



CARTAS AL DIRECTOR

Calcular el tamaño de la muestra no es suficiente



To calculate sample size is not enough

Sr. Director:

El diseño de un ensayo clínico exige que el protocolo incluya el cálculo del tamaño de la muestra, es decir, el número de pacientes que está previsto incluir. Este número depende de la magnitud de la diferencia que se pretende encontrar y del riesgo de error que el investigador está dispuesto a asumir. Cuanto más pequeña es la diferencia que se busca y menor el error que se considera aceptable, mayor es el número de pacientes que se deben incluir. Pero puede suceder que el tamaño de la muestra calculado no sea accesible en la práctica. Este es un fenómeno frecuente en ensayos con enfermos en situación terminal, donde no es fácil reunir un número suficiente de pacientes¹.

En estas situaciones se pueden plantear 2 escenarios. El primero es ser riguroso en la metodología, definir un número ideal e incluir en el estudio el número de pacientes que sea factible. Pero que el estudio no alcance el tamaño de la muestra previsto supone un problema metodológico que puede llegar a generar más críticas que los propios resultados². Y puede llevar a que las revistas especializadas rechacen su publicación porque no cumple los estándares de calidad. El otro escenario, más pragmático, es el del diseño que se adapta al número de pacientes que se pueden incluir. No se plantea llevar a cabo un buen estudio, sino conseguir lo mejor con los medios de que se dispone. No se dan motivos clínicos para explicar por qué se considera asumible un cierto riesgo de error ni se plantea por qué se pretende encontrar esa diferencia, sino que se dan estos valores como algo obvio, integrados en el diseño metodológico del estudio. En el fondo, el riesgo de que el resultado no dé respaldo estadístico a diferencias reales (riesgo tipo II³) es el mismo que en el escenario anterior⁴, pero en este caso tiene más aceptación metodológica porque cumple el protocolo.

Por lo demás, raramente se da una justificación clínica a la diferencia que se pretende encontrar entre los brazos del estudio. ¿Por qué esa diferencia y no otra? En principio, lo que se debería buscar es algo tan impreciso como la mejoría que comienza a tener relevancia clínica. Algunos han intentado traducir este concepto en datos concretos.

En tratamientos con quimioterapia paliativa no se suele dar valor a una mejoría de la supervivencia inferior al mes⁵. En los estudios sobre control del dolor se considera que una reducción de la intensidad del 30% con respecto a la inicial puede ser un objetivo válido⁶. En otros casos, sobre todo cuando se evalúan variables «blandas» (como el tiempo hasta la progresión en el cáncer avanzado), hacen falta buenos argumentos para explicar qué punto de corte se considera suficientemente relevante⁷. Aun así, este problema no se resolvería proponiendo sencillamente una cifra que marque el umbral de relevancia clínica. Junto a este dato, y más todavía en tiempos de crisis, donde la conciencia de gasto está más a flor de piel, se debería argumentar a priori si el beneficio que se pretende demostrar justificaría el gasto que supondría este tratamiento en cada paciente que lo pudiera recibir⁸. Esta evaluación trasciende el ámbito metodológico, por lo que se debería incluir en la valoración ética del diseño del ensayo: no tendría mucho sentido esforzarse en implementar un estudio y en implicar a los pacientes en su desarrollo si en caso de demostrarse la hipótesis el avance terapéutico supusiese un coste inasumible⁹.

Bibliografía

1. White CD, Hardy JR, Gilshenan KS, Charles MA, Pinkerton CR. Randomised controlled trials of palliative care—A survey of the views of advanced cancer patients and their relatives. *Eur J Cancer*. 2008;44:1820–8.
2. Sanz Rubiales A. Sobre el cierre precoz de los ensayos clínicos. *Oncología*. 2006;29:355–6.
3. Rubiales AS, del Valle ML, Vecino A, Flores LA. Bioestadística para clínicos. Más allá de $p < 0,05$. *Med Paliat*. 2003;10:208–14.
4. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: Mandatory and mystical. *Lancet*. 2005;365:1348–53.
5. Van Cutsem E, Verslype C, Grusenmeyer PA. Lessons learned in the management of advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1949–52.
6. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113:9–19.
7. D'Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval—The Avastin story. *N Engl J Med*. 2011;365:e2.
8. Copur MS, Obermiller A. Ipilimumab plus dacarbazine in melanoma. *N Engl J Med*. 2011;365:1256–8.
9. Ubel PA, Abernethy AP, Zafar SY. Full disclosure—Out-of-pocket costs as side effects. *N Engl J Med*. 2013;369:1484–6.

Álvaro Sanz Rubiales^{a,*}, María Luisa del Valle Rivero^b
y Luis Alberto Flores Pérez^c

^a Oncología Médica, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid, España

^b Oncología Radioterápica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^c Unidad de Investigación y Docencia, Complejo Hospitalario San Luis, Palencia, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: asrubiales@hotmail.com,
asrubiales@gmail.com (Á. Sanz Rubiales).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2013.11.003>

Datos que se transmiten por tradición



Data that are transmitted by tradition

Sr. Director:

Muchos trabajos afirman que el 20% de los pacientes oncológicos avanzados fallecen por malnutrición o caquexia. Como la causa de fallecimiento se presta a interpretaciones personales, decidimos buscar el origen de esta afirmación: si existían referencias originales, un rastreo bibliográfico amplio y abierto debería encontrarlas. Como no se trataba de un tipo de estudio habitual, no pudimos emplear una metodología validada. En todo caso, no se planteó como una revisión sistemática, sino más bien como una búsqueda («treasure hunt»¹) a partir de artículos de revistas y de libros que indicaban un porcentaje de mortalidad por desnutrición o caquexia en enfermos oncológicos. Cuando este dato estaba respaldado por una cita bibliográfica se buscó el artículo de referencia. Los artículos se ordenaron en cascada con referencias sucesivas. El estudio se concluyó por saturación de datos cuando las citas referían reiteradamente a los mismos artículos con datos originales.

A partir de 25 trabajos que aportaban un porcentaje de mortalidad por caquexia se encontraron otros 15 que aparecían como referencia (tabla 1). Apreciamos que no había una uniformidad completa entre los trabajos en la proporción de fallecimientos por caquexia (que oscilaba entre el 10 y el 40%), la causa específica de muerte (caquexia, malnutrición, etc.) y el mecanismo por el que se producía. Encontramos 2 artículos con datos originales sobre mortalidad por caquexia

(basados en autopsias de pacientes oncológicos) que servían de apoyo a las referencias sucesivas. Son trabajos antiguos, publicados en 1932² y 1974³, con problemas metodológicos derivados sobre todo de su definición de caquexia, que no coincide con la actual⁴:

1. Warren (1932)²: El 22% de 500 enfermos fallecieron por caquexia. Define la caquexia como adelgazamiento severo (aunque no especificado), debilidad y anemia progresiva, junto con ausencia de lesiones que se consideren por sí mismas causa «suficiente» de muerte.
2. Inagaki et al. (1974)³: La causa de muerte en el 10% de los de 816 pacientes fue «carcinomatosis» (no emplean el término caquexia): alteración metabólica o nutricional severa con una gran diseminación tumoral y sin otras causas que justifiquen el fallecimiento (infección, insuficiencia orgánica, isquemia o sangrado); estos pacientes presentaban adelgazamiento severo (emaciación) y/o disbalance iónico, junto con metástasis en órganos vitales (cerebro, corazón).

Fue hace más de 80 años cuando se publicó el trabajo que parece respaldar el dato de que la caquexia es la causa del 20% de las muertes en enfermos con cáncer avanzado. Sería el origen de una «tradición» en la que, sobre un sustrato real^{2,3}, el tiempo y los autores han ido modificando los accidentes (porcentajes, definiciones originales, relación causal, etc.) hasta llegar a un concepto cristalizado, pero alejado del original. Esta experiencia nos recuerda que hay que tener cierta prevención con «las tradiciones», es decir, con los datos que se transmiten «de generación en generación», pero de los que nadie parece conocer el origen exacto. Es cierto que cuando se copia un dato de otro trabajo

Tabla 1 Referencias bibliográficas analizadas en el estudio

Sin referencia a otro artículo

1. Dimitriu C, Martignoni ME, Bachmann J, Frohlich B, Tintarescu G, Buliga T, et al. Clinical impact of cachexia on survival and outcome of cancer patients. *Rom J Intern Med*. 2005;43:173-85: NR
2. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: Facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:1-5: NR
3. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: It's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:276-85: NR
4. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Rosa F, Doglietto GB. Skeletal muscle in cancer cachexia: The ideal target of drug therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;8:285-98: NR
5. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:1241-53: NR

Con referencia a otro artículo

6. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. *Eur J Cancer*. 2006;42:31-41.