

El tamaño requerido para la muestra analizada

Los estudios que se efectúan en la farmacia para examinar una determinada intervención farmacéutica tienen como objetivo principal analizar la variación que presenta una variable concreta como consecuencia de la implementación de esta intervención. Es obvio que cuanto mayor sea la muestra sobre la que se realice el estudio, el resultado será de mayor calidad. Ahora bien, ello implica también un sobreesfuerzo en el tiempo y trabajo requeridos para desarrollar el estudio. Por otro lado, una muestra muy pequeña facilita el trabajo, pero le resta validez externa, con lo que no pueden generalizarse los resultados que se hayan obtenido. Es preciso, entonces, alcanzar una situación de compromiso entre un tamaño excesivamente grande y uno demasiado pequeño, que permita un adecuado uso de los recursos disponibles, además de conferir la validez adecuada. Por ello, el análisis del tamaño de la muestra es una parte esencial en cualquier estudio.

¿De cuántos participantes precisa una muestra?

Esta es una pregunta clásica para el investigador que inicia su tarea. Pero, no por clásica, la pregunta deja de ser esencial. En el hipotético caso de que todas las personas fuéramos idénticas, bastaría con efectuar el experimento sobre un único participante, con lo que se tendría la seguridad de que el resto de la población se comportaría de la misma forma. Esto que parece ilusorio y que no se cumple en las ciencias biomédicas es un aspecto habitual en el terreno de la física o la química. Un átomo de oxígeno es idéntico al resto de átomos de oxígeno, por lo que se precisa de un único estudio para extrapolar el resultado a la totalidad.

En los seres vivos se observa una variabilidad biológica que hace que un investigador obtenga un resultado en una persona que será diferente en mayor o menor cuantía del obtenido en el anterior o posterior participante.

Debido a la variabilidad biológica citada, el farmacéutico que inicie una investigación en su farmacia tiene que analizar detenidamente cuál será el tamaño mínimo de la muestra que pretende analizar. Surge entonces, de una manera habitual, la pregunta «¿de

cuántos participantes precisa una muestra?». La respuesta es sencilla y a la vez compleja: el número de participantes depende, esencialmente, de la variable concreta que se desee analizar y de la variación de ésta que se quiera demostrar.

La estimación del número de participantes en un estudio depende, asimismo, del grado de conocimiento que se disponga de la variable resultado, así como del fin del estudio: estimar el valor para esta variable en un grupo o analizar la diferencia entre los valores de la misma variable en dos grupos diferentes.

Analizaremos en este tema el caso de los estudios que pretenden observar el valor final de una variable de interés en un único grupo y dejaremos para el tema siguiente el efectuado cuando se comparan dos muestras. Además, técnicamente, los análisis serán diferentes cuando el valor de la variable es una media o una proporción.

El valor de la variable es una media

Imaginemos que se desea estimar el valor medio de la glucemia basal en los diabéticos del área de influencia de nuestra farmacia. Dado que sólo conocemos que tienen que tener un valor de glucemia basal ≥ 126 mg/dl, pero desconocemos en qué rango de valores se halla la población concreta que deseamos estudiar, habrá que iniciar un estudio piloto con unos pocos pacientes para obtener datos acerca de esta variable (tabla 1).

Un primer análisis de estos valores ofrece para los 12 pacientes (n) un valor medio (μ) de 198,42 mg/dl con

Tabla 1. Resultado de los datos de glucemia obtenidos en un estudio piloto preliminar en 12 diabéticos

ID PAC	GB	ID PAC	GB	ID PAC	GB
1	327	2	192	3	121
4	176	5	268	6	194
7	162	8	206	9	145
10	155	11	176	12	259

ID pac: número de identificación del paciente; GB: glucemia basal.

una desviación estándar (σ) de 58,95. Hay que recordar (tema 4) que al ser una muestra menor de 30 sujetos, la estimación del intervalo de confianza (IC) del 95% se hace mediante la t de Student, por lo que este rango será el siguiente:

$$\begin{aligned} \text{IC}_{95} &= \mu \pm [t_{\alpha}^*(\sigma/\sqrt{n})] = 198,42 \pm \\ &[2,22*(58,95/\sqrt{12})] = 198,42 \pm 37,78 = \\ &(160,64 ; 236,20) \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

Esto quiere decir que en la población de referencia de la farmacia, el valor medio de la glucemia en los diabéticos estará entre 160 y 236 mg/dl (con una amplitud de 37,78) en el 95% de las veces. Ahora sólo queda decidir qué precisión necesitamos en el estudio; si ésta fuera de ± 10 mg/dl, con lo que quedaría un rango de (188,42; 208,42) mg/dl, el tamaño requerido para obtenerla sería de:

$$10 = 2*\sigma/\sqrt{n} = 2*(58,95/\sqrt{n})$$

de donde se despeja n resultando 139 individuos.

Consecuencias de un reducido tamaño

Si una vez finalizado el estudio sólo se hubiera incluido a, por ejemplo, 42 sujetos, obteniendo por ejemplo un valor medio (μ) de 196,02 mg/dl y una desviación estándar (σ) de 51,22 (tabla 2), se podrá estimar la precisión (i) que se puede obtener. Dado que:

$$i = 2*\sigma/\sqrt{n}$$

la precisión alcanzada será de:

$$i = 2*51,22/\sqrt{42} = 15,81 \text{ mg/dl}$$

es decir, el valor medio finalmente obtenido oscilará en el rango de:

$$(\mu \pm i): (196,02 \pm 15,81) = (180,21 ; 211,83) \text{ mg/dl}$$

estudiando a continuación si esta precisión es suficiente o no para el objetivo de nuestro estudio.

El valor de la variable es una proporción

En este caso, el análisis es sensiblemente diferente, si bien el fundamento es el mismo. Supongamos, por ejemplo, que se quiere estimar la prevalencia de individuos que han presentado un episodio cardiovascular

Tabla 2. Resultado de los datos de glucemia obtenidos en el estudio posterior en 42 diabéticos en un estudio piloto preliminar en 12 diabéticos

ID PAC	GB	ID PAC	GB	ID PAC	GB
1	327	2	192	3	121
4	176	5	268	6	194
7	162	8	206	9	145
10	155	11	176	12	259
13	265	14	261	15	132
16	163	17	168	18	214
19	236	20	184	21	163
22	148	23	159	24	193
25	216	26	234	27	218
28	184	29	135	30	264
31	304	32	157	33	116
34	136	35	189	36	246
37	186	38	146	39	163
40	278	41	213	42	181

ID pac: número de identificación del paciente; GB: glucemia basal.

previo con el fin de evaluar el grado de prioridad de intervención en nuestra farmacia. El plan de acción que hemos diseñado previamente indica que sería un grupo de intervención intensiva en el presente año si este colectivo representase un mínimo del 15%; si no alcanzase esta proporción, la actuación sería de menor intensidad, con lo que se dejaría tiempo para intervenir en otros colectivos de pacientes.

Dado que no se tienen datos previos en la zona de nuestra farmacia, se inicia con un estudio piloto en el que se indaga tal cuestión a 50 personas que allí acuden. Supongamos que se han identificado así 7 individuos que han tenido previamente un infarto agudo de miocardio, por lo que la proporción calculada es del 14% (7/50). No obstante, dada la escasez de la muestra, el rango donde se estima que estén el 95% de los resultados es:

- $\text{IC}_{95} = p \pm 2*\sqrt{[(p*(1-p))/n]}$
- $\text{IC}_{95} = 0,14 \pm 2*\sqrt{[(0,14*(1-0,14))/50]} = 0,14 \pm 0,0981 = (4,18; 23,81)\%$

Se observa que la amplitud ($\pm 0,0981$) es excesivamente grande para tomar la decisión de intensificar o no el esfuerzo de la intervención, puesto que un extremo sobrepasa bastante el umbral del 15% establecido, pero el extremo opuesto queda muy distante de este límite. Es preciso, pues, aumentar la precisión (i) del estudio, por ejemplo, al 3% (o 0,03). Entonces, como:

$$i = 2 \cdot \sqrt{[(p \cdot (1-p))/n]}$$

aplicando lo expuesto se estimará el tamaño de muestra (n) para obtener la precisión requerida (i):

$$0,03 = 2 \cdot \sqrt{[(0,14 \cdot (1-0,14))/n]}$$

de donde n adquiere el valor de 482 participantes para que el rango final de pacientes estimados en prevención secundaria esté en (11; 17)%.

Consecuencias de un reducido tamaño

Igual que se ha efectuado anteriormente, si después de finalizar el estudio éste se hubiera llevado a cabo en sólo 131 individuos, de los que 18 tuvieran un episodio cardiovascular previo, la proporción media sería del 13,74% (:18/131); ahora bien, con este menor tamaño se obtiene una menor precisión, que es necesario conocer. En este caso, dado que (i) es:

$$i = 2 \cdot \sqrt{[(p \cdot (1-p))/n]}$$

la precisión alcanzada es de:

$$i = 2 \cdot \sqrt{[(0,1374 \cdot (1-0,1374))/131]} = 0,0602\%$$

es decir, la proporción estimada de pacientes en prevención secundaria en nuestra farmacia oscilará en el rango de:

$$(p \pm i): (13,74 \pm 6,02) = (19,76 ; 7,72) \text{ mg/dl}$$

estudiando a continuación si esta precisión es suficiente o no para el objetivo de nuestro estudio. ■

El hierro que baja su handicap

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. FERBISOL 100 mg Cápsulas Gastroresistentes. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA.** Cada cápsula contiene complejo ferruginoso sulfato equivalente a 100 mg de Fe²⁺. Excipientes, ver apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras gastroresistentes. Una mitad es de color marrón claro y la otra marrón oscuro. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Estados carenciales de hierro. **4.2. Posología y método de administración.** Adultos y niños mayores de 6 años: 1 cápsula al día. En casos de anemia con deficiencia de hierro pronunciada, pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad o de al menos 50 kg de peso corporal pueden incrementar la dosis a 1 cápsula 2 o 3 veces al día al principio del tratamiento. No se debe exceder de una dosis diaria superior a 5 mg Fe²⁺/kg de peso corporal. Las cápsulas deben tragarse sin masticar con al menos la mitad de un vaso de agua. Las cápsulas contienen gránulos gastroresistentes que pueden vaciarse de la cápsula y tragarse junto con la suficiente cantidad de agua. FERBISOL no debe tomarse con comida (ver sección 4.5). Se debe continuar el tratamiento hasta que se obtengan valores de hemoglobina normales. El tratamiento puede mantenerse el tiempo que sea necesario para reponer los depósitos de hierro corporales. La duración del tratamiento varía dependiendo de la gravedad del déficit, pero generalmente el tratamiento varía entre 10 y 20 semanas, incluso más, cuando las razones para el déficit se mantienen. La duración del tratamiento en la prevención del déficit de hierro varía dependiendo de la situación (embarazo, donación de sangre, hemodilísis periódica, transfusión autóloga programada). Niños: No se debe administrar FERBISOL a niños con edades inferiores a los 6 años. **4.3. Contraindicaciones.** Estenosis esofágica. Hipersensibilidad conocida a cualquier componente. Hemocromatosis y otros síndromes de sobrecarga férrica. **4.4. Advertencia y precauciones especiales de empleo.** Los preparados de hierro pueden provocar intoxicaciones sobre todo en niños. Se debe tener especial precaución si está tomando otro aporte complementario de hierro en la dieta y/o sales de hierro. Debe administrarse con precaución a pacientes con anemia hemolítica, hemoglobinopatías, mielodisplasia y en alteraciones en la absorción o almacenamiento de hierro. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Deben evitarse las siguientes combinaciones: Administración intravenosa de sales de hierro. Doxiciclina. Las sales de hierro administradas por vía oral inhiben la absorción y la circulación entero hepática de doxiciclina. Esta combinación debe ser evitada. Las siguientes combinaciones pueden requerir una adaptación de la dosis: El hierro mediante quelación inhibe la absorción de muchos agentes terapéuticos. Por lo tanto, debe prolongarse todo lo posible el intervalo entre la administración de FERBISOL y los compuestos indicados a continuación: Fluoroquinolonas: Cuando se administran sales de hierro concomitantemente con fluoroquinolonas la absorción de éstas últimas se altera significativamente. La absorción de norfloxacino, levofloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacino y ofloxacino se inhibe por el hierro entre un 30 y un 90%. Las fluoroquinolonas deben administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de FERBISOL. Metidopa (forma L): Al administrar sulfato de hierro simultáneamente o 1 ó 2 horas antes de metidopa la biodisponibilidad de esta última disminuyó en un 83 %, 55% y 42%, respectivamente. El intervalo entre la administración de estos dos fármacos debe ser lo más amplio posible. Hormonas tiroideas: Cuando se administra de forma conjunta la absorción de tiroxina es inhibida por el hierro, lo que puede afectar a los resultados del tratamiento. El intervalo entre la administración de estos dos fármacos debe ser como mínimo de dos horas. Tetraciclina: Cuando se administran de forma conjunta por vía oral, las sales de hierro inhiben la absorción de las tetraciclinas. El intervalo entre la administración de FERBISOL y tetraciclinas distintas de doxiciclina (ver más arriba) debe ser como mínimo de tres horas. Penicilamina: La absorción de la penicilamina se reduce, pudiendo deberse a la formación de quelatos con el hierro. La penicilamina debe administrarse por lo menos dos horas antes de FERBISOL. Bisfosfonatos: In vitro, los medicamentos que contienen hierro forman quelatos con los bisfosfonatos. Cuando las sales de hierro se administran simultáneamente con bisfosfonatos, la absorción de estos últimos puede resultar disminuida. El intervalo de tiempo entre la administración de uno y otro medicamento, deberá ser de al menos 2 horas. Levodopa: La administración simultánea de sulfato de hierro y levodopa en voluntarios sanos reduce la biodisponibilidad de la levodopa en un 50%. La biodisponibilidad de la carbidopa también se reduce (75%). El intervalo entre la administración de estos dos fármacos debe ser lo más amplio posible. Agentes antiinflamatorios no esteroideos: La administración concomitante de sales de hierro con agentes antiinflamatorios no esteroideos puede intensificar el efecto irritante en la mucosa gastrointestinal. Antiácidos: Los antiácidos que contienen óxido, hidróxido, o sales de magnesio, aluminio y calcio forman quelatos con las sales de hierro. El intervalo de administración entre estos dos grupos de compuestos debe ser por tanto lo más amplio posible. El mínimo intervalo de tiempo entre la administración de antiácidos y hierro es de dos horas. Calcio: El uso concomitante de calcio y hierro disminuye la absorción del hierro. FERBISOL no debe tomarse con comidas o bebidas que contengan calcio. La biodisponibilidad de FERBISOL puede reducirse por agentes que formen complejos con el hierro (como los fosfatos, filatos y oxalatos), que se encuentran en los alimentos de origen vegetal, en la leche o derivados, café y té. **4.6. Embarazo y lactancia.** No se han observado riesgos conocidos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** No se han observado efectos. **4.8. Reacciones adversas.** La frecuencia de reacciones adversas se define como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100), rara (>1/10000, <1/1000) o muy rara (<1/10000). Durante la administración de ferroglicina sulfato se pueden presentar las siguientes reacciones adversas: Efectos gastrointestinales: Muy rara: molestias abdominales, ardor de estómago, vómitos, diarrea, estreñimiento, y heces oscuras. Efectos en la piel y tejidos subcutáneos: Muy rara: exantema. **4.9. Sobredosis.** Los síntomas de intoxicación pueden aparecer tras dosis de 20 mg de Fe²⁺ por kg de peso corporal o superiores. Efectos tóxicos más graves pueden presentarse con dosis de 60 mg de Fe²⁺ por kg de peso corporal o superiores. Las intoxicaciones con dosis de 200 a 400 mg de Fe²⁺ por kg de peso corporal pueden causar la muerte si no se instaura un tratamiento. En niños, dosis tan bajas como 400 mg de Fe²⁺ por kg de peso corporal pueden dar lugar a estados potencialmente mortales. Cuando se produce una sobredosis, se debe tratar con rapidez mediante un lavado gástrico o provocando el vómito, y si se considera apropiado se pueden administrar agentes quelantes de hierro tales como la desferrioxamina. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Hierro bivalente, preparados orales. Código ATC: B03AA01. El hierro es esencial para el transporte de oxígeno (por ejemplo hemoglobina) así como para la transferencia de energía en el organismo. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** FERBISOL se presenta en cápsulas duras, de gelatina, que contienen pellets gastroresistentes. La cubierta de la cápsula se disuelve en el estómago. Los pellets permanecen intactos hasta que se liberan en el duodeno, en donde el principio activo ferroglicina sulfato se libera rápidamente. En pacientes con reservas de hierro disminuidas la biodisponibilidad relativa es del 95%, respecto a una solución acuosa de sulfato de hierro. Esto es equivalente a una absorción de Fe²⁺ con un rango del 15%. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** No hay datos preclínicos relevantes a los ya incluidos en otros apartados de la ficha técnica. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Relación de excipientes.** Ácido ascórbico. Celulosa microcristalina. Hipromelosa. Hidroxipropilcelulosa. Copolímero del ácido metacrílico acrilato de etilo (1:1) dispersión 30% (Eudragit L300 - 55) (que contiene copolímero del ácido metacrílico acrilato de etilo (1:1), lauril sulfato de sodio y polisorbato 80). Acetiltriethyl citrato. Talco. Cubierta de la cápsula - Cuerpo de la cápsula: Gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172). - Tapa de la cápsula: Gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro negro (E 172). **6.2. Incompatibilidades.** No se han descrito. **6.3. Período de validez.** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** Blisters de aluminio con una lámina blanca de polipropileno (PP), con 50 cápsulas duras gastroresistentes. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación.** No tiene requisitos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JUSTE, S.A.Q.F. Juan Ignacio Luca de Tena, 8. 28027 Madrid. **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 66.867. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Junio de 2005. **10. P.V.P. IVA.** Envase con 50 cápsulas: 13,57 €. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación normal del beneficiario. Licencia de Schwarz Pharma, S.L. **13. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero de 2005.

Bibliografía:

- Heinrich, HC. Bioverfügbarkeit und therapeutischer Wert oraler Eisen (II)- und Eisen (III)-Präparate. Schweiz Apotheker Zeitung 1986; 124:1231-56.
- Dietzelbinger H. Anwendungsbeobachtung. Therapie von Eisenmangelkrankungen Kassenarzt 1991; 39:30-6.
- Ficha técnica.

Precisión sin trabas con 3 movimientos

