

¿Cuán importante es el tamaño de la muestra?

Al Director

Hemos leído el artículo recientemente publicado “Cistatina C como predictor de síndrome cardiorenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal” de Constantin y colaboradores, el cual fue galardonado con el Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2015. (1)

Llama la atención la falta de consistencia entre el título, la metodología y las conclusiones del trabajo. Los autores buscan evaluar el poder predictivo de la cistatina C en pacientes internados con insuficiencia cardíaca aguda, pero focalizando su estudio en una población con función renal normal (como lo establece su título). Los investigadores reconocen en la discusión que al menos el 25% de su muestra no tenía función renal normal (TFG < 60 ml/min) y, sin embargo, se incluyó en el análisis. Enrolar pacientes que no cumplan con los criterios de selección es una falla metodológica insoslayable. Excluir este grupo de pacientes del análisis hubiera reducido aún más el tamaño de la muestra y, por consiguiente, su poder estadístico.

Luego de calcular el tamaño de la muestra con la fórmula apropiada, los investigadores deberían haber ajustado el número final teniendo en cuenta un porcentaje de pérdida al seguimiento, habitualmente de entre 10% y 15% y no del 25%, lo cual *a priori* invalida los resultados. (2)

A pesar de la importancia de calcular el tamaño de una muestra, es sorprendente cómo a menudo los investigadores fallan al momento del cálculo de la muestra o, como en este caso, ni siquiera reportan haber realizado uno. En este sentido no es raro que las decisiones sobre el tamaño de la muestra se hagan arbitrariamente sobre la base de la conveniencia, los recursos disponibles o el número de sujetos fácilmente disponibles. (2) En un estudio de Moher y colaboradores se revisaron los ensayos controlados aleatorios publicados en tres revistas de alto impacto (*Journal of the American Medical Association*, *The Lancet* y *The New England Journal of Medicine*) con el fin de examinar el nivel de poder estadístico en los ensayos publicados. (3) De los 102 ensayos estudiados, los investigadores encontraron que solo el 36% tenían el 80% de potencia para detectar una diferencia relativa del 50% entre los grupos y solo el 32% de los ensayos reportaron un cálculo del tamaño de la muestra adecuado en el informe publicado. Más recientemente, Charles y colaboradores, con la misma metodología pero analizando seis revistas de alto impacto, de nuevo encontraron que solo el 34% de los artículos publicados reportaban todos los datos necesarios para calcular el tamaño de la muestra. (4)

La situación está mejorando lentamente. Muchos organismos patrocinadores de ensayos clínicos requieren los cálculos del tamaño de la muestra antes de comenzar el estudio. Sin embargo, muchos estudios con pobre poder estadístico continúan siendo publicados

y es importante que los lectores sean conscientes del problema para hacer una apropiada lectura crítica.

Juan Espinoza, Mariano Vrancic^{MTSAC},

Daniel Navia^{MTSAC}

Juan Espinoza, jce.cirurgia@gmail.com.

Tel. (011) 4787-7500 int. 3102

BIBLIOGRAFÍA

1. Constantin I, Varela CF, Del Castillo SL, Romero F, Guzzetti E, Citterio PL y cols. Cistatina C como predictor de síndrome cardiorenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:15-20.
2. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: Sample size calculations. *Crit Care* 2002;6:335-41. <http://doi.org/b5shr3>
3. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:122-4. <http://doi.org/ffg67m>
4. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *BMJ* 2009;338:b1732.

Respuesta de los autores

Nos alegra que hayan leído con tanta atención nuestro trabajo ganador del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2015, “Cistatina C como predictor de síndrome cardiorenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal”. (1) Esperamos poder resolver sus dudas en estas líneas.

La solidez del trabajo se basa, como fue resaltado, en la consistencia entre el título, la metodología y las conclusiones. El título de nuestro estudio especifica que la utilidad de la cistatina será evaluada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal. En metodología se describe que se consideró función renal normal una creatininemia < 1,3 mg/dl al ingreso. La conclusión, sostenida por los resultados, destaca la asociación independiente entre la cistatina C al ingreso y los puntos finales evaluados en esta población. De manera que todas las secciones parecen consistentes. La duda planteada por el Dr. Espinoza y colegas surge del hecho de que un 25% de los pacientes con creatininemia < 1,3 mg/dl tenían un volumen de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m². Siempre que existan dos formas distintas de estimar el mismo fenómeno (en este caso, la función renal) puede surgir este problema, más aún cuando ambas formas son imperfectas. Por ejemplo, recientemente, Leon y colaboradores publicaron en *The New England Journal of Medicine* un estudio sobre la utilidad del reemplazo valvular aórtico percutáneo en pacientes con riesgo intermedio. (2) Los autores estimaron el riesgo utilizando el puntaje STS (Society of Thoracic Surgeons). Probablemente, si aplicáramos otro puntaje de riesgo a esa misma población (p. ej., EuroSCORE), un porcentaje de los pacientes podrían ser catalogados de riesgo alto, sin que esto signifique que el ensayo no sea válido. Como se mencionó en la discusión de nuestro trabajo, tanto la creatinina como el volumen de filtrado glomerular tienen sus limita-

ciones. Nuestra decisión de considerar función renal normal una creatininemia $< 1,3$ mg/dl se basó en que la creatinina es la forma más utilizada en nuestro medio para estimar la función renal y en las imprecisiones que presentan las ecuaciones que estiman el volumen de filtrado glomerular en la población estudiada (edad avanzada con insuficiencia cardíaca aguda).

Teniendo en cuenta que el poder de la muestra es la probabilidad de no incurrir en un estudio falsamente negativo (es decir, la probabilidad de detectar una diferencia si es que existe), (3) llama la atención que se cuestione el tamaño de la muestra de nuestro estudio con resultados positivos. De todas formas, considerando una incidencia de síndrome cardiorrenal del 40% en los pacientes con cistatina elevada y del 20% en los pacientes con cistatina baja, con un error alfa del 5% y un poder del 80%, se necesitarían incluir 162 pacientes. Nuestra pérdida de seguimiento fue del 3,6%. Los 166 pacientes enrolados cumplieron con los criterios de inclusión y por consiguiente fueron correctamente incluidos en el análisis.

Esperamos haber aclarado que si bien nuestro estudio tiene limitaciones (detalladas en la discusión),

no presenta cuestiones metodológicas que pongan en duda su validez tanto interna como externa.

**Iván Constantin, Santiago Del Castillo,
César Belziti^{MTSAC}**

ivan.constantin@hospitalitaliano.org.ar -
Tel. 011-4959-0200 int. 8820

BIBLIOGRAFÍA

1. Constantin I, Varela CF, Del Castillo SL, Romero F, Guzzetti E, Citterio PL y cols. Cistatina C como predictor de síndrome cardiorrenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:15-20.
2. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20. <http://doi.org/bff4>
3. Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología VI. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 6.ª ed. GEDIC; 2010.

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:260-261. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i3.8500>