INCMNSZ

Tamaño muestral para estudios clínicos.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Y
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Autores:
Dra. Liliana Muñoz Hernandez
Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

INCMNSZ

Introducción

Los comités de Ética en Investigación y de Investigación Clínica le dan la bienvenida a este curso, cuyo objetivo es que usted cuente con las herramientas necesarias para hacer el cálculo de muestra de estudios clínicos.

INCMNSZ

Temario

1.- El tamaño de muestra. Marco conceptual

2.- Trabajando sobre la hipótesis de nulidad. Errores sistemáticos.

3.- El diseño del estudio, determinante del abordaje del tamaño de muestra.

4.- Información, parámetros y supuestos para hacer el cálculo de número de sujetos a muestrear.

5.- Fórmulas

*Para variables dimensionales. (Una muestra dependiente, dos muestras dependientes y dos muestras independientes)

* Para variables no dimensionales (Una proporción, dos proporciones)

6.-Que hacer cuando no hay información suficiente para calcular la muestra?

7.-Errores comunes a evitar.

8.- Ejercicios.

9.- Aplicaciones electrónicas para el cálculo de tamaño de muestra

10.- Lecturas recomendadas

INCMNSZ

Marco conceptual

"El tamaño de muestra"

- Una vez que el investigador ha decidido qué va a estudiar y qué diseño utilizará, debe decidir cuántos sujetos estudiará

- Incluso el más riguroso estudio puede fallar en mostrar un resultado si la muestra es insuficiente (error tipo II), y por otro lado, un estudio con gran número de muestra puede resultar complejo, costoso e innecesario.

- El objetivo de planear un tamaño de muestra es estimar el número apropiado de sujetos, para un diseño determinado.

INCMNSZ

El tamaño de muestra se basa en la hipótesis

- **Rechazar o aceptar la hipótesis de nulidad (o de no diferencia), es el objetivo de todo estudio clínico.**

Requiere que tengamos el número de observaciones suficientes, para no incurrir en errores estadísticos.

- ***Errores de los estudios que se pueden evitar planeando un adecuado número de muestra:***

*Error tipo I o tipo α

Rechazar la hipótesis nula cuando era verdadera (es decir, afirmar que hay diferencias entre una comparación, cuando no las hay). Un falso positivo

*Error tipo II o β

Aceptar la hipótesis de nulidad cuando no era verdadera (afirmar que no existen diferencias en la comparación, cuando si las hay). Un falso negativo

INCMNSZ

Factores que se deben considerar para elegir el abordaje del cálculo

- Características del diseño del estudio: El primer paso es definir los grupos de comparación y el tipo de variable principal del estudio
  - Dos muestras independientes con variables dimensionales o no dimensionales.
  - Dos muestras dependientes con variables dimensionales o no dimensionales (diseño pareado)
  - Una muestra dimensional o no dimensional (estudios de antes y después)
  - Una variable dimensional para establecer una correlación (estudios de correlación)
  - Una o muchas variables no dimensionales. Estudios para replicar un resultado (estudios genéticos)

- Características generales de las variables de desenlace:
  - Dimensional (cuantitativa)
  - No dimensional (categórica)

INCMNSZ

Información con la que se debe contar para usar las formulas de los cálculos.

- Tamaño del efecto: Es el cambio que se espera que la variable predictora origine en la variable de desenlace.
  - Usualmente no se conoce con certeza y es el objetivo de la investigación!!
  - Sin embargo el investigador debe elegir el tamaño del efecto (o la magnitud de la asociación) , en base a publicaciones previas en áreas relacionadas para hacer una conjetura informada y razonable del tamaño del efecto deseado.
  - Si no hay datos disponibles puede ser necesario hacer un estudio piloto.
  - Alternativamente, el investigador puede elegir el efecto más pequeño, que en su opinión sea clínicamente relevante.

INCMNSZ

Información con la que se debe contar para usar las formulas

Aplica para todas las fórmulas

- α, β y poder:

*El valor de Alfa y Beta es el límite máximo que el investigador establece para tolerar los errores tipo I y II (alfa y beta, respectivamente).

*Por convención, el limite de alfa es de 0.05 (α= 1.96), es decir, 5% de probabilidad de incorrectamente rechazar la hipótesis nula si es verdadera (en otras palabras 1 posibilidad en 20 de que los resultados sean por azar). El nivel de alfa es arbitrario y puede ser menor (a discreción del investigador, sobre todo si es muy trascendente evitar un error tipo 1).

*La probabilidad de un error tipo 2 es llamada beta; 1-Beta es llamado poder y es la probabilidad de correctamente rechazar la hipótesis de nulidad en la muestra, si el efecto en la población es igual o mayor al tamaño del efecto predicho.

INCMNSZ

Información con la que se debe contar para usar las formulas de los cálculos.

Aplica para todas las fórmulas

- α, β y poder:

*Si se establece un Beta de 0.10, el investigador ha decidido que aceptará un 10% de probabilidad de perder la asociación de un efecto dado, si es que existe. Esto representa un poder de 0.90, o 90% de probabilidad de encontrar una asociación del tamaño que se busca o mayor. Por convención, el poder permitido no deberá ser menor de 80%.

- Variabilidad

La representación estadística de la variabilidad en una muestra es su variancia y desviación estándar. Entre más grande sea la variabilidad entre las muestras (variables de desenlace), se traslaparan más entre los grupos y será más difícil mostrar una diferencia entre ellos.

INCMNSZ

- **Errores comunes!!!**

- El tamaño de muestra se elige en base al cambio que se espera de la variable DEPENDIENTE (de desenlace) y no en las independientes (predictoras).

- Las unidades en las que se reporta la variable de descenlace influyen en la decisión del tipo de formula que se usará.
  - Ejemplo: Si la variable de desenlace se describe en porcentaje, cómo la hemoglobina glucosilada (A1C%), NO se deben elegir fórmulas para buscar diferencias de proporciones, ya que es una variable dimensional (o cuantitativa).

INCMNSZ

Fórmulas para estudios clínicos.

- Si la variable es dimensional (continua), el abordaje es el de diferencia de medias o promedios:

  1.- Diferencias entre dos medias de muestras independientes

  2.- Diferencia entre dos medias de muestras dependientes

  3.- Diferencia entre una media de una muestra (antes y después)

- Si la variable es no dimensional, el abordaje es el de diferencia de proporciones.

INCMNSZ

Diferencia de una media
Estudio antes y después

$$n = \left[\frac{\sigma\left(z_\alpha + z_\beta\right)}{\mu - \mu_0} \right]^2$$

- Donde:
- σ = Desviación estándar
- Zα= 1,96 (si significancia es de 0.05)
- Zβ= 0,84 (si poder es de 80%)
- M= Media de referencia (hipotetizada)
- Mo= Media deseada (proyectada)

INCMNSZ

Diferencia de dos medias dependientes. **Estudios pareados.**

**Se toma el delta del grupo 1-(del promedio inicial y final de la variable de desenlace) y el delta del grupo 2, y se calcula la desviación estándar (DE) de los 2 deltas. -Un error común es considerar la DE de la variable de desenlace y no la DE del cambio, es decir del delta)

- Donde:
- σ d= Desviación es
- Zα= 1,96 (si significancia es de 0.05)
- Zβ= 0,84 (si poder es de 80%)
- Δ-0= Diferencia entre la media de una muestra vs la otra muestra, menos 0.

INCMNSZ

Diferencia de dos medias –independientes
Estudios aleatorizados con dos grupos Independientes.

*Recuerde que la varianza es la desviación estandar al cuadrado

$$n_1 = \left(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 k\right)\frac{\left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

$$n_2 = \left(\frac{\sigma_1^2}{k} + \sigma_2^2\right)\frac{\left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

donde

$$k = \frac{n_1}{n_2}$$

- Donde:
- $\sigma 1^2$=Varianza del grupo 1*
- $\sigma 2^2$= Varianza del grupo 2*
- $Z\alpha$= 1,96 (si significancia es de 0.05)
- $Z\beta$= 0,84 (si poder es de 80%)
- M1= Media del grupo 1
- M2= Media del grupo 2
- K= En caso de grupos desbalanceados, K es el radio entre las dos muestras. En este caso se tiene que calcular la N del primer grupo y posteriormente la N del grupo 2

INCMNSZ

Diferencia de una proporción
Estudio antes y después, donde la variable de desenlace es categórica, dicotómica.

$$n = \frac{\pi_0\theta_0\left(z_\alpha + z_\beta\sqrt{\frac{\pi\theta}{\pi_0\theta_0}}\right)^2}{(\pi - \pi_0)^2}$$

- Donde:
- π= proporción muestral hipotetizada
- π_0= proporción muestral proyectada
- θ_0 y θ = Complemento de π_o y π
- $Z\beta$= 0,84 (si poder es de 80%)
- $Z\alpha$= 1,96 (si significancia es de 0.05)

INCMNSZ

Diferencia de dos proporciones.

Estudios aleatorizados con dos grupos independientes donde la variable de desenlace es dicotómica

$$n_1 = \frac{\left(z_\alpha \sqrt{\pi\bar{\theta}(1+k)} + z_\beta \sqrt{k(\pi_1\theta_1 + \pi_2\theta_2)}\right)^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

$$n_2 = \frac{n_1}{k}$$

donde

$$k = \frac{n_1}{n_2}$$

Donde:

- Π_1= proporción muestral grupo 1
- Π_2= proporción muestral grupo 2
- θ_1 y θ_2 = Complemento de π_1 y π_2
- π y θ= promedio de π_1 y π_2 y θ_1 y θ_2
- Zβ= 1.64 (si poder es de 80%)
- Zα= 1,96 (si significancia es de 0.05)
- K= Si la muestra es desbalanceada, K es el radio entre N1 y N2, en este caso se calcula N1 primero y posteriormente N2

INCMNSZ

Factores que impactan en el tamaño de la muestra, en variables dimensionales.

- La varianza o variabilidad entre las observaciones
  - Lo vemos cómo desviación estándar (DE o sigma σ)
  - A mayor sea la desviación estándar de las muestras, más observaciones serán requeridas para establecer diferencias
  - Por eso usted siempre observará este parámetro dentro del **numerador** de las formulas. Pues a mayor sea el numerador entre **denominador** en una división, mayor será el resultado.
  - Lo mismo aplica para la posición en la formula (en el numerador) del poder y grado de significancia, entre mayores sean, aumentará el tamaño de muestra.

INCMNSZ

Factores que impactan en el tamaño de la muestra, en variables dimensionales.

- La diferencia entre las muestras (tamaño del efecto)
  - Entre menor o más pequeña sea la diferencia que se busca, se requerirá mayor número de muestra (más observaciones). Si la magnitud de la diferencia es grande, será fácil observar una diferencia y -se requerirán pocas observaciones para mostrar tal diferencia.
  - -Por eso este parámetro se encuentra en el **denominador** de la división, pues entre menor sea el **denominador** entre el **numerador**, el resultado será mayor.

INCMNSZ

Factores que impactan en el tamaño de la muestra, en variables dimensionales

- Observe de nuevo la disposición del numerador y denominador de las fórmulas y lo comprenderá mejor!!-:

$$n = \left[\frac{\sigma\left(z_\alpha + z_\beta\right)}{\mu - \mu_0} \right]^2$$

Una muestra dependiente

$$n = \left[\frac{\sigma_d\left(z_\alpha + z_\beta\right)}{\Delta - 0} \right]^2$$

Dos muestras dependientes

$$n_1 = \left(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 k\right) \frac{\left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

$$n_2 = \left(\frac{\sigma_1^2}{k} + \sigma_2^2 \right) \frac{\left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

Dos muestras independientes

donde

$$k = \frac{n_1}{n_2}$$

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

- Otros abordajes empleados para cálculo de muestras en estudios epidemiológicos se basan en:
  - Muestras estratificadas (Mantel-Haenszel)
    - Basado en tablas 2 x 2

N= $$= \left(z_{1-\alpha/2}\sqrt{B_1} + z_{1-\beta}\sqrt{B_1 + \gamma B_2}\right)^2 \Big/ \left(\gamma B_1 + \frac{\gamma^2}{2} B_2\right)^2$$

Donde:

Zβ= 0,84 (si poder es de 80%)

Zα= 1,96 (si significancia es de 0.05)

γ= OR

B1= $$= \sum_{i=1}^{k} B_{1i}$$

B2= $$= \sum_{i=1}^{k} B_{2i}$$

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

- Otros abordajes empleados para cálculo de muestras en estudios epidemiológicos se basan en:
  - OR, HR, intervalos de confianza y correlaciones.
    - En este caso, la estimación del tamaño del efecto se basa en una medida de riesgo, una correlación o intervalos de confianza. El resto de supuestos es similar a lo ya expuesto.
    - Fórmula para «r» coeficiente de correlación:
      - $N= [(z\alpha + z\beta) \% C]^2 + 3$
      - Donde:
        - $C= 0.5 \times in [1+r)/(1-r)]$

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

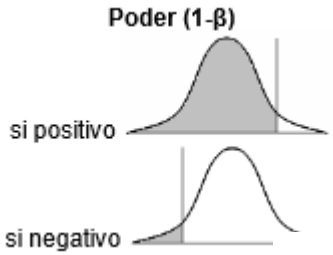
CALCULANDO EL PODER DEL ESTUDIO.

- El cálculo de tamaño de muestra es una estimación a priori, basado en resultados previamente reportados en la literatura.
- Cuando no existe información suficiente, puede ser necesario iniciar un estudio piloto para generar información que detecte un efecto que permita encontrar una diferencia con un poder aceptable (arriba de 80%).
- En este caso, conforme se desarrolla el estudio y se incluyen observaciones, el investigador puede hacer un cálculo del poder a partir del número de sujetos y el tamaño del efecto.
- Esto implica, despejar el poder de la fórmula para estimar N.
- Este ejercicio, además, es útil para descartar que la hipótesis nula fue aceptada incorrectamente por un error tipo II (falta de poder).

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

CALCULANDO EL PODER DEL ESTUDIO.



Diferencia de medias, una muestra $$z_{1-\beta} = -z_{\alpha} + \frac{\sqrt{n}|\mu - \mu_0|}{\sigma}$$

Diferencia de medias, dos muestras dependientes $$z_{1-\beta} = -z_{\alpha} + \frac{\sqrt{n}|\Delta - 0|}{\sigma_d}$$

Diferencia de medias, dos muestras independientes $$z_{1-\beta} = -z_{\alpha} + \frac{\sqrt{n_1}|\mu_1 - \mu_2|}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 k}}$$

Diferencia de proporciones, una muestra $$z_{1-\beta} = \sqrt{\frac{\pi_0\theta_0}{\pi\theta}}\left(-z_{\alpha} + \frac{\sqrt{n}|\pi - \pi_0|}{\sqrt{\pi_0\theta_0}}\right)$$

Diferencia de proporciones, dos muestras independientes. $$z_{1-\beta} = \frac{-z_{\alpha}\sqrt{\pi\theta\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} + |\pi_1 - \pi_2|}{\sqrt{\frac{\pi_1\theta_1}{n_1} + \frac{\pi_2\theta_2}{n_2}}}$$

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

- El tamaño de muestra nos indica el número de sujetos para ser analizados, no para ser reclutados, por lo que el investigador debe considerar las pérdidas y sumarlas a la N final.

- Lo ideal es tener menos de 10% de pérdidas, 10-19% puede ser « aceptable » y más de 20% es subóptimo y los resultados de estos estudios pueden ser cuestionables.

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

- Antes de planear el cálculo de muestra, el investigador debe tener definida la hipótesis nula, especificar los « lados » de la hipótesis:
  - Si la hipótesis tiene sólo una dirección, (ya sea por que este definida biologicamente, o por que sólo una dirección sea clinicamente importante, o incluso a discreción del investigador), se usa un abordaje de « un lado » o « una cola ». En caso contrario, cuando la hipótesis tiene dos direcciones, se usa el abordaje de « dos colas ».
  - No se debe avanzar en la investigación sin calcular el tamaño de muestra en esta etapa, ya que es una etapa donde se pueden hacer cambios, de acuerdo a la factibilidad del estudio.

INCMNSZ

Consideraciones para hacer el cálculo de tamaño de muestra

- Conclusiones: Los pasos necesarios para estimar el tamaño de muestra son:
  - 1.- Establecer la hipótesis nula y alterna y especificar las colas (direcciones que tendrá la hipótesis)
  - 2.- Seleccionar la prueba estadística con la que se analizarán los datos (usted se dará cuenta que la fórmula para calcular la muestra, surge de despejar « N » de la fórmula para probar la hipótesis). Esta selección se hace en base al tipo de la variable de des~~c~~enlace (conocer el diseño del estudio es fundamental).
  - 3.- Estimar el tamaño del efecto y su dispersión (DE) en caso de variables dimensionales y tamaño del efecto y sus complementos en variables no dimensionales.
  - 4.- Especificar los valores de α y β, basado en la importancia de evitar errores tipo I y II.
  - 5.- Ajustar para potenciales pérdidas

INCMNSZ

Ejercicios.

- Ahora usted está preparado y conoce los conceptos básicos, para determinar que formula usar, así cómo los parámetros con los que debe contar para que sea posible su utilización.
- Resuelva los siguientes ejercicios.
- Si tiene dudas, puede regresar a las diapositivas para resolverlas.

INCMNSZ

Ejercicio 1

- Se planea un estudio aleatorizado, controlado con placebo, para probar el efecto del medicamento X sobre el control de la DM2 moderadamente descontrolada (hemoglobina glucosilada entre 7.5 y 8.5%)
  - Grupo de tratamiento. Metformina-+ medicamento X
  - Grupo control. Metformina + placebo
  - Variable de desenlace hemoglobina glucosilada.
  - Hipótesis nula: el tratamiento con medicamento X en pacientes con DM 2 moderadamente descontrolada no modifica los niveles de hemoglobina glucosilada después de 3 meses.
  - Hipótesis alterna: el tratamiento con medicamento X mejora un 10% los niveles de hemoglobina glucosilada después de 3 meses.
  - Un estudio previo, mostró que el tratamiento con el medicamento X disminuyó los niveles de hemoglobina glucosilada en 1,2±0,5 (de 8.2 a 7%) en comparación con el grupo placebo 0,8 ± 0,4 (de 8,2 a 7,4 %).

INCMNSZ

Ejercicio 1

- Se planea un estudio aleatorizado, controlado con placebo, para probar el efecto del medicamento X sobre el control de la DM2 moderadamente descontrolada (hemoglobina glucosilada entre 7.5 y 8.5%)

Preguntas:

1.- Describa tipo de estudio?

2.- Describa variable dependiente e independiente.

3.- Describa tamaño del efecto que se puede proponer para su estudio.

4.- Usted desea tener una probabilidad de rechazar la hipótesis nula incorrectamente de 5% y una probabilidad de no encontrar asociación aún existiendo de 10%. De acuerdo a estos límites de tolerancia, describa 1-β y α que usará en su estudio.

5.- .- De acuerdo a su hipótesis, que supuestos debe considerar?

6.- Qué fórmula usaría y cuantos sujetos necesita incluir en su estudio?

INCMNSZ

Ejercicio 1

Respuestas:

1.- Describa tipo de estudio?

Ensayo clínico aleatorizado con 2 grupos independientes.

2.- Describa variable dependiente e independiente.

Dependiente: hemoglobina glucosilada

- Independiente: tratamiento con medicamento X

3.- Describa tamaño del efecto que se puede proponer para su estudio.

El estudio previo mostró que el medicamento X disminuye en promedio 0,4 % (diferencia del 6%) la hemoglobina glucosilada, en comparación con placebo.

Existe la alternativa de proponer un efecto similar al estudio previo , o bien calcular el 10 % de mejoría que se propone en este estudio, ya que es razonable de acuerdo a datos previos en la literatura.

INCMNSZ

Ejercicio 1

Respuestas :

4.- Usted desea tener una probabilidad de rechazar la hipótesis nula incorrectamente de 5% y una probabilidad de no encontrar asociación aún existiendo de 10%. De acuerdo a estos límites de tolerancia, describa 1-β y α que usará en su estudio.

α= 0,05 (1,96)

B= 0,10 poder= 1-β= 0,90 o 90% (1,28)

5.- .- De acuerdo a su hipótesis, que supuestos debe considerar?

La hipótesis es de una cola, ya que se postula una mejoría, y no se considera que los sujetos que reciban el medicamento X puedan presentar un deterioro en los niveles de hemoglobina glucosilada (sólo hay una dirección en la hipótesis).

El tratamiento con el medicamento X ha demostrado en estudios fase 3 que su perfil de seguridad es aceptable. Por lo que considerando factores como costos, riesgo beneficio y factibilidad, se ha decidido tener grupos con el mismo número de sujetos (balanceada)

INCMNSZ

Ejercicio 1

Preguntas:

6.- Qué formula usaría y cuantos sujetos necesita incluir en su estudio?
Diferencia de medias para dos muestras independientes=

Recuerde: usted puede usar los datos que obtuvo de la literatura.
O bien en base a estos datos, hacer el cálculo para obtener un 10% de mejoría, en este caso en lugar de poner 7% en la media 1, pondrá 6.7% que corresponde a 10% de mejoría en comparación del 7.4% que obtuvieron los sujetos que no fueron tratados con sitagliptina.
En ese caso su estimado de N será: 10 pacientes por grupo.
Atención: disminuyó dramáticamente su número de sujetos a incluir ya que apostó por una diferencia mayor entre los 2 grupos.

K= 1

$$n1= (0,4^2 + 0,5^2 * 1) * ((1,96 + 1,28)^2 / (6,7-7,4))^2$$

N1= 9
N2= 9

Más 10% de pérdidas= 10 sujetos por grupo.

a grupo.

Ejercicio 1

$$n_1 = \left(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 k\right)\frac{\left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

$$n_2 = \left(\frac{\sigma_1^2}{k} + \sigma_2^2\right)\frac{\left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{\left(\mu_1 - \mu_2\right)^2}$$

donde

$$k = \frac{n_1}{n_2}$$

Usted puede confirmar el resultado con calculadoras ONLINE para estimar tamaño de muestra. Esto le ayudará a confirmar su resultado, asegurándose que uso la fórmula correcta y que introdujo los parámetros adecuadamente:

```
Estimated sample size for two-sample comparison of means

Test Ho: m1 = m2, where m1 is the mean in population 1
                  and m2 is the mean in population 2
Assumptions:

         alpha =   0.0500  (two-sided)
         power =   0.9000
            m1 =        7
            m2 =      7.4
           sd1 =       .5
           sd2 =       .4
         n2/n1 =     1.00

Estimated required sample sizes:

            n1 =       27
            n2 =       27
```

Recuerde sumar las pérdidas al resultado obtenido de la la calculadora ONLINE (algunas de ellas lo estiman, sólo si usted lo solicita). En este ejemplo, la N, asumiendo 10% de pérdidas, es 29 sujetos en cada grupo

Ejercicio 2

Tomando el mismo estudio descrito en el ejercicio 1, usted ha considerado (a priori) que existen variables que pueden predecir el resultado de forma independiente al tratamiento con el medicamento X (ej. el índice de masa corporal y la edad), por lo cual usted decide parear a sus grupos por estas características.

Con este nuevo diseño, conteste las mismas preguntas que se plantearon en el ejercicio 1.

Preguntas:

1.- Describa tipo de estudio?
Estudio comparativo, pareado.

2.- Describa variable dependiente e independiente.
Variable Dependiente: hemoglobina glucosilada
Variable Independiente: Tratamiento con medicamento X

3.- Describa tamaño del efecto que se puede proponer para su estudio.
El estudio previo mostró que el medicamento X disminuye en promedio 0,4 % (diferencia del 5%) la hemoglobina glucosilada, en comparación con placebo.
Existe la alternativa de proponer un efecto similar al estudio previo , o bien calcular el 10 % de mejoría que se propone en este estudio, ya que es razonable de acuerdo a datos previos en la literatura.

INCMNSZ

Ejercicio 2

Respuestas :

4.- Usted desea tener una probabilidad de rechazar la hipótesis nula incorrectamente de 5% y una probabilidad de no encontrar asociación aún existiendo de 10%. De acuerdo a estos límites de tolerancia, describa 1-β y α que usará en su estudio.

α= 0,05 (1,645) La hipótesis es de una cola

B= 0,10 poder= 1-β= 0,90 o 90% (1,28)

5.- .- De acuerdo a su hipótesis, que supuestos debe considerar?

La hipótesis es de una cola, ya que se postula una mejoría, y no se considera que los sujetos que reciban el medicamento X puedan presentar un deterioro en los niveles de hemoglobina glucosilada (sólo hay una dirección en la hipótesis).

INCMNSZ

Ejercicio 2

Preguntas:

La alternativa de parear la muestra, disminuye la variabilidad de la variable de descenlace entre los grupos, ya que en teoría las características de los grupos son más homogeneas.
Como usted observó, esta estrategia se ve reflejada en una disminución del tamaño de muestra requerido en el estudio.

$$n = \left[\frac{\sigma_d \left(Z_\alpha + Z_\beta \right)}{\Delta - 0} \right]^2$$

$n = [0{,}5 * (1{,}645 + 1{,}28)/0{,}4]^2$

N= 14 pacientes por grupo

Más 10% de pérdidas. Se requieren 15 pacientes en cada grupo.

Programas online para cálculo de muestra

- STATA version 11, 13 (statistics, power and sample size)
- Biostats.usc.edu/software. Versión para descarga gratuita del programa QUANTOS para MAC y PC.

Lecturas recomendadas

- Fundamentals of Biostatistics. Seventh edition

Bernard Rosner.Harvard University 2010.

- Designing Clinical Research , Third edition. Stephen B. Hulley 2007.

- Basic and clinical biostatistics. Forth edition. Dawson B, McGraw Hill Companies, Inc. Appleton & Lange, U.S.A. 2004