

# Capítulo 9:

## Cálculo del tamaño muestral

### Presentación

En este capítulo se introducen los argumentos estadísticos para poder determinar, de acuerdo con los objetivos de la investigación, el tamaño muestral necesario en un estudio comparativo.

Mediante el método de comparación de medias, se ilustra como emplean los conceptos de potencia y efecto en estudio para determinar el tamaño muestral.

### Objetivos

#### Al terminar este capítulo, un lector que haya realizado los ejercicios:

- Sabrá calcular el tamaño muestral necesario para un diseño con muestras independientes.
- Interpretará el valor  $\Delta$  como la diferencia entre los tratamientos para la que se desea cierta potencia determinada.
- Percibirá las consecuencias de cometer un riesgo  $\alpha$  y un riesgo  $\beta$ .
- Percibirá la relación entre tamaño muestral y potencia.
- Percibirá la relación entre tamaño del efecto y potencia.
- Percibirá la relación entre el tamaño muestral y el tamaño del efecto.
- Sabrá calcular el tamaño muestral necesario para un diseño con muestras apareadas.
- Percibirá las ventajas en eficiencia de aparear los casos.
- Sabrá calcular el tamaño muestral necesario para un objetivo de equivalencia.
- Sabrá marcar un margen de seguridad al calcular el tamaño muestral en estudios de equivalencia.
- Distinguirá entre un tamaño muestral para establecer una hipótesis y un tamaño muestral para estimar, con cierta precisión deseada, un parámetro.
- Percibirá la determinación del tamaño muestral como un proceso iterativo y multidisciplinar.

## Tamaño para comparar medias con datos independientes

Supóngase que, en la comparación de dos medias, se está interesado en tomar una decisión entre dos valores concretos, por ejemplo 0 y  $\Delta$ , que situamos en las hipótesis nula y alternativa:

$$H_0 : \mu_A - \mu_B = 0$$

$$H_1 : \mu_A - \mu_B = \Delta$$

### Ejemplo 9.1



Puede imaginarse, por ejemplo, que cierto tratamiento A tenga interés sanitario y comercial si, respecto a la versión clásica B,  $\Delta$  representa aquella diferencia que hace rentable el desarrollo y la sustitución de B por A. Como es habitual en la prueba de diferencias, el valor de la hipótesis nula indica la absoluta igualdad entre ambos.

Supóngase que se conoce, en las unidades experimentales en las que se van a comparar, el grado de dispersión ( $\sigma$ ) existente entre los resultados en varios pacientes sometidos al mismo tratamiento. Supóngase también que se ha decidido que los riesgos de adoptar decisiones erróneas sean exactamente  $\alpha$  (bilateral) y  $\beta$  (unilateral).

Para determinar el número «n» de pacientes necesario en cada grupo, por simplicidad, se considera la situación (de máxima eficiencia) en la que se dispone exactamente del mismo número de casos en ambos grupos:  $n_A = n_B = n$ . Este número será:

$$n = [2 \sigma^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2] / \Delta^2$$

### Nota técnica



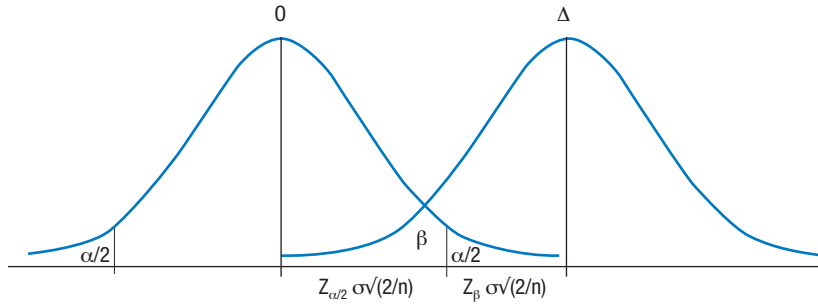
En esta situación, dado que la varianza de la diferencia de las medias en muestras independientes (asumiendo iguales las n y las s bajo cada tratamiento) es:

$$V(\bar{y}_1 - \bar{y}_2) = \sigma^2/n_1 + \sigma^2/n_2 = 2\sigma^2/n$$

Si la distribución de y es normal o el número de casos es razonable, la distribución de esta diferencia de medias será normal con esta varianza y centrada en 0, bajo  $H_0$ , o en  $\Delta$ , bajo  $H_1$ .

En la figura 9-1 puede verse que la distancia entre los centros de ambas distribuciones es:  $\Delta = Z_{\alpha/2} \sigma\sqrt{(2/n)} + Z_{\beta} \sigma\sqrt{(2/n)}$ .

Si ahora se especifican los riesgos  $\alpha$  (probabilidad de actuar  $A_1$  siendo cierta  $H_0$ ) y  $\beta$  (probabilidad de actuar  $A_0$  siendo cierta  $H_1$ ) que se está dispuestos a tolerar, ya se puede conocer el tamaño muestral n que se debe tener en cada muestra:  $n = [2 \sigma^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2] / \Delta^2$



**Figura 9-1** El tamaño muestral  $n$  requerido es aquel que permite que el solapamiento de las distribuciones del estadístico bajo  $H_0$  y bajo  $H_1$  proporcione los valores  $\alpha$  y  $\beta$  especificados. Nótese que, si  $n$  aumenta, las distribuciones se hacen más «puntiagudas», disminuye el solapamiento y, por tanto, los riesgos  $\alpha$  y  $\beta$ .

### Recuerde



El cálculo del tamaño muestral depende de:

- los **riesgos  $\alpha$  y  $\beta$**  que esté dispuesto a aceptar: cuanto menores, mayor tamaño.
- la **dispersión  $\sigma$**  del fenómeno estudiado: cuanto mayor, mayor tamaño.
- la **magnitud  $\Delta$  del efecto** o diferencia que se desea demostrar: cuanto menor, mayor tamaño.

### Comentario



Los autores creemos que, si se deben acotar los riesgos de actuaciones erróneas, el riesgo  $\alpha$  debería ser unilateral; pero la posición de las Agencias del Medicamento, desde un punto de vista de inferencia de Fisher, pide que sea unilateral diciendo a los promotores: «si ustedes desean que, si el tratamiento no añade mejoras, yo acepté que es mejor en un  $\alpha\%$  de ocasiones; en correspondencia, ustedes deben aceptar creer que es peor en otro  $\alpha\%$  de ocasiones».

### Ejercicio 9.1



¿Qué significa  $\Delta$ ? ¿La diferencia «ideal» que se quiere demostrar? ¿La diferencia «real» que se cree que se puede demostrar?

### Ejercicio 9.2



En un ensayo clínico de cuyo éxito depende la autorización comercial de un fármaco, ¿qué consecuencias se derivan de los riesgos  $\alpha$  y  $\beta$  de cometer errores de 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> especie? ¿Qué implicaciones tienen para el usuario y el patrocinador?

**Recuerde**

La **potencia** de un estudio para establecer una alternativa de interés es el complementario del riesgo  $\beta$ .

**Ejemplo 9.2**

Un riesgo  $\beta = 0,2$  implica una potencia de  $0,8 = 80\%$ .

**Ejemplo 9.3**

¿Qué tamaño muestral sería necesario para detectar una diferencia en la altura media de hombres y mujeres de 10 cm? Sea  $\sigma = 8$  cm y los riesgos habituales.  
 $n = [2 \cdot 8^2 (1,96 + 0,84)^2] / 10^2 \approx 10$   
 Se necesitan 10 casos por grupo.

## Nomograma para el cálculo del tamaño muestral

Se puede definir la diferencia tipificada o **efecto estandarizado**  $\Delta_s$  como la razón entre la diferencia que se quiere detectar y la desviación típica (diferencia esperada entre dos observaciones):  $\Delta_s = \Delta / \sigma$

Así, esta diferencia tipificada representa el efecto de manera relativa a la dispersión natural de los casos.

**Ejemplo 9.4**

Si se deseara aumentar la altura en 4 centímetros y la desviación típica se ha dicho que son 8 cm, el efecto tipificado sería del 50%.

Para un cálculo orientativo, se puede usar el gráfico de la figura 9-2 debido a Altman (46), donde  $N$  representa el tamaño total considerando ambos grupos ( $N = 2 \cdot n$ ).

**Ejercicio 9.3**

¿Cuántos casos se necesitan si  $\Delta = 5$  u,  $\sigma = 8$  u,  $\alpha = 0,05$  bilateral y  $\beta = 0,20$ ?

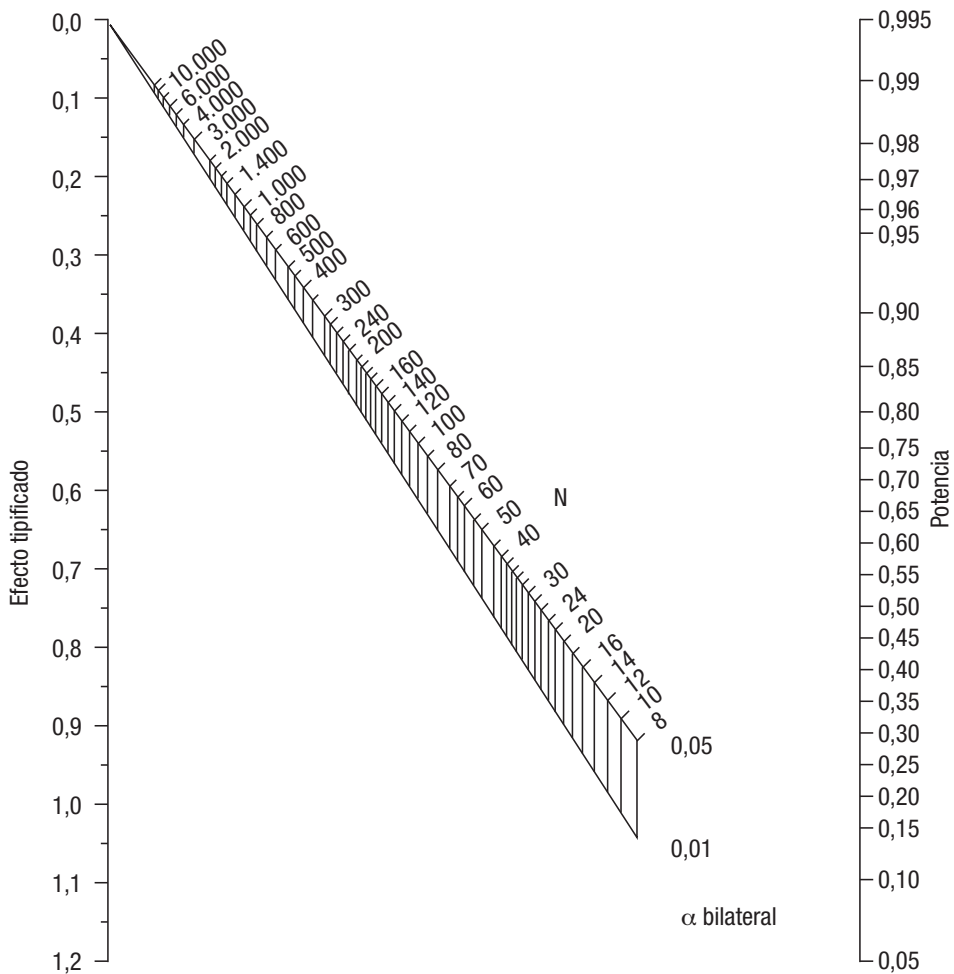
**Ejercicio 9.4**

Calcule el tamaño necesario para un caso real propio.

## Ejercicio 9.5



Sea  $\sigma = 10$  u,  $\alpha = 0,05$  bilateral y  $\Delta = 5$  u. Ponga en una tabla los casos que necesita en total ( $N = 2$  veces  $n$  por grupo) para potencias de 10, 20... 90, 95 y 99%. Dibuje un gráfico en el que se relacione la potencia con el tamaño. Interprete los resultados. Hágalo, de forma aproximada, utilizando el nomograma de Altman.



**Figura 9-2** Nanograma para el cálculo del tamaño muestral. Debe trazarse una línea ante la columna de la izquierda (efecto tipificado  $\Delta_s$ ) y la de la derecha (Potencia  $1 - \beta$ ). Al cruzar el riesgo  $\alpha$  bilateral deseado (0,05 o 0,01), se obtiene el número total  $N$  de casos necesarios para comparar dos medias con datos independientes (Altman, 46)

**Recuerde**

Mayor *tamaño muestral* implica mayor *potencia*.

**Ejercicio 9.6**

Sea  $\sigma = 10$  u,  $\alpha = 0,05$  bilateral y  $N=100$ . Ponga en una tabla la potencia resultante para  $\Delta$  desde 1 hasta 9 u. Dibuje un gráfico en el que se relacione la potencia con el efecto deseado.

**Recuerde**

Mayor *efecto  $\Delta$*  en estudio implica *mayor potencia*.

**Ejercicio 9.7**

Sea  $\sigma = 10$ u,  $\alpha = 0,05$  bilateral y  $\beta = 0,80$ . Ponga en una tabla los casos que necesita para  $\Delta$  desde 1 hasta 9u. Dibuje un gráfico en el que se relacione los casos necesarios con el efecto tipificado.

**Recuerde**

Mayor *efecto  $\Delta$*  en estudio implica menor *tamaño muestral*.

## Tamaño para comparar 2 medias con datos apareados

Los diseños con datos apareados consideran diferentes fuentes de variación. Recuerdese que, como cada unidad proporciona información sobre la diferencia del efecto de ambos tratamientos en comparación, se definía una nueva variable ( $D$ ), diferencia entre la respuesta observada en ambas alternativas:  $D_i = Y_{iA} - Y_{iB}$

¿Qué tiene que ver la varianza de esta nueva variable,  $\sigma_D^2$ , con la varianza  $\sigma^2$  que se utiliza en los datos independientes? Se vio que se podía descomponer  $\sigma^2$  (la varianza total) en dos componentes: entre individuos  $\sigma_E^2$  o verdaderas diferencias entre los casos e intraindividuos  $\sigma_I^2$  o discordancias entre dos medidas en idénticas condiciones:  $\sigma^2 = \sigma_E^2 + \sigma_I^2$

En datos apareados, se puede utilizar la **misma fórmula** teniendo en cuenta que la dispersión  $\sigma$  se refiere a la variabilidad **intrasujeto**  $\sigma_I^2$  y la  $n$  resultante de la fórmula es la  **$n$  total**, ya que cada observación aporta los dos valores. La misma consideración puede hacerse para la tabla de Altman.

**Recuerde**

La varianza ahora es intrasujetos y la  $n$  resultante de cada grupo coincide con la  $N$  total.

**Ejercicio 9.8**

¿Cuántos casos totales se necesitan en un diseño paralelo y en uno apareado si  $\Delta = 5$  u,  $\sigma_E^2 = (9 \text{ u})^2$ ,  $\sigma_I^2 = (4 \text{ u})^2$ ,  $\alpha = 0,05$  bilateral y  $\beta = 0,20$ ?

**Ejercicio 9.9**

¿Cuántos casos totales se necesitan en un diseño paralelo y en uno apareado si  $\Delta = 5$  u,  $\sigma_E^2 = 50 \text{ u}^2$ ,  $\sigma_I^2 = 50 \text{ u}^2$ ,  $\alpha = 0,05$  bilateral y  $\beta = 0,20$ ?

**Ejercicio 9.10**

Invente valores de  $\sigma_E^2$  y  $\sigma_I^2$  para una variable que le sea familiar.

## Tamaño para mostrar equivalencia

Se ha visto que el contraste de hipótesis para establecer equivalencia es:

$$\begin{cases} H_0: \mu_A - \mu_B = \Delta \\ H_1: \mu_A - \mu_B = 0 \end{cases}$$

La solución es idéntica a la anterior, por lo que el cálculo puede hacerse igual que antes, con la salvedad de que el planteamiento debe ser unilateral:

$$n = [2 \sigma^2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2] / \Delta^2$$

**Recuerde**

En equivalencia, el planteamiento es *unilateral*.

**Ejemplo 9.5**

Se desea estudiar un cierto hipotensor, más seguro y barato. Se considera suficiente con demostrar que el clásico no le supera en 5 mmHg. ¿Cuántos casos se necesitan si  $\sigma = 15$  mmHg,  $\alpha = 0,025$  unilateral,  $\beta = 0,8$ ?

$$H_0: \mu_A - \mu_B = 5$$

$$H_1: \mu_A - \mu_B = 0$$

$$n \approx [2 \cdot 15^2 (1,96 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 141,28$$

→ 142 casos por grupo.

**Ejercicio 9.11**

¿Cuántos casos se necesitan si  $\Delta = 5$  mmHg,  $\sigma = 15$  mmHg,  $\alpha = 0,05$  unilateral,  $\beta = 0,8$ ?

**Ejercicio 9.12**

En los estudios de diferencias,  $\Delta$  representaba cierta diferencia de interés, con relevancia clínica. ¿Qué significa  $\Delta$  en los estudios de equivalencia?

**Ejercicio 9.13**

En equivalencia, ¿qué riesgo(s)  $\alpha$  y/o  $\beta$  pueden perjudicar al usuario y al patrocinador?

**Recuerde**

$\Delta$  representa, en estudios de diferencias, al efecto *relevante*, mientras que en estudios de equivalencia es el *irrelevante*.

Ahora bien, se puede desear establecer equivalencia a pesar de que se crea que los dos tratamientos no son absolutamente idénticos: aunque tengan pequeñas diferencias entre ellos —que no alcancen relevancia—, podrían ser alternativas terapéuticas.

**Lectura**

*Cuando en un ensayo clínico de inferioridad la potencia estadística se calcula para una diferencia cero, entonces el tamaño de la muestra necesario para alcanzar esta potencia va a ser insuficiente si el efecto del producto o la intervención evaluados es ligeramente inferior al del control activo (ICH-E9, 47).*

**Recuerde**

*Es conveniente disponer de cierto **margen de seguridad**, por si los productos no fueran absolutamente idénticos.*

Para ello, en las fórmulas habituales se pone, en lugar del límite de no equivalencia  $\Delta$ , la diferencia  $\delta$  entre este límite de no equivalencia y el margen de seguridad MS que se desea cubrir:

$$\delta = \Delta - MS$$

donde  $\delta$ : valor a ser utilizado en la fórmula

$\Delta$ : el límite de no equivalencia

MS: el margen de seguridad.

$$n = [2 \sigma^2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2] / \delta^2$$

### Ejemplo 9.6



(Continuación del **ejemplo 9.5**) Ahora bien, se sospecha que este nuevo hipotensor más seguro y barato puede no ser absolutamente idéntico al clásico y se desea seguir teniendo la misma probabilidad de demostrar su eficacia incluso en el caso de que el clásico le superara en 1 mmHg. En resumen, ¿cuántos casos se necesitan si  $\Delta = 5$  mmHg, MS = 1 mmHg,  $\sigma = 15$  mmHg,  $\alpha = 0,05$  unilateral,  $\beta = 0,8$ ?  
 $\delta = \Delta - MS = 5 - 1 = 4$   
 $n \approx [2 \cdot 15^2 (1,645 + 0,84)^2] / 4^2 \approx 173,88 \rightarrow 174$  casos por grupo

### Ejercicio 9.14



¿Cuántos casos se necesitan si aumentamos el margen hasta 2 mmHg [MS = 2 mmHg,  $\Delta = 5$  mmHg,  $\sigma = 15$  mmHg,  $\alpha = 0,05$  unilateral,  $\beta = 0,8$ ?

## Tamaño muestral e intervalos de confianza

Es usual calcular el tamaño muestral de acuerdo con la metodología del contraste de hipótesis ya que permite considerar simultáneamente los riesgos  $\alpha$ ,  $\beta$  y la magnitud  $\Delta$  que se desea establecer. En ocasiones, el objetivo del estudio puede ser más exploratorio y desear simplemente tener estimaciones de un parámetro con una cierta precisión, que se podría definir como la amplitud A del intervalo de confianza.

### Comentario



*Se vio que la amplitud del intervalo de confianza depende del error típico del estimador y del nivel de confianza. Si se desea limitar el grado de incertidumbre o amplitud de este intervalo sin disminuir el nivel de confianza  $1 - \alpha$ , la solución pasa por disminuir el error típico de estimación del parámetro. En el caso de la estimación de la media poblacional o esperanza matemática, el intervalo de confianza, asumiendo que conocemos  $\sigma$ , es:  $IC_{1-\alpha}(\mu) = \bar{x} \pm Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n}$*

### Recuerde



La fórmula que hay que emplear es:

$$n = (2 \cdot Z_{\alpha/2} \sigma / A)^2$$

**Ejemplo 9.7**

Si, por ejemplo, se desea que la amplitud del intervalo de confianza valga  $A$ :

$$\begin{aligned} A &= \text{Límite superior IC} - \text{Límite inferior IC} = \\ &= \bar{x} + Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n} - (\bar{x} - Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n}) = \\ &= 2 \cdot Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n} \end{aligned}$$

De donde se obtiene la fórmula anterior que proporciona el tamaño  $n$  necesario para obtener la amplitud  $A$  deseada.

**Ejemplo 9.8**

Para estudiar la imagen de los diferentes políticos, se pide a los encuestados que los evalúen en una escala (continua) de 0 a 10 puntos. Si se acepta que la desviación típica de esta variable es de 1,5 puntos, ¿cuántos casos se necesitan para que la amplitud del intervalo de confianza al 95% de la media poblacional sea de 0,1 punto?

$$\begin{aligned} n &= (2 \cdot Z_{\alpha/2} \sigma / A)^2 = (2 \cdot 1,96 \cdot 1,5 / 0,1)^2 \approx 3457,44 \\ &\rightarrow 3458 \text{ casos} \end{aligned}$$

**Ejercicio 9.15**

Dado que 3458 casos son demasiados, se rebaja la ambición de conocimiento desde una amplitud de 0,1 puntos hasta 0,5 puntos.

En el caso de la **estimación de una probabilidad**, la fórmula es  $n = (Z_{\alpha/2} / A)^2$

**Nota técnica**

El intervalo de confianza, en la situación de máxima incertidumbre, es:

$$IC_{95\%}(p) = P \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{[0,5 \cdot 0,5/n]}$$

$$\text{De donde: } A = 2 \cdot Z_{\alpha/2} \sqrt{[0,5 \cdot 0,5/n]}$$

$$n = (Z_{\alpha/2} / A)^2$$

**Ejemplo 9.9**

Para conocer el porcentaje de votos de un partido político, con una amplitud total del  $IC_{95\%}$  igual a 1%, ¿cuántos casos se necesitan?

$$n = (Z_{\alpha/2} / A)^2 = (1,96 / 0,01)^2 \approx 38.416 \text{ casos}$$

**Ejercicio 9.16**

Decididamente 38.416 son demasiados casos, por lo que una vez más se rebaja la ambición de conocimiento desde una amplitud de 1 punto ( $1\% = 0,01$ ) hasta 5 puntos ( $5\% = 0,05$ ). ¿Cuántos casos se necesitan?

**Comentario**

*En algunos textos se define la precisión de la estimación, con una confianza  $1 - \alpha$ , como la mitad de la amplitud  $A$ .*

**Consejos prácticos**

Como pocas veces se tiene la oportunidad de desarrollar una investigación absolutamente original, el **primer paso** será siempre estudiar la literatura y mirar qué han hecho otros investigadores: ¿cuál era su objetivo, su tipo de diseño, su variable principal, el análisis estadístico, el tamaño final empleado, etc.?

El **segundo paso** es diseñar el borrador del propio estudio con la ayuda del nomograma de Altman y con valores aproximados de los parámetros necesarios ( $\Delta$ ,  $\sigma^2$ ): ¿es razonable el número resultante? ¿Podrá disponer de este número de casos en un plazo y a un coste razonables? ¿Tendrán capacidad de convicción los resultados?

El **tercer paso** consiste en comparar su diseño con otros alternativos y repetir el segundo paso, hasta optar por un diseño concreto.

Una vez decidido el diseño, el **cuarto paso** consiste en realizar y justificar formalmente el cálculo del tamaño muestral, para lo que se requieren referencias para los valores de  $\sigma$  (y quizás de  $\Delta$ ) y utilizar tablas publicadas y programas validados para el cálculo definitivo.

Para este cálculo pueden usarse: Machin et al. (48), Badiella et al. (49), Dupont et al. (50) o Shuster (51). Además, los grandes paquetes comerciales de estadística también contienen ayudas al cálculo del tamaño muestral.

**Comentario**

*En la pestaña «aplicaciones» de la página web del curso «Bioestadística para no estadísticos: principios para interpretar un estudio científico» encontrará hojas de cálculo que facilitan la determinación del tamaño muestral.*

<http://www.fme.upc.edu/bioestadistica>

## Lectura



*En el desarrollo de una nueva alternativa terapéutica, además de sus efectos deseados, conviene estimar los no deseados, para conocer su seguridad. Aquí, el problema es muy diferente porque no se dispone de una variable respuesta única, sino de toda variable que represente un efecto secundario. Además, algunos de estos efectos, posiblemente los más severos, pueden presentarse con muy baja frecuencia, por lo que necesitarían tamaños muestrales desproporcionados para un razonable desarrollo del producto. Finalmente, el estudio de estos efectos se beneficia también del análisis globalizador de los diferentes ensayos disponibles.*

*La ICH-E1A (52) da recomendaciones sobre el número de casos necesarios para estudiar la seguridad de tratamientos crónicos. Pretende detectar aquellos fenómenos cuya incidencia supera el 1% a los 3 meses, pero no pretende caracterizar acontecimientos adversos por debajo del 1 por mil. Sugiere entre 300 y 600 casos seguidos y tratados durante 6 meses y 100 casos durante un año. También alerta sobre el necesario rigor científico de la comparación con los no tratados.*

## Soluciones a los ejercicios

**9.1**  $\Delta$  es el valor de la diferencia entre los tratamientos para el que se desea tener una probabilidad  $1-\beta$  de demostrar que los tratamientos son diferentes. Conviene que coincida con la eficacia real y también con la ideal.

**9.2** El riesgo  $\alpha$  es la probabilidad de que un tratamiento no eficaz ( $H_0$ ) se declare eficaz y se ponga en el mercado ( $A_1$ ). El riesgo  $\beta$  es la probabilidad de que un tratamiento eficaz ( $H_1$ ) se declare no eficaz y no se lleve al mercado ( $A_0$ ). Ambos repercuten negativamente en el usuario, a quien representa la administración, y en el patrocinador. Al usuario porque puede estar pagando por un producto que no es eficaz ( $\alpha$ ) o porque no se puede beneficiar de uno que lo es ( $\beta$ ). Al patrocinador, porque no comercializa un producto eficaz ( $\beta$ ) o porque pierde energías en uno que no lo es ( $\alpha$ ).

**9.3**  $n = [2 \cdot 8^2 (1,96 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 40,14$

→ 41 casos por grupo (debe redondearse al alza).

El nomograma ofrece un resultado similar (doble, ya que su  $N$  es la total =  $2n$ )

**9.4** Compruebe que coincide su cálculo con el nomograma.

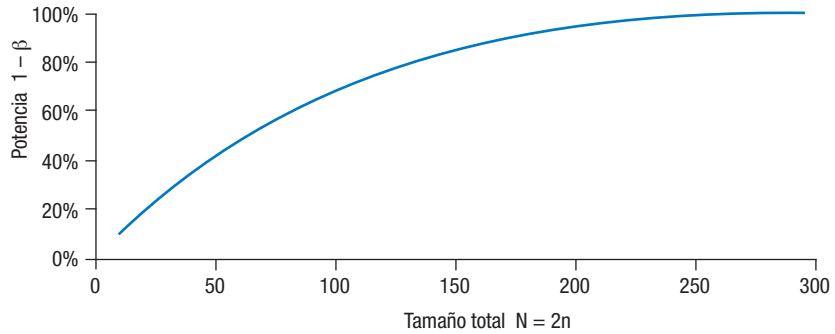
**9.5** El nomograma debe aproximarse a los resultados de la tabla 9-1:

Potencia	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95%	99%
Casos total	8	22	34	48	62	80	100	126	170	208	294

**Tabla 9-1** Casos  $N$  totales para potencias del 10 al 99% ( $\alpha = 0,05$  bilateral,  $\sigma = 10$  u y  $\Delta = 5$  u)

Puede verse como, para un efecto  $\Delta$  que representa el 50% de la desviación típica  $\sigma$ , se necesitan, para la potencia usual del 80%, algo más de 120 casos.

Nótese en la representación gráfica (figura 9-3) cómo va aumentando la potencia a medida que aumenta el número de casos. Obsérvese que el incremento de potencia es muy acusado desde la decena al centenar de casos por grupo, pero que, a partir del centenar de casos, el incremento en potencia es más reducido a pesar de aumentar el tamaño en centenares de casos.

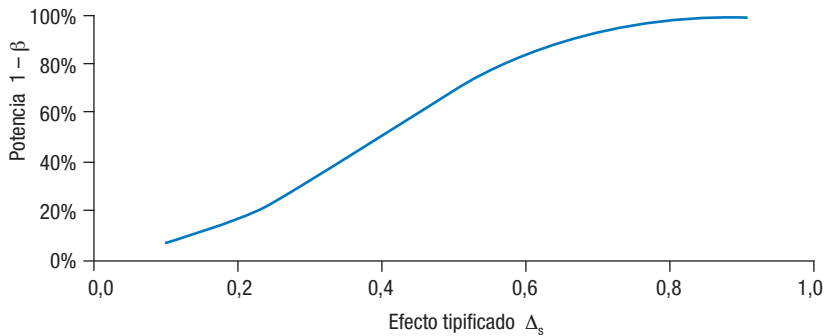


**Figura 9-3** A nivel fijo de  $\alpha$ ,  $\sigma$  y  $\Delta$ , cuando aumenta el número de casos  $n$ , aumenta la potencia.

9.6 El nomograma debe aproximarse a los resultados de la tabla 9-2:

$\Delta/\sigma$	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
Potencia	7%	17%	32%	52%	71%	85%	94%	98%	99%

**Tabla 9-2** Para  $N = 100$  ( $\alpha = 0,05$  bilateral), potencia correspondiente para efectos tipificados del 10 al 90%



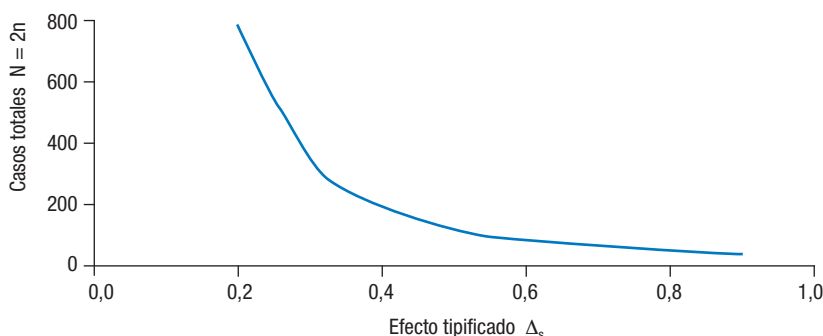
**Figura 9-4** Para valores fijos de  $\alpha$ ,  $\sigma$  y  $n$ , cuando aumenta el efecto tipificado  $\Delta_s$ , aumenta la potencia.

Puede verse que con 50 casos por grupo se tiene una potencia algo superior al 80% para un efecto que represente el 60% de la dispersión entre los casos estudiados. Nótese también que si el efecto se acerca al 100% de la dispersión entre los casos, con un diseño de 100 casos por grupo se tiene una potencia que se acerca al 100%, es decir, que, de ser cierto este efecto, la probabilidad de que el resultado del estudio sea significativo se acerca al 100%.

9.7 El nomograma debe aproximarse a los resultados de la tabla 9-3:

$\Delta/\sigma$	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
Casos	3140	786	350	198	126	88	66	50	40

**Tabla 9-3** Casos N totales necesarios para efectos tipificados del 10 al 90% ( $\alpha = 0,05$  bilateral y  $\beta = 0,80$ )



**Figura 9-5** Para valores fijos de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\sigma$ , cuando aumenta el efecto tipificado  $\Delta_s$ , disminuye el número de casos.

Igual que antes, puede verse como, para un efecto  $\Delta$  que representa el 50% de la desviación típica  $\sigma$ , se necesitan aproximadamente 120 casos por grupo. Nótese como va disminuyendo el número de casos necesarios a medida que aumenta la magnitud del efecto que se desea establecer. Obsérvese que el decremento de casos es progresivamente menos acusado.

9.8  $n = [2 \cdot (9^2 + 4^2) (1,96 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 60,84 \rightarrow 61$  casos por grupo.  
 $n = [2 \cdot (4^2) (1,96 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 10,04 \rightarrow 11$  casos apareados.

9.9  $n = [2 \cdot (50 + 50) (1,96 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 62,72 \rightarrow 63$  casos por grupo.  
 $n = [2 \cdot (50) (1,96 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 31,364 \rightarrow 32$  casos apareados.

9.10 Compruebe los valores con las referencias de la literatura.

9.11  $n \approx [2 \cdot 15^2 (1,645 + 0,84)^2] / 5^2 \approx 111,29 \rightarrow 112$  casos por grupo.

9.12 Mientras que en los estudios de diferencias,  $\Delta$  representa la diferencia a partir de la cual se empieza a considerar relevantes a las diferencias entre los tratamientos, en los de equivalencia, deber representar un valor lo suficientemente pequeño como para que la diferencia entre los dos tratamientos sea irrelevante.

9.13 El riesgo  $\alpha$  es la probabilidad de que dos tratamientos no equivalentes ( $H_0$ ) se declaren equivalentes ( $A_1$ ). El riesgo  $\beta$  es la probabilidad de que se declare que un tratamiento equivalente ( $H_1$ ) no lo es ( $A_0$ ). Igual que antes, los dos deben preocupar a ambos, pero las razones se invierten. El error tipo I del riesgo  $\alpha$  implica sustituir un fármaco por otro cuando no son equivalentes, las consecuencias dependen de la di-

rección de la no equivalencia y del objetivo del estudio (eficacia o seguridad). Por su parte, el error tipo II del riesgo  $\beta$  implica no sustituirlo cuando en realidad sí que son equivalentes. Las consecuencias, como antes, dependen de la situación, aunque la habitual es de tipo económico, ya que no se autoriza un genérico más barato.

9.14  $n \approx [2 \cdot 15^2 (1,645 + 0,84)^2] / 3^2 \approx 309,13 \rightarrow 310$  casos por grupo.

9.15  $n \approx (2 \cdot Z_{\alpha/2} \sigma / A)^2 = (2 \cdot 1,96 \cdot 1,5 / 0,5)^2 \approx 138,2976 \rightarrow 139$  casos.

9.16  $n \approx (Z_{\alpha/2} / A)^2 = (1,96 / 0,05)^2 \approx 1.536,64 \rightarrow 1.537$  casos.