamiento bilateral), que nos indica si existe o no relación entre dos factores pero no en qué sentido se produce tal asociación.

Para obtener los valores esperados E_{ij} , estos se calculan a través del producto de los totales marginales dividido por el número total de casos (n). Para el caso más sencillo de una tabla 2x2 como la [Tabla 1](#), se tiene que:

$$E_{11} = \frac{(a+b) \times (a+c)}{n}$$

$$E_{21} = \frac{(c+d) \times (a+c)}{n}$$

$$E_{12} = \frac{(a+b) \times (b+d)}{n}$$

$$E_{22} = \frac{(c+d) \times (b+d)}{n}$$

13.5 Prueba Exacta de Fischer

▲ La prueba de probabilidad exacta de Fisher

El test exacto de Fisher permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación del

test χ^2 sea adecuada. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5. Así, en una tabla 2x2 será necesario que todas las celdas verifiquen esta condición, si bien en la práctica suele permitirse que una de ellas muestre frecuencias esperadas ligeramente por debajo de este valor.

En situaciones como esta, una forma de plantear los resultados es su disposición en una tabla de contingencia de dos vías. Si las dos variables que se están considerando son dicotómicas, nos encontraremos con el caso de una tabla 2 x 2 como la que se muestra en la [Tabla 1](#). El test exacto de Fisher se basa en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2 x 2 que se pueden formar manteniendo los mismos totales de filas y columnas que los de la tabla observada. Cada una de estas probabilidades se obtiene bajo la hipótesis nula de independencia de las dos variables que se están considerando.

Tabla 1. Tabla de contingencia general para la comparación de dos variables dicotómicas en el caso de grupos independientes.

Característica B	Característica A		Total
	Presente	Ausente	
Presente	a	b	a + b
Ausente	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n

La probabilidad exacta de observar un conjunto concreto de frecuencias a, b, c y d en una tabla 2 x 2 cuando se asume independencia y los totales de filas y columnas se consideran fijos viene dada por la distribución hipergeométrica:

$$p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!} \quad (1)$$

Esta fórmula se obtiene calculando todas las posibles formas en las que podemos disponer n sujetos en una tabla 2 x 2 de modo que los totales de filas y columnas sean siempre los mismos, (a+b), (c+d), (a+c) y (b+d).