



Artículo especial

Tamaño de la muestra en investigación clínica

Size of sample in clinical investigation

Carlomagno Araya Alpizar* y M.P. Galindo Villardon

Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2008

Aceptado el 28 de octubre de 2008

On-line el 25 de marzo de 2009

Introducción

Una de las primeras disyuntivas que debe abordar un investigador es decidir el número de elementos a partir los que se recogerán los datos que constituirán la muestra para el estudio. Estudiar a toda la población (representada con N), que sería la manera más exacta de conocer lo que se pretende estudiar, es casi imposible en la práctica (o al menos muy caro). A partir de los datos observados en la muestra, se deben realizar pruebas estadísticas que permitan generalizar los resultados a la población de la que proceden, con una mínima probabilidad de error (por lo general, $\alpha \leq 5\%$).

La introducción del azar en el acto de selección muestral es un elemento de máxima importancia, pues los procedimientos probabilísticos (que necesariamente involucran al azar) satisfacen la exigencia intuitiva de eliminar, o por lo menos de mitigar, la carga subjetiva que podría influir en la elección de los elementos que se van a examinar y, por tanto, en las conclusiones a que éstos dan lugar.

Una pregunta que frecuentemente se plantean los investigadores es la siguiente: ¿Es representativo el estudio (o la muestra)? Las muestras tienen un fundamento matemático estadístico. Éste consiste en que, cuando se obtiene cierta cantidad de información de una muestra seleccionada «científicamente», se puede hacer la inferencia estadística de los resultados fundada matemáticamente en que estos resultados son válidos para la población de la que se ha extraído la muestra y que corresponden al objetivo del estudio, dentro de los límites de error y probabilidad. El muestreo probabilístico permite calcular de antemano la probabilidad de que cada elemento sea incluido en la muestra y, de esta manera, de que todos los elementos de la población tengan una probabilidad conocida (pero no nula) de ser elegidos para una

muestra, lo que ayuda a garantizar su representatividad. Sin embargo, este proceso aleatorizado no es garantía total para asegurar que la muestra al azar sea representativa de toda la población.

Esto, aparentemente sencillo, es más complicado de lo que parece a primera vista, ya que las muestras no aleatorizadas tienen una tendencia innata a presentar sesgos (desviaciones de sus características con respecto a las de la población de la que proceden). El tamaño de la muestra necesario debe estar condicionado por los objetivos del estudio, que determinarán el diseño, las variables que deben considerarse y todo el método planteado para dar respuesta a esos objetivos.

Factores determinantes del tamaño de la muestra

En principio, hay que rechazar la idea demasiado extendida de que la muestra debe ser proporcional al tamaño de la población. El tamaño de la muestra (representada con n) está en relación directa con la desviación típica de las puntuaciones en las características de la variable que se investiga. Cuanto más se agrupen los valores individuales de la variable estudiada alrededor de un valor central, se requerirá un menor tamaño de la muestra. La cuestión más controvertida en el cálculo del tamaño de la muestra es que es necesario conocer de antemano el valor de uno o más parámetros que sólo pueden estimarse una vez realizado el estudio. Una posibilidad es realizar un estudio piloto a fin de obtener un valor aproximado del parámetro desconocido; la alternativa más frecuente consiste en utilizar valores obtenidos de estudios previos similares. Un caso particular y que se utiliza regularmente es la desviación típica de una proporción (representada con p) cuyo valor es $\sqrt{p(1-p)}$ y que frecuentemente se representa como \sqrt{pq} . La máxima dispersión está asociada a una proporción del 0,50; $p = 0,5$ y $pq = 0,25$ que implica un tamaño de la muestra mayor. La decisión muy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmastat@usal.es (C. Araya Alpizar).

simplista, fácil o poco científica de seleccionar $p = 0,5$ implica un tamaño de la muestra mayor que el tamaño imprescindible; de esta manera, se consumen recursos de forma innecesaria. Si no hay restricciones éticas, ni restricciones prácticas, ni restricciones económicas, el tamaño de la muestra calculado debe entenderse como el tamaño mínimo necesario.

En cada uno de estos 2 contextos (estimación de un parámetro o realización de pruebas de hipótesis), las fórmulas para determinar el tamaño de la muestra dependen, a su vez, del parámetro concreto que se trata de estimar. Si el objetivo es encontrar diferencias, se utilizarán pruebas estadísticas bilaterales y esto deberá trasladarse a los cálculos del tamaño de la muestra. Por el contrario, si el objetivo es encontrar la superioridad de un determinado grupo de tratamiento (sin contemplar la posibilidad de decretar diferencias en sentido opuesto), la posición será dirigida y estará asociada a contrastes unilaterales.

La magnitud del error de muestreo de la inferencia es la probabilidad de que el parámetro poblacional se encuentre dentro de los límites que especifican los valores del estimador muestral. Más que un cálculo, suele ser un criterio definido convencionalmente por el investigador (expresado en unidades o en proporciones). Parece claro que si en los estudios de estimación se desea una precisión mayor (siempre asociada a un intervalo de confianza [IC] más estrecho), el tamaño de la muestra debería ser mayor. Por otra parte, si se quiere alcanzar una mayor certidumbre, se debe disminuir el error tipo I (representado con α), que es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula, aunque sea verdadera en la población. El valor $(1-\alpha)$ representa el grado de confianza; a mayor grado de confianza, se tendrá que aumentar el número de elementos de la muestra. La probabilidad de no rechazar una hipótesis que es falsa se representa con β y la potencia estadística se conoce como $1-\beta$. El procedimiento consiste en minimizar los riesgos hasta un grado aceptable.

En general, en todo estudio ocurre que hay elementos seleccionados para la muestra de los que no se obtiene la información requerida según los objetivos; por este motivo, una vez que se ha realizado el cálculo del tamaño de la muestra, se corrige frecuentemente para contemplar que un determinado porcentaje de elementos no fueron entrevistados. Para estimar el porcentaje, es necesario examinar la bibliografía previamente y observar qué porcentaje se obtuvo en estudios similares, con los mismos criterios de seguimiento y con la misma duración. A continuación, se presentan las fórmulas para el cálculo del tamaño de la muestra utilizadas para cada tipo de variable (variable continua o variable categórica) y utilizadas en los diseños de investigación más comunes (diseño de estimación y diseño de prueba de hipótesis).

Determinación del tamaño de la muestra

A continuación, se detalla la notación que se utilizará para facilitar la comprensión de las fórmulas. La media poblacional se denominará μ ; se denominará μ_1 a la media de referencia o a la media del grupo control y μ_2 a la media de la hipótesis alternativa que se desea detectar como estadísticamente significativa; se denominará Z_α al valor de la distribución normal estándar^a asociado al grado de significación y Z_β al valor correspondiente al error β aceptado, y se denominará σ a la desviación estándar (DE) de la distribución teórica y d a la magnitud del error de muestreo. Para variables categóricas, se denominará P a la

proporción de elementos que tienen la característica de interés y Q a la proporción de elementos que no la tienen. En contrastes de estadísticos, se denominará H_0 a la hipótesis nula e H_1 a la hipótesis alternativa.

Estimación de los parámetros

El objetivo de determinados estudios es la obtención de información de un parámetro que resuma la variable respuesta principal del estudio. En estas situaciones, se está interesado en obtener una estimación de un parámetro poblacional con un determinado grado de precisión. Entonces, el objetivo del estudio puede responderse mediante el IC del parámetro de interés que contenga de forma razonable el valor verdadero del parámetro objetivo.

Estimación de una media poblacional

Cuando la variable respuesta tiene una distribución normal, el parámetro que mejor la resume es la media poblacional. El intervalo es de la forma $\mu \in (x \pm d)$, donde d representa la magnitud del error de muestreo para un IC conocido. Se sabe que el error del muestreo es $d = Z_{1-\alpha/2} \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}}$, donde $\sigma_x = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ es el error estándar de la media aritmética para una población de tamaño desconocido. Si se despeja la fórmula y dado que $|Z_{\alpha/2}| = |Z_{1-\alpha/2}|$:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \sigma_x}{d} \right)^2$$

En la situación anterior, puede darse el caso de que la población estudiada sea relativamente pequeña y, por tanto, que la muestra represente una proporción elevada de la población total, o sea, mayor. En este caso, el tamaño de la muestra debe ser reajustado y debe considerarse la fórmula anterior como n_0 , lo que implica que $n = n_0 / (1 + \frac{n_0}{N})$.

Supóngase que se desea calcular cuántas mujeres será necesario estudiar para estimar la media de glucemia de las embarazadas que han acudido al servicio de paritorio de un determinado hospital; se establece un IC del 95% y un error de muestreo de 3 mg, y si se supone que la DE que se ha obtenido a partir de la prueba piloto es de 17 mg, entonces, el número mínimo de mujeres que ha de estudiarse será de $n = \left(\frac{1,96 \cdot 17}{3} \right)^2 = 124$.

Estimación de una proporción poblacional

Cuando interesa determinar la proporción de una categoría dentro de una variable cualitativa presente en una población, el tamaño de la muestra depende de los elementos de la población que tienen la categoría de interés o de su DE. La fórmula de la DE es $\sigma_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$ y la fórmula del error de muestreo es $d = |\hat{p} - P| = Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$. Si se resuelve respecto al tamaño de la muestra y se recuerda que el valor absoluto es $|Z_{\alpha/2}| = |Z_{1-\alpha/2}|$, se encuentra que:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{P(1-P)}}{d} \right)^2$$

Al aplicar la fórmula, primero hay que decidir si es posible estimar en forma aproximada el valor de la proporción de la población. En caso de aceptar con seguridad que esa proporción difiere mucho de 0,5, en una u otra dirección, se está en condiciones de obtener la precisión deseada, con un tamaño de muestra más pequeño y con una muestra de menor coste. Es necesario realizar una corrección del tamaño de la muestra para

^a La curva normal tiene en su eje x el valor estandarizado de la variable (valor Z) y el área bajo la curva representa la probabilidad asociada a ese valor (p. ej. valor α o β). Los riesgos α fijados suelen ser 0,01, 0,05 y 0,01 y los valores Z son 1,64; 1,96, y 2,57, respectivamente.

poblaciones finitas utilizando la fórmula anteriormente mencionada: n_0 y $n = n_0/1 + \frac{n_0}{N}$.

Por ejemplo, se desea estimar (con una precisión del 10%) el porcentaje de individuos de una determinada ciudad con un factor de riesgo. Se realiza un estudio piloto que proporciona una prevalencia del 35%; se decide fijar un IC del 95% y considerar un intervalo bilateral. El estudio para conseguir la precisión fijada en la estimación del porcentaje deseado debe incluir al menos $n = \left(\frac{1,65 \cdot \sqrt{0,35(1-0,35)}}{0,10} \right)^2 = 62$ sujetos.

Contraste de hipótesis

El objetivo de estos estudios es la comparación de 2 grupos o de 2 tratamientos distintos. La comparación se basa en la principal variable respuesta, íntimamente ligada al objetivo del estudio. En particular, se desea comparar un parámetro que resuma la variable respuesta principal del estudio. Un ejemplo clásico es la comparación del salario mensual que reciben varones y mujeres que tienen las mismas obligaciones y el mismo título profesional, con el propósito de analizar si hay diferencias significativas en los salarios promedios. Se está interesado en realizar una prueba estadística para rechazar la hipótesis nula y para confirmar la hipótesis alternativa. Se tratará de responder a la siguiente pregunta: ¿Cuántos elementos serán necesarios para conseguir detectar diferencias de la magnitud del error de muestreo y para confirmar la hipótesis alternativa?

Comparación de una media con una media poblacional de referencia

Para calcular el tamaño de la muestra, es necesario conocer los valores del riesgo α y del riesgo β , conocer la media de referencia aritmética y decidir si el contraste es bilateral o unilateral. Para encontrar la fórmula de cálculo del tamaño de la muestra, se especifican los errores α y β . A continuación, se despeja el valor crítico (representado con c), para obtener finalmente la siguiente expresión⁴:

$$n = \left[\frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_\beta)\sigma}{|\mu_1 - \mu_0|} \right]^2$$

Por ejemplo, se desea realizar un estudio para comprobar que la cantidad de ingesta diaria de fibra en una determinada población es inferior a la cantidad habitualmente recomendada de 20 g diarios. Se sabe que la DE de esta variable es de aproximadamente 10 g y que la ingesta en esta población es de 15 g¹. Se llevará a cabo el estudio para comparar una muestra con el valor teórico utilizando una prueba bilateral, un IC del 95% y una potencia de la prueba del 80%. Si se cree que las suposiciones sobre las magnitudes esperadas son ciertas, serán necesarios en el estudio $n = \left[\frac{(1,96 + 0,84) \cdot 10}{5} \right]^2 = 32$ sujetos.

Comparación de 2 medias independientes

En esta situación, se dispone de los datos de sujetos divididos en 2 muestras o en 2 grupos independientes; n_1 es el tamaño de la muestra para el grupo 1 (grupo de referencia) y n_2 es el tamaño de la muestra para el grupo 2 (grupo experimental). Si n es el tamaño de muestra ($n = n_1 + n_2$), entonces $n_1 = n w_1$, donde w_1 es la proporción de la muestra en el grupo 1. Además, se considera que la media de referencia es la primera media poblacional y que la media de la hipótesis alternativa es la segunda media poblacional; x es el punto de decisión en una escala de diferencias entre medias; Z_α es el valor de la distribución normal asociado al valor del error α aceptado y Z_β es el valor correspondiente al error

β aceptado. Asimismo, σ_1^2 y σ_2^2 son las variancias de ambas distribuciones que se asumen iguales para simplificar $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$. La especificación del error α y del error β correspondiente a la hipótesis alternativa y al valor crítico permite encontrar el tamaño de la muestra como:

$$n = 2 \left(\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_\beta)\sigma}{d} \right)^2$$

La cantidad $d = (\mu_1 - \mu_2)$ representa la magnitud mínima de la diferencia que se califica como clínicamente relevante y que se pretende detectar (en caso de que exista) como estadísticamente significativa con el IC y con la potencia de la prueba prefijadas. En los ensayos clínicos se conoce como tamaño del efecto⁶.

Por ejemplo, el objetivo de un estudio es conocer el efecto de un programa informativo de ejercicio y dieta sobre los valores de glucemia de gestantes diabéticas³, se plantea un diseño experimental con 2 grupos: a uno se le aplica la intervención y al otro no. Interesará conocer si hay diferencias en la media de glucemia entre ambos grupos. Si se sospecha un riesgo $\alpha = 0,01$, un riesgo $\beta = 0,15$, una DE de la glucemia de 10 y una diferencia mínima de las medias que se consideran relevantes entre los 2 grupos, la media de glucemia sería de 5 mg/dl. El tipo de contraste es bilateral y para datos independientes. Serán necesarias $n = 2 \left[\frac{(2,57 + 1,04) \cdot 10}{5} \right]^2 = 105$ mujeres en cada grupo.

Comparación con una proporción poblacional de referencia

Cuando la variable respuesta es cualitativa binaria, un objetivo puede ser la proporción de una muestra frente a un valor teórico. Los cálculos realizados, para determinar el tamaño de la muestra, se basan en la aproximación asintótica normal para proporciones. P_0 es la proporción conocida de referencia y P_1 es la proporción en el grupo expuesto; $d = (P_1 - P_0)$ es la magnitud del error de muestreo y, como se mencionó anteriormente, c es el «valor crítico» que se utiliza para tomar la decisión con respecto a la hipótesis nula. Para encontrar la fórmula de cálculo del tamaño de la muestra, se especifican los errores α y β , se encuentra el valor crítico y se considera $|Z_{1-\alpha}| = |-Z_\alpha|$ para obtener la fórmula del tamaño de la muestra:

$$n = \left[\frac{Z_\alpha \sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_\beta \sqrt{P_1(1-P_1)}}{d} \right]^2$$

Por ejemplo, se desea realizar un estudio para comparar la eficacia de una unidad de cuidados intensivos, en la que se han introducido importantes mejoras técnicas, respecto a la eficacia estándar. La eficacia de la unidad de cuidados intensivos se define como el porcentaje de sujetos recuperados satisfactoriamente según determinados criterios clínicos validados¹. Se sabe que habitualmente el porcentaje de recuperación es de aproximadamente el 80% (porcentaje que se toma como referencia) y se considera que una mejora en un 10% es clínicamente relevante. Se decide fijar un grado de significación del 50% y una potencia de la prueba del 85%, y considerar una prueba bilateral. Se necesitará

incluir un mínimo de $n = \left[\frac{1,65 \cdot \sqrt{0,8(1-0,8)} + 1,04 \cdot \sqrt{0,9(1-0,9)}}{0,10} \right]^2 = 95$ sujetos.

Comparación de 2 proporciones independientes

Sea por definición $\alpha = P(x > c/H_0)$ el valor del percentil de la distribución normal estándar, se restringe la solución a que $n_1 = n_2 = n$ y se recuerda que el error tipo I es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula: es verdadero que $P_1 = P_2$, donde $P = \frac{P_1 + P_2}{2}$. De forma similar, $\beta = P(x < c/H_1)$ es la especificación

Tabla 1
Comparación de 2 proporciones independientes ($\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,20$)

P1	P2							
	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90
0,10	157	48	25	15	10	7	5	4
0,20		231	64	30	17	11	7	5
0,30			280	73	33	18	11	7
0,40				305	76	33	17	10
0,50					305	73	30	15
0,60						280	64	25
0,70							231	48
0,80								157

P1: proporción en el grupo 1;

P2: proporción en el grupo 2.

del riesgo del error tipo II. Si $d = (P_1 - P_2)$ e iguala ambos términos con respecto al valor crítico y finalmente se despeja la igualdad respecto al tamaño de la muestra, se obtiene lo siguiente:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + \sqrt{P_2(1-P_2)}}}{d} \right]^2$$

En la [tabla 1](#), se presentan los tamaños de las muestras por grupo y los estudios de casos y controles utilizando un IC del 95% y una potencia de la prueba del 80%. Se observa que cuanto más semejantes son las proporciones de los grupos (o sea, la diferencia $[P_1 - P_2]$ tiende a 0), mayores son los tamaños de las muestras; de lo contrario, si las discrepancias son grandes, las muestras son pequeñas.

Para ilustrar el cálculo del tamaño de la muestra y comparar las 2 proporciones, supóngase que se quiere evaluar si el tratamiento 2 es mejor que el tratamiento 1 para el alivio del dolor, para lo que se diseña un ensayo clínico. Se sabe por datos previos que la eficacia del fármaco habitual es de alrededor del 70%; por otra parte, si el fármaco nuevo alivia el dolor en un 90% se lo considera clínicamente relevante. El grado de riesgo se fija en 0,05 y la potencia estadística en un 80%. En cada grupo son necesarios $n =$

$$\left[\frac{1,65 \sqrt{2,08(1-0,8)} + 0,84 \sqrt{0,7(1-0,7) + 0,9(1-0,9)}}{0,10} \right]^2 = 48 \text{ sujetos.}$$

Contrastes de hipótesis con riesgos relativos

Se utiliza la fórmula de comparación de proporciones independientes en un contraste bilateral. La característica que la distingue está en la forma de calcular la proporción P_1 (grupos expuestos) y la proporción P_2 (grupos no expuestos)⁵ a partir del riesgo relativo (RR). Los factores específicos que intervienen en el cálculo del tamaño para pruebas de hipótesis en cuanto a los RR son los siguientes: riesgo en los grupos expuestos (P_1), riesgo en los grupos no expuestos (P_2) y el valor aproximado del RR que se desea detectar como estadísticamente significativo. Estos 3 valores están relacionados entre sí del siguiente modo: $RR = \frac{P_1}{P_2}$, por lo que, si se especifican 2 de estos parámetros, el otro queda perfectamente determinado. La fórmula de cálculo se representa de la siguiente manera:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{(1+RR)(1-P_1(1+RR)/2)} + Z_{\beta} \sqrt{1+RR-P_1(1+RR)})^2}{P_1(1-RR)^2}$$

A continuación, se ilustra con un ejemplo el uso de la fórmula anterior. Supóngase que se desea saber si hay diferencias entre 2 tratamientos utilizados habitualmente para un determinado tipo de cáncer. Para esto, se planea realizar un estudio prospectivo en el que se recogerá el estatus de los sujetos (vivos o muertos) al

cabo de un año de ser tratados. Si se desea probar la hipótesis nula ($RR = 3$, IC del 95% y potencia de la prueba del 80%), la pregunta es ¿cuántos sujetos deberán estudiarse con cada tratamiento? A partir de experiencias previas, se estima que la probabilidad de fallecer entre los sujetos tratados con el tratamiento 1 es de un 10%. En cada tratamiento son necesarios 55 sujetos.

Contrastes de hipótesis con odds ratios

Se trata en realidad de la fórmula utilizada para la comparación de proporciones independientes en un contraste bilateral. La hipótesis de interés esta dada por: hipótesis nula (odds ratio [OR] = 1) frente a hipótesis alternativa ($OR \neq 1$). Si se conoce la probabilidad de exposición entre los grupos no expuestos y si se prevé que los OR asociados al factor de estudio son w , el valor del grupo expuesto es la frecuencia de exposición entre los casos. Entonces, se obtiene lo siguiente:

$$OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2}$$

Así, el problema del cálculo del tamaño de la muestra puede obtenerse con la fórmula de comparación de 2 proporciones. Por ejemplo, supóngase que se desea estudiar la existencia de una asociación entre el consumo de tabaco y el hecho de experimentar un infarto de miocardio. Para poner en evidencia esta asociación y cuantificar su magnitud, se diseña un estudio de casos y controles, en el que se investigará el consumo de tabaco de una serie de sujetos que han experimentado un infarto de miocardio (casos) y una serie de sujetos sanos (controles)⁵. Se cree que alrededor de un 40% de los casos no expuestos son fumadores y se considera como diferencia importante entre ambos grupos un OR de 4. Con estos datos, se puede calcular el tamaño necesario de la muestra en cada grupo para detectar un OR de 4 como significativamente diferente de un grupo con un IC del 95% y una potencia de la prueba del 80%. Se necesitarán 35 sujetos por grupo.

Comparación de curvas de supervivencia

Para la comparación de curvas de supervivencia, se contrasta la diferencia entre tasas de mortalidad (o tasas de riesgo) de los 2 grupos, o sea, su RR. Si se desea calcular el tamaño de la muestra para encontrar un determinado valor de RR, se debe conocer lo siguiente: una idea del valor aproximado del RR que se desea detectar, la proporción de expuestos al factor de estudio, el porcentaje de observaciones censuradas (éste se denominará ψ) que se espera en el total de la muestra, el IC ($1-\alpha$) con el que se desea trabajar, y, finalmente, la potencia ($1-\beta$) que se quiere para el estudio. Con estos datos, el cálculo del tamaño de la muestra puede abordarse mediante la fórmula:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})}{(\log(RR))^2(1-\psi)(1-p)p}$$

Supóngase que se desea saber qué diferencias hay entre 2 tratamientos (tratamiento 1 y tratamiento 2) utilizados habitualmente para un determinado tipo de cáncer. El primer tratamiento suele aplicarse al 70% de los sujetos que presentan ese tipo de cáncer, mientras que el segundo tratamiento suele aplicarse sólo al 30% de los enfermos. Así, para detectar un RR de 3, con un porcentaje de observaciones censuradas de 0, con un IC del 95% y con una potencia de la prueba del 80%, se necesitaría recoger información de 31 sujetos.

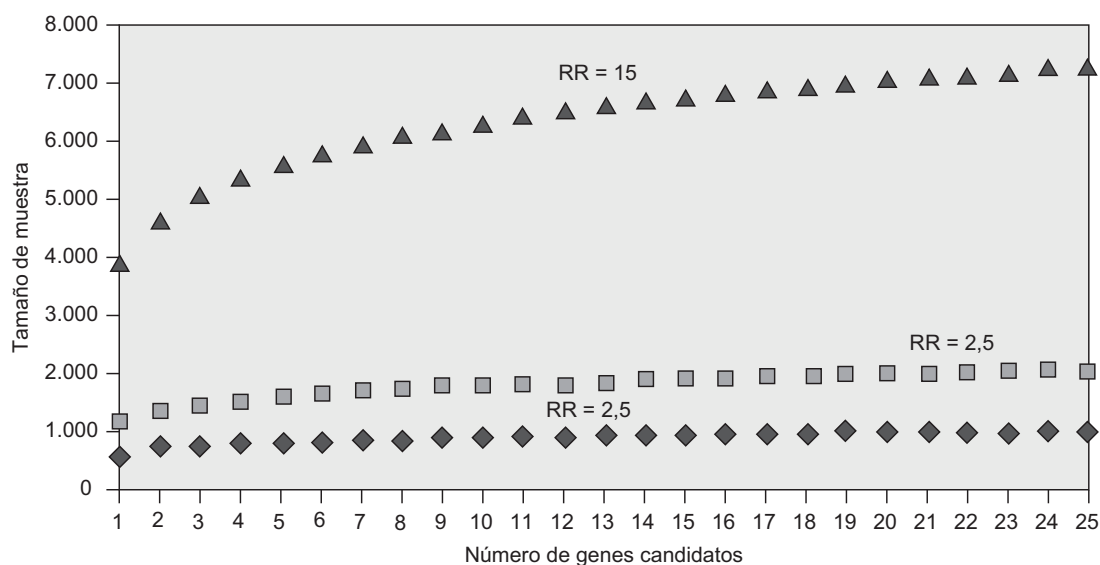


Figura 1.

Comparación de proporciones en estudios de genes candidatos

Un gen candidato es aquel que los investigadores piensan que puede estar relacionado con una enfermedad o con un cuadro clínico particular. Es importante señalar que antes de identificar los genes que están asociados a un trastorno particular, los investigadores pueden estudiar muchos genes candidatos diferentes. La asociación estadística entre los genes está determinada por la hipótesis nula ($P_1 - P_2 = 0$) frente a la hipótesis alternativa ($P_1 - P_2 \neq 0$). Se observan estas proporciones en los grupos expuestos y en los grupos no expuestos. El tamaño de la muestra^b necesario para el grupo expuesto está dado por la fórmula²

$$n_E = \frac{m}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{mr(P_1 - P_2)}} \right]^2$$

donde: $m = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{(r+1)\bar{P}\bar{Q}} - Z_{(1-\beta)} \sqrt{rP_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{r(P_1 - P_2)^2}$, $\bar{P} = \frac{P_1 + rP_2}{r+1} \Rightarrow \bar{Q} = 1 - \bar{P}$,

$r = \frac{(1-p)^2}{p^2 + 2p(1-p)}$ (razón entre los grupos no expuestos y los grupos expuestos) y $n_c = m n_E$ (muestra para el grupo expuesto).

Por ejemplo, supóngase que se desea realizar un estudio sobre la genética del síndrome del intestino irritable, ¿cuál sería el tamaño de la muestra para una potencia de 0,80 en la prueba estadística ($1 - \beta$) para 3 genes candidatos, con un grado de significación de 0,05 (α), una prevalencia en la población del 10% (P_2), un RR deseado de 2,5 y una frecuencia en la población del 5% (p)? El tamaño de la muestra ($n = 705$) resulta de los siguientes valores: $r = 9,256$, $\alpha^* = 0,0083$, $P_1 = 0,25$, $m = 62$, $n_E = 69$ y $n_c = 636$. La figura 1 presenta la tendencia del tamaño de la muestra conforme aumenta el número de genes candidatos; se observa que para un RR = 1,5 la muestra tiende a crecer muy rápidamente, en general son más de 4.000 personas.

Consideraciones finales

La decisión sobre el tamaño de la muestra es muy importante. Una muestra demasiado grande implica un gasto excesivo de recursos y, por el contrario, una muestra demasiado pequeña disminuye la utilidad de los resultados. Es imprescindible calcular el tamaño necesario de la muestra según los objetivos del estudio, el diseño planteado y el tipo de variables, así como también decidir qué técnica de muestreo se utilizará para seleccionar a los sujetos. Los conceptos más problemáticos asociados al muestreo son la «variabilidad» de los elementos de la población con respecto a la característica de interés y la «representatividad» de las muestras. Al respecto, hay falacias acerca de que un tamaño elevado de la muestra hace a ésta más representativa; asimismo, se conoce muy poco de la relación inversa entre el tamaño de la muestra y la variabilidad. Por último, la utilización de las variables continuas suele conducir a muestras más pequeñas que las de las variables categóricas. Además, también el uso de contrastes unilaterales reduce el tamaño de la muestra.

Bibliografía

1. Badiella BL, Marino PA. Cálculo del tamaño muestral. Manual programa Ene 2.0. Madrid, GlaxoSmithKline, S.A. Madrid, 2006.
2. Belfer MD, Wu T, Kigman A, Raj KK, Goldman MD, Max BM. Candidate gene studies of human pain mechanisms. Am Soc of Anesthesiol. 2004;100:1562–72.
3. Gallego CF. Cálculo del tamaño de la muestra. Matronas Profesión (Barc). 2004;5:5–13.
4. Marrugat J, Vila J, Pavesi J, Sanz F. Estimación del tamaño de muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin (Barc). 1998;111:267–76.
5. Pértegas DS, Fernández PS. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. Cad Aten Primaria (Coruña). 2002(9):30–3.
6. Organización Panamericana de la Salud. El efecto placebo en los estudios sobre la depresión mayor. Rev Panam Salud Pública [revista electrónica]. 2002;12(3): [consultado 24-10-2008]; Disponible en: URL: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892002000900011.

^b Se realiza el ajuste del cálculo de la muestra utilizando el criterio de error de Bonferroni ($\alpha^* = \alpha/k$). El método de Bonferroni enuncia que, cuando se quiere comparar 2 poblaciones a través de k características medidas en éstas, cada comparación individual ha de hacerse a un error de α/k , si se desea obtener un error global de α .