

Tamaño de muestra en estudios clínicos

Jorge Camacho-Sandoval

Un aspecto fundamental en el diseño de estudios clínicos es la determinación del tamaño de muestra apropiado. Si el tamaño de muestra es muy pequeño, el estudio tendrá baja potencia estadística (AMC 49(4):203-204) y en consecuencia, las estimaciones serán menos precisas y la probabilidad de encontrar diferencias significativas entre tratamientos o grupos será menor. Por otra parte, si el tamaño de muestra es muy grande, se estará haciendo un mal uso de recursos de investigación y sometiendo a pruebas a más pacientes de los estrictamente necesarios.

Una pregunta frecuente que reciben los bioestadísticos es: ¿Qué porcentaje de la población es una buena muestra? Desgraciadamente, no hay una respuesta satisfactoria para todos los casos; el tamaño apropiado de muestra está determinado por diversos factores, por lo que el tamaño óptimo debe ser determinado en cada caso, teniendo en cuenta las particularidades del estudio.

Entre los factores que se deben considerar están el objetivo del estudio, el parámetro que se desea estimar, el tamaño de la población, la variabilidad de la variable de interés, el error máximo que se está dispuesto a aceptar, la precisión o el nivel de confianza deseado, la magnitud del efecto que se quiere estudiar y la potencia estadística deseada.

En el caso de la estimación de parámetros, a menudo interesa estimar un promedio, una proporción o un total. A continuación se presentan algunos ejemplos sobre éstos casos.

Tamaño de muestra para estimar un promedio.

Suponga que se desea estimar la estancia hospitalaria promedio, en días, para pacientes sometidos a neurocirugías que no sufren infecciones post operatorias. Para determinar el tamaño de muestra es preciso definir el nivel de confianza deseado ($1-\alpha$: 95%, por ejemplo) y el error máximo permitido (por ejemplo 5 días). Además se debe tener una idea de la variabilidad de la estancia hospitalaria, para lo que se puede acudir a registros médicos previos o a la literatura. En éste

ejemplo se puede usar la información de Gilete y colaboradores (1998) que estimaron la desviación estándar en 25.7 días.

La fórmula para calcular el tamaño de muestra, en el caso de que la población sea infinita, o, en términos prácticos, muy grande, es la siguiente:

$$n_0 = \frac{Z_\alpha S^2}{d^2}$$

En donde n_0 es el tamaño de muestra para una población infinita, Z_α es un valor asociado al nivel de confianza, S es la desviación estándar y d es el error máximo permitido. En el ejemplo mencionado el resultado sería:

$$n_0 = \frac{Z_\alpha S^2}{d^2} = \frac{(1.96^2)(25.7^2)}{5^2} = 101.49 \cong 102$$

Es decir, se requieren 102 pacientes. Los valores de Z_α se pueden obtener de la distribución normal estándar (Cuadro 1).

Si además se tiene una idea del tamaño de la población, es posible reducir el tamaño de muestra. Si se supone que en el centro hospitalario se producen 1000 cirugías de ese tipo al año ($N = 1000$), se puede ajustar el tamaño de muestra para poblaciones finitas (n) de la siguiente forma:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} = \frac{101.49}{1 + \frac{101.49}{1000}} = 92.14 \cong 93$$

Es decir, se requerirían 93 pacientes.

Tamaño de muestra para estimar una proporción.

Con frecuencia interesa estimar una proporción, por ejemplo la prevalencia de una determinada patología. Para calcular el tamaño de muestra en éstos casos, se debe tener una idea de la proporción que se espera encontrar en la población, lo que puede obtenerse de la literatura. Adicionalmente, se debe definir el nivel de confianza deseado y el error máximo permitido.

Suponga que se desea estimar la prevalencia de otitis media en niños de edad preescolar en el área de influencia de un determinado centro médico. Se establece un nivel de confianza del 90% y un error máximo permitido del 3% ($d = 0.03$). Para tener una idea de la prevalencia esperada se acude a la revisión de Sierra-Hernández y colaboradores (2004), que indica que esa patología representa el 18% ($p = 0.18$) de las consultas médicas de la población de interés. Si

Profesor del Programa de Maestría en Epidemiología, Posgrado en Ciencias Veterinarias, UNA.

Correo electrónico: jcamacho@ice.co.cr

ISSN 0001-6002/2008/50/1/20-21
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

se supone que la población es infinita o suficientemente grande, el tamaño de muestra se obtiene como:

$$n_0 = \frac{Z_\alpha^2 p(1-p)}{d^2} = \frac{(1.645^2)(0.18)(1-0.18)}{0.03^2} = 443.79 \cong 444$$

Se requiere una muestra de 444 pacientes. Si se supone que la población de interés es N = 5000 personas, podemos utilizar la fórmula mencionada antes para poblaciones finitas y el tamaño de muestra se reduce a 408 pacientes.

Tamaño de muestra para pruebas de hipótesis

Con frecuencia se desea comparar promedios o proporciones de 2 grupos, por ejemplo un grupo que recibió tratamiento versus un grupo control. Para el cálculo del tamaño de muestra en éstos casos es necesario tener en cuenta la magnitud de la diferencia que se considera importante clínicamente, el nivel de significancia o probabilidad de error tipo 1 máximo que se desea, la potencia estadística (ver AMC 49 (4):203-204), la variabilidad de la variable de interés, si la prueba de hipótesis es de una o dos colas (ver AMC 49(2):81-82) y el tamaño de la población.

Wong-McClure y León-Bratti (2006), por ejemplo, estudiaron el efecto de la terapia antirretroviral (TARV) en pacientes con VIH/Sida sobre distintas variables. Una de las hipótesis de interés fue la existencia de diferencias significativas entre los valores basales promedio de linfocitos T CD4+ en los grupos con y sin TARV. Si se supone que interesa determinar el tamaño de muestra necesario para detectar diferencias de 50 cels/mms o superiores, se establece un nivel de significancia del 5% ($\alpha = 0.05$) para una prueba de 2 colas y una potencia estadística del 80% ($1-\beta = 0.80$). Del estudio mencionado se puede estimar que la desviación estándar del número de linfocitos T CD4+ es 247 cels/mms. Con esa información se puede determinar el tamaño de muestra necesario, suponiendo que la población es infinita o suficientemente grande:

$$n_0 = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 S^2}{d^2} = \frac{2(1.96 + 0.842)^2 (247^2)}{50^2} = 383.19 \cong 384$$

Se requieren 384 pacientes en cada grupo. Si se conoce el tamaño de la población, se puede ajustar el tamaño de muestra, utilizando la fórmula mencionada al inicio. Si se supone una población de 2546 pacientes, el tamaño de muestra será:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} = \frac{384}{1 + \frac{384}{2546}} = 333.67 \cong 334$$

Los valores de Z_α y Z_β están asociados al nivel de significancia (α) y a la potencia estadística ($1-\beta$) respectivamente y sus valores se pueden obtener de la distribución normal estándar (Cuadro 1).

Para el caso de pruebas de hipótesis sobre dos proporciones, suponga que se quiere calcular el tamaño de muestra para estudiar el efecto de la talidomida en el tratamiento de úlceras bucales de pacientes de HIV/Sida. Se considera significativa la diferencia si el grupo tratado tiene una proporción de éxito 25% (0.25) superior al control (prueba de 1 cola), se establece un nivel de significancia del 5% ($\alpha=0.05$) y una potencia estadística del 90% ($1-\beta=0.90$). Es necesario tener una idea de la proporción de éxito en ambos grupos (p_1 y p_2), por lo que se acude a los resultados de un estudio previo en el que solo 1 de 23 (0.04) pacientes con placebo mejoró. (<http://pages.stern.nyu.edu/~jsimonof/Casebook/NewCases/Inference/thalcase.ps>).

El cálculo del tamaño de muestra es el siguiente:

$$n_0 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2p(1-p)} + Z_\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}; \quad p = \frac{|p_1 - p_2|}{2} = \frac{|0.29 - 0.04|}{2} = 0.125;$$

$$n_0 = \frac{(1.645 \sqrt{2(0.125)(1-0.125)} + 1.282 \sqrt{0.29(1-0.29) + 0.04(1-0.04)})^2}{(0.29 - 0.04)^2} \cong 32$$

Se requieren 32 pacientes por grupo. Nuevamente, si se tiene una idea del tamaño de población se puede aplicar la fórmula para poblaciones finitas y reducir el tamaño de muestra.

En cualquiera de los casos anteriores, si existe la posibilidad de perder pacientes de la muestra, se puede prever un incremento en el tamaño de muestra para compensar las pérdidas. Si R es la proporción de pérdidas, el tamaño de muestra ajustado será:

$$n_{ajustado} = n \left(\frac{1}{1-R} \right)$$

Cuadro 1. Valores de Z_α y Z_β para distintos niveles de significancia y potencia estadística

Significancia (α)	Valor de Z_α		Potencia ($1-\beta$)	Valor de Z_β
	Prueba 1 cola	Prueba 2 colas		
0.01	2.326	2.576	0.80	0.842
0.05	1.645	1.960	0.95	1.645
0.10	1.282	1.645	0.99	2.326

Referencias

1. Fernández, P. 2001. Determinación del tamaño muestral. Cad Aten Primaria 1996; 3: 138-14. Disponible en: (http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano_muestral2.pdf)
2. Gilete, V; Parés, P; Molet, J; Oliver, B; Tresserras, P y Bartumeus, F. 1998. Estimación del coste económico atribuible a la infección postoperatoria en neurocirugía. Neurocirugía, Vol.9 N.2, pp. 108-114. Disponible en: (<http://www.revistaneurocirugia.com/web/artics/artic6/artic6.htm>).
3. Sierra- Fernández ,H; Schultz- Faingezicht, M; Loaliza- Mendoza, C; Arguedas- Mohs, A. 2004. Otitis media: conceptos actuales. Act Méd Costarric 2004; 46: 125-131.
4. Wong-McClure, R, León-Bratti, M. Efecto de la terapia antirretroviral en la rehospitalización por enfermedad oportunista en Costa Rica. Act Méd Costarric 2006; 48(4):179-184 .