

2 | 2012

2 | 2012



Academia
Mexicana de
Neurología, A.C.

Clínicas Mexicanas de Neurología

Neuro epidemiología

Editora Huésped

Rebeca O. Millán Guerrero

Editor en Jefe

Carlos Cuevas García

Neuroepidemiología

Rebeca Millán Guerrero



PK-Merz
A MANTADINA

XEOMEEN
Neurotoxina Botulínica tipo A
Libre de complejo proteínico

Código: XTX-71202

ISBN: 978-607-8151-03-5 COLECCIÓN
ISBN: 978-607-8151-13-4 VOLÚMEN 2



9 786078 1151134



PyDESA



*Academia
Mexicana de
Neurología, A.C.*

Clínicas Mexicanas de Neurología

ACADEMIA MEXICANA DE NEUROLOGÍA

Editor en Jefe

Dr. Carlos Cuevas García

Neurólogo egresado del Centro Médico Nacional "La Raza",
Instituto Mexicano del Seguro Social
Presidente de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.
Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE)
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda",
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social
Jefe del Servicio de Neurología
Hospital Ángeles del Pedregal
Miembro correspondiente de la *American Academy of Neurology*
México, D.F.

Comité editorial

Mtro. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá

Neurólogo egresado del Centro Médico
de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.
Profesor de Tiempo Completo Titular A
Centro Universitario de los Altos
Universidad de Guadalajara
Tepatitlán, Jal.
Reconocimiento Perfil PROMEP, SEP
Secretario de la Academia Mexicana de
Neurología, A.C.

Dr. Salvador Bueno Valenzuela

Neurólogo egresado del Centro Médico
Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del
Seguro Social
Egresado del Curso de Profesionalización en
Alta Dirección, IPADE
Ex director de Servicios de Salud, Instituto
de Salud del Estado de Aguascalientes
Actualmente Tesorero de la Academia
Mexicana de Neurología, A.C.
México, D. F.



Presentación

Clínicas Mexicanas de Neurología es un proyecto que nace como una necesidad de la Academia Mexicana de Neurología, A.C. y de sus miembros. Un concepto editorial que consiste en una serie de publicaciones que ofrece a la comunidad neurológica nacional y regional temas y revisiones de actualidad e interés de la Neurología contemporánea.

Estas clínicas son una realidad actual y vigente para el neurólogo mexicano; prueba de esto es que en el año 2011 se publicaron los primeros números: *Enfermedad de Parkinson* y *Esclerosis Múltiple*, los cuales tuvieron una gran aceptación y crítica por parte de nuestra comunidad médica.

La Academia Mexicana de Neurología cumplió con el objetivo de difundir, en forma colegiada y sistematizada, información actualizada sobre los temas neurológicos de mayor controversia en el medio, de una manera sencilla, profunda y bien dirigida.

Estas publicaciones continúan en el 2012 con cinco temas prioritarios de la Neurología nacional y mundial como: *Enfermedad Vascular Cerebral*, *Neuroepidemiología*, *Trastornos del Neurodesarrollo*, *Cefaleas* y *Demencias*.

Enfermedad Vascular Cerebral, un tema que representa uno de los mayores desafíos de salud a los que se enfrenta la práctica clínica moderna. Los capítulos se exponen en forma integral y actualizada sobre prevención y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares.

El número sobre *Neuroepidemiología* representa un gran reto y una gran área de oportunidad para quienes lo escriben, ya que es el momento de acercarse a nuestros agremiados hacia temas de los cuales se tiene poca experiencia.

En *Trastornos del neurodesarrollo* se proporcionan temas sobre neuropediatría con aspectos relevantes e importantes en el devenir del trabajo diario para la comunidad neurológica general.

En *Cefaleas* y *Demencias* se exponen problemas de diagnóstico, diagnóstico diferencial y vanguardia en relación al tratamiento, la investigación actual y los consensos en el manejo de estos temas tan comunes en la especialidad.

Todas las publicaciones están escritas por reconocidos expertos, a nivel nacional e internacional. Los temas se tratan de una forma multidisciplinaria e incluyen todos los aspectos más sobresalientes, entre ellos: enseñanza e investigación.

Los académicos que participan en el proyecto de las clínicas, están interesados y motivados con la idea de lograr una gran difusión de su experiencia clínica en la especialidad y contribuir a la actualización de nuestros compañeros.

Clínicas Mexicanas de Neurología representa un ejemplo de que sumando voluntades y experiencia académica se pueden tener grandes logros que traducen mejoras en la atención diaria de los pacientes y en la adquisición de información.

Clínicas Mexicanas de Neurología pretende ser un referente obligado, dada su aceptación, como parte de la actividad académica y científica de la Academia Mexicana de Neurología, independientemente de los cambios de mesas directivas y programas, para beneficio de sus miembros, pero sobre todo de los pacientes.

Dr. Carlos Cuevas García
Editor en Jefe
Presidente de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.



TEMAS DE LA COLECCIÓN 2011:

Enfermedad de Parkinson

Dr. Gabriel Adolfo Neri Nani
Editor Huésped

Esclerosis múltiple

Dr. Carlos Cuevas García
Editor Huésped

2012:

Enfermedad vascular cerebral

Dr. Carlos G. Cantú Brito
Editor Huésped

Trastornos del neurodesarrollo

Dr. Jorge Malagón Valdez
Editor Huésped

Cefaleas

Dra. María Karina Velez Jimenez
Editora Huésped

Demencias

Dra. Marisela C. Parra Bernal
Editora Huésped

2/2012

Clínicas Mexicanas de Neurología

Neuroepidemiología

Editora Huésped

DCM Rebeca O. Millán Guerrero

Neuróloga egresada del Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

Investigador Titular A

Hospital General de Zona No 1, IMSS.

Colima, Col.

Investigador Nacional Nivel I

Sistema Nacional de Investigadores

Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina de México

México, D.F.



Planeación y Desarrollo Editorial, S. A. de C. V.

NOTA

Como toda ciencia, la medicina está en desarrollo continuo. En este libro el(los) autor(es) y editor(es) buscaron cuidadosamente que los cuadros de dosificación de los medicamentos estuvieran correctos de acuerdo con lo que se establece en los estándares médicos en el momento en el que se editó esta obra. No obstante, ni los editores ni todas las personas que participaron en la edición de esta obra pueden, ante la posibilidad de algún error involuntario, garantizar que la información presente en la obra esté completa y sea precisa; asimismo, tampoco se les puede imputar algún error por los resultados que a partir de esta información se obtengan. A fin de tener la seguridad de que la información aquí publicada es precisa, sería conveniente que se recurriera a otras fuentes, por ejemplo a los laboratorios o consultar la hoja de información que se adjunta a cada medicamento y verificar que no hay cambios en la dosis indicada o en las contraindicaciones, lo cual es muy importante en los fármacos que no son de uso frecuente o en los de reciente aparición.

Clínicas Mexicanas de Neurología Neuroepidemiología

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita de
PLANEACIÓN Y DESARROLLO EDITORIAL, S.A. DE C.V.

DERECHOS RESERVADOS © 2012, respecto a la primera edición en español,
Desarrollada, editada y publicada por
PLANEACIÓN Y DESARROLLO EDITORIAL, S.A. DE C.V.

Boulevard Adolfo López Mateos 1803-702
Col. Merced Gómez
Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01600
México, D. F.

www.pydesa.com.mx

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 3423.

ISBN 978-607-8151-03-5 (Colección)
ISBN 978-607-8151-13-4 (Vol. 2)

1234567890

9876543012

Impreso en México

Printed in Mexico

Esta obra se terminó de imprimir
en octubre 2012 y consta de
1000 ejemplares

Contenido

Prólogo	xiii
<i>Dr. Felipe de Jesús García Pedroza</i>	
Prefacio	xv
<i>DCM Rebeca O. Millán Guerrero</i>	
Capítulo 1. Epidemiología clínica en neurología	1
<i>Dr. Felipe de Jesús García Pedroza, Dra. María Roxanna Millán Cepeda, Dra. Yolanda Rebeca Peñaloza López</i>	
Capítulo 2. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en México	25
<i>Dr. Antonio Arauz Góngora, Dr. Juan Manuel Márquez Romero</i>	
Capítulo 3. Elaboración de un proyecto de investigación	37
<i>DCM Rebeca O. Millán Guerrero</i>	
Capítulo 4. Diseños de estudios en investigación	43
<i>Dra. María Mercedes Velázquez Quintana</i>	
Capítulo 5. Variables y mediciones en neuroepidemiología	57
<i>Dr. Héctor R. Martínez Rodríguez, Dr. José Alfonso Meza Medina</i>	
Capítulo 6. Elección de individuos: muestreo y estimación del tamaño de la muestra	71
<i>Dr. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá</i>	
Capítulo 7. Selección del análisis estadístico	87
<i>DCM Rebeca O. Millán Guerrero</i>	
Capítulo 8. Medicina basada en evidencias en neurología	93
<i>DCM Rebeca O. Millán Guerrero MCM Leopoldo Rivera Castaño</i>	
Capítulo 9. Ejemplos de estudios neurológicos que han marcado "época"	103
<i>Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva</i>	

Capítulo 10. Análisis de decisiones en neurología.....	113
<i>Dr. Octavio Miguel Ibarra Bravo</i>	
Capítulo 11. Cómo leer un artículo médico	123
<i>Dr. Héctor R. Martínez Rodríguez, Dr. Patricio Couret Alcaraz</i>	
Capítulo 12. Metodología en la investigación genética de las enfermedades neurológicas.....	135
<i>Dra. María Roxanna Millán Cepeda</i>	
Siglario	151
Índice alfabético	153



Colaboradores

Dr. Antonio Arauz Góngora

Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
México, D.F.

Dr. Patricio Couret Alcaraz MBBS

Hospital San José, TEC de Monterrey
Monterrey, NL

Dr. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá

Neurólogo egresado del Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.
Profesor de Tiempo Completo Titular A
Centro Universitario de los Altos
Universidad de Guadalajara
Tepatitlán, Jal.
Reconocimiento Perfil PROMEP, SEP
Secretaría de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Dr. Felipe de Jesús García Pedroza

Coordinación de Investigación
Departamento de Medicina Familiar
Facultad de Medicina, UNAM
México, D.F.

Dr. Octavio Miguel Ibarra Bravo

Presidente del Consejo Mexicano de Neurología A.C.
Neurólogo
Hospital General "Dr. Miguel Silva", SSM
Ex Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital "Dr. Miguel Silva"
Morelia, Mich.

Dr. Juan Manuel Márquez Romero

Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
México, D.F.

Dr. Héctor R. Martínez Rodríguez FACP

Jefe de Investigación
Hospital San José, TEC de Monterrey
Monterrey, NL

Dr. José Alfonso Meza Medina

Neurólogo
Servicio de Neurología
Hospital San José
TEC Salud, Monterrey
Monterrey, NL

Dra. María Roxanna Millán Cepeda

Doctor en Ciencias
Neuróloga, ISSSTE
Zacatecas, Zac.

DCM Rebeca O. Millán Guerrero

Neuróloga egresada del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
Investigador Titular A
Hospital General de Zona No 1, IMSS.
Colima, Col.
Investigador Nacional Nivel I
Sistema Nacional de Investigadores
Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina de México
México, D.F.

Dra. Yolanda Rebeca Peñaloza López

Departamento de Procesos Centrales
de la Audición
Instituto Nacional de Rehabilitación
México, D.F.

MCM Leopoldo Rivera Castaño

Jefe del Departamento de Neurología
Hospital Centro Internacional de Medicina
Chihuahua, Chih.

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

Profesor e Investigador
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, SLP

Dra. María Merced Velázquez Quintana

Dirección General
Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua,
IMSS
Chihuahua, Chih.



Prólogo

La actual dirigencia de la Academia Mexicana de Neurología (AMN) tiene como misión brindar a sus académicos los conocimientos científicos de vanguardia necesarios, que cumplan con sus expectativas de actualización, ofreciendo congresos de alta calidad científica, con una atención personalizada, cercana, oportuna y cálida, además de satisfacer como Academia las necesidades educativas, de investigación, de vanguardia tecnológica, laborales, sociales, financieras y de salud de sus asociados.

La visión de la AMN es constituirse como una institución eficiente tanto en plano financiero como científico; de igual manera, uno de sus objetivos es ponderar la docencia, enseñanza e investigación como premisa fundamental y piedra angular del mejoramiento de los programas académicos.

El Comité de Epidemiología en concordancia con la AMN tiene entre sus principales objetivos contribuir a incrementar la cultura de la investigación clínico-epidemiológica como estrategia, para mejorar la atención médica de las personas enfermas del sistema nervioso en México. La publicación de la Clínica de Neuroepidemiología es producto concreto de lo previo.

La epidemiología de las enfermedades neurológicas es el estudio de su distribución y frecuencia en la población. Analiza las diversas causas y factores de riesgo que la determinan, y sobre lo anterior evalúa y orienta las medidas para la prevención y control de las enfermedades neurológicas en esa población, en un lugar y tiempo determinados.

En este contexto, la investigación epidemiológica de las enfermedades neurológicas es una inversión altamente productiva, ya que señala ¿cuántos enfermos existen? (incidencia y prevalencia), ¿por qué? (causas y factores de riesgo), ¿cómo?, ¿dónde? y ¿cuánto? se ha logrado para su prevención y control en la población.

La Clínica de Neuroepidemiología contiene doce capítulos escritos por distinguidos miembros de la AMN, con amplios conocimientos, y experiencia en investigación, redacción y publicación de artículos científicos que a lo largo de los años han adquirido y que desean transmitir a las nuevas generaciones. Los capítulos incluyen temas con los principales argumentos de carácter general y particular en la práctica médica neurológica.

En México, las aportaciones que ofrece la Epidemiología de las Enfermedades Neurológicas o la Epidemiología Clínica en la Neurología son: la primera orienta sobre la distribución y frecuencia de las enfermedades del sistema nervioso, y la segunda sobre el estudio clínico-epidemiológico de esos pacientes.

Se dispone de capítulos específicos para desarrollar proyectos y diseños de investigación; se cubren aspectos particulares como la definición de variables y mediciones, además de lo relacionado con las características que debe cumplir la selección de individuos y muestras con representación estadística. Complemento de lo previo es el capítulo relacionado con la selección del análisis estadístico y la metodología para realizar investigaciones genéticas en la especialidad.

Los autores de esta Clínica de Neuroepidemiología, queremos agradecer a la AMN la oportunidad de plasmar algunas de las inquietudes profesionales, cuyo propósito es contribuir a mejorar la atención médica de nuestros pacientes.

Esperamos con agrado el juicio crítico de los médicos y usuarios de esta Clínica, y con gusto trataremos de aclarar o de mejorar su contenido.

Dr. Felipe de Jesús García Pedroza
Coordinador de Investigación Departamento
de Medicina Familiar
Facultad de Medicina, UNAM
México, D.F.



Prefacio

El término de Neuroepidemiología fue introducido por el Dr. Len Kurlandy y col. en 1967. Representa dos disciplinas: la epidemiología y la neurología; esto significa que los métodos de la epidemiología desarrollados para el estudio de poblaciones, como incidencia, prevalencia, factores de riesgo, evolución natural y pronóstico de la enfermedad, se usan para responder problemas que el neurólogo encuentra en su práctica diaria. Como se sabe, la información clínica se basa en datos inciertos, valiosos pero subjetivos, y las observaciones clínicas las efectúan médicos que emiten sus propios juicios, lo que propicia la existencia de errores; por lo tanto, es necesario unificar criterios que basados en los principios científicos, se hagan objetivos y se puedan generalizar. Por esta razón, el proceso experimentado por el razonamiento y la metodología estadística y epidemiológica se ha ido adaptando e incorporando paulatinamente al quehacer clínico, asistencial, de docencia e investigación.

Un clínico con experiencia y capaz de resumir un documento de dos volúmenes, a menudo tiene dificultad para presentar un artículo de investigación de cuatro páginas. Del mismo modo que aprendió los pasos para la exploración clínica, deberá aprender los pasos para realizar una investigación con el método científico aceptado y aprender los conceptos esenciales básicos, sin necesidad de entender los cálculos matemáticos de cada una de las pruebas estadísticas. El tiempo dedicado a esta disciplina, se traduce en la capacidad de comprender el significado de cualquier estudio.

La presente Clínica de Neuroepidemiología no solamente incluye el estudio de la distribución de las principales enfermedades neurológicas en México, también tiene como objetivo primordial proporcionar una herramienta didáctica para el aprendizaje de la investigación en epidemiología clínica. Asimismo, expone los contenidos teóricos básicos, para que el neurólogo pueda incorporar la investigación científica a la práctica médica cotidiana y que esta disciplina sea una herramienta que le permita responder las preguntas médicas que con frecuencia surgen. También proporciona la guía para elaborar un proyecto de investigación; describe los diferentes diseños de estudios que permitan responder la pregunta o duda que surge en la práctica; define qué es una variable y cómo se mide; indica cómo se estima el tamaño de muestra necesario para realizar el estudio y qué análisis esta-

dístico emplear; cómo leer un artículo médico y darle el valor que tiene; qué es la medicina basada en la evidencia. Además, se describen los principales estudios de investigación que en Neurología han marcado una época o conducta a seguir. Finalmente, se analizan las cuestiones éticas que no se deben olvidar y que son indispensables al tratar con seres vivos. No se pretende hacer un estudio exhaustivo con esta obra, sólo se quiere proporcionar criterios para una lectura más crítica de la literatura biomédica y ubicar al neurólogo que inicia en esta disciplina, para que con ayuda del método científico pueda encontrar una respuesta a sus inquietudes en su práctica médica, ya sea de un solo paciente o de una comunidad, y a su vez, las pueda exponer en cualquier foro nacional o internacional y esté capacitado para discutir las siempre en beneficio de los pacientes.

DCM Rebeca O. Millán Guerrero

1

Epidemiología clínica en neurología

Dr. Felipe de Jesús García Pedroza

Dra. María Roxanna Millán Cepeda

Dra. Yolanda Rebeca Peñaloza López

INTRODUCCIÓN

La epidemiología clínica (EC) es una herramienta muy útil para el médico que trata los problemas de salud del sistema nervioso. La aplicación de la EC en el cuidado de los pacientes permite ofrecer una atención médica integral, ya que la epidemiología considera al individuo enfermo en su contexto socioecológico y no sólo como un caso sin tomar en cuenta el entorno social donde interactúa.¹

El objetivo del presente capítulo es revisar algunos principios y aplicaciones de la EC en la práctica clínica de los médicos especialistas en el sistema nervioso. Por razones de exposición de las ideas y conceptos se utiliza a la epilepsia como un ejemplo en la aplicación de la EC.

DEFINICIÓN

La definición de la EC tiene que ver con los conceptos de la investigación clínica, la medicina curativa o asistencial, la práctica clínica y la epidemiología, con la distribución y determinantes de salud, con la estadística y la bioestadística.²⁻⁴

Una definición práctica y operativa de la EC en la neurología es:⁵ *a)* el estudio de la distribución y frecuencia de las enfermedades del sistema nervioso en una población, lugar y tiempo determinados; *b)* analiza el origen y los factores de riesgo de esas enfermedades en esa población, y con base en lo anterior, *c)* aporta los criterios que orientan y evalúan las medidas que buscan la prevención de esas enfermedades y/o las acciones de control médico de esos padecimientos. Esta definición tiene algunos aspectos interesantes a resaltar,

6

Elección de individuos: muestreo y estimación del tamaño de la muestra

Dr. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá

INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más importantes al realizar una investigación clínica radica en determinar el número de elementos a estudiar (personas, familias, datos de laboratorio, etc.) con el fin de obtener resultados estadísticamente significativos.

En este capítulo no se pretende abordar a profundidad este tema, ya que el mismo implica un gran conocimiento de la epidemiología, sólo se busca orientar y hacer hincapié en algunos aspectos relevantes de la investigación relacionados con el muestreo y la elección de individuos.

Cabe señalar que tampoco es necesario tener amplios conocimientos en estadística para poder realizar un muestreo y estimar el tamaño de la muestra, pero sí es importante conocer de lo que se está hablando, por lo que es elemental iniciar este capítulo con algunas definiciones que faciliten el entendimiento y la aplicación de todos los conceptos que se van a ir mencionando.

Población. La Real Academia de la Lengua Española la define como el conjunto de individuos o cosas sometido a una evaluación estadística mediante muestreo.¹ Otros autores la definen como el conjunto de todas las medidas o personas de un cierto tipo, y la hacen sinónima del concepto de universo.² Los estadísticos utilizan el término población para describir un gran conjunto de elementos que tienen algo en común. Pero ya en el área de la salud, la población se refiere a pacientes, otros seres vivos o incluso objetos no vivos.

Muestra. Parte de la población en la que se miden las características estudiadas. Otra definición se refiere a un subconjunto de una población elegido de alguna manera, que sea representativa de la misma.³

Muestreo. Proceso de extraer una muestra a partir de una población.

Parámetro. Son las medidas o datos que se obtienen sobre la distribución de probabilidades de la población, tales como la media, la varianza, la proporción, etc.

Estadístico. Los datos o medidas que se obtienen de una muestra y, por lo tanto, una estimación de los parámetros.

Encuesta. Proceso de obtener información de la muestra.

Error muestral, de estimación o estándar. Es la diferencia entre un estadístico y su parámetro correspondiente. Es una medida de la variabilidad de las estimaciones de muestras repetidas en torno al valor de la población, nos da una noción clara de hasta dónde y con qué probabilidad una estimación basada en una muestra se aleja del valor que se hubiera obtenido por medio de un censo completo.

Siempre se comete un error, pero la naturaleza de la investigación indica hasta qué medida se puede cometer (los resultados se someten a error muestral e intervalos de confianza que varían de una muestra a otra). Varía según se calcule al principio o al final. Un estadístico es más preciso en tanto su error resulta más pequeño. Podría decirse que es la desviación de la distribución muestral de un estadístico y su fiabilidad.^{4,5}

Error tipo I (falso positivo). El investigador concluye que un resultado seleccionado al azar es verdadero, cuando en realidad es falso en la población estudiada. Para minimizar este error se acepta de manera general establecer un valor de α de 0.05%.^{4,5}

Error tipo II (falso negativo). El investigador concluye que un resultado es falso en la población cuando en realidad es verdadero. Se acepta de manera general establecer el valor de β en 20%; con este valor puede estimarse que el tamaño de muestra tiene un poder ($1-\beta$) de 80%.^{4,5}

Nivel de confianza. Probabilidad de que la estimación efectuada se ajuste a la realidad. Cualquier información que se quiera recoger está distribuida según una ley de probabilidad (Gauss o Student, fig. 6-1), así se denomina nivel de confianza a la probabilidad

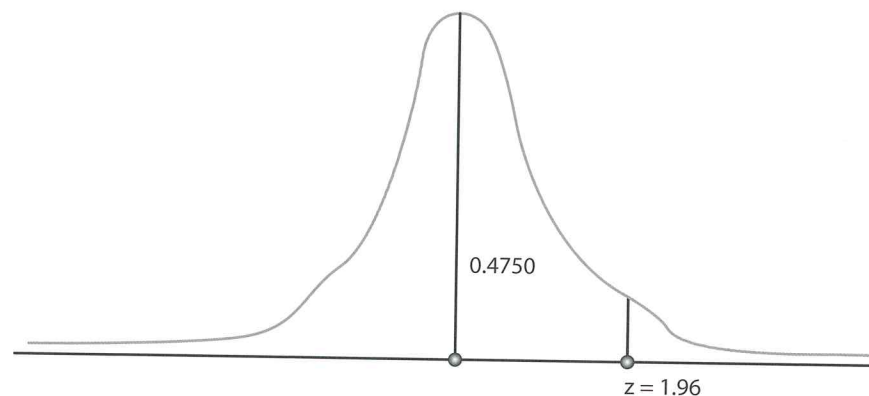


Figura 6-1.

de que el intervalo construido en torno a un estadístico capte el verdadero valor del parámetro.

Nivel de significancia estadística. Se expresa como valor de p ($p =$). Es la probabilidad de que los resultados obtenidos en un estudio sean debidos al azar. Generalmente se utiliza un valor de p menor a 0.05.⁶

Varianza poblacional. Cuando una población es más homogénea, la varianza es menor y el número de entrevistas necesarias para construir un modelo reducido del universo, o de la población, será más pequeño. Generalmente es un valor desconocido y se estima a partir de datos de estudios previos.

Inferencia estadística. Proceso de extraer conclusiones acerca de una población a partir de una muestra de observaciones.³

Incidencia. Se refiere al número de casos de enfermedad que ocurren en una población previamente sana.⁷

Prevalencia. Frecuencia de casos de enfermedad en una determinada población en un punto de tiempo,⁷ la prevalencia es una proporción.

Tamaño del efecto. Es la probabilidad que en el estudio se pueda detectar una asociación entre la variable predictora y la de desenlace. Generalmente, el investigador no conoce este dato y debe elegir el tamaño de la asociación que le gustaría detectar en la muestra.⁸

DISEÑOS DE ESTUDIO

En la investigación clínica se utilizan principalmente cinco tipos de diseño:⁷

Serie de casos

Diseño que consta de un solo grupo de pacientes con una misma enfermedad. Describe las características clínicas del padecimiento y la frecuencia de algunos factores de los pacientes. No sirve para establecer relaciones causales ni para contrastar hipótesis causales.

Estudio clínico aleatorizado

Diseño clínico por excelencia. Con éste se puede intentar probar la utilidad de un tratamiento, el cual se asigna en forma aleatoria a un grupo que se compara con otro que recibe tratamiento distinto o un placebo.

Estudio de cohortes

Tradicionalmente se forma con dos grupos, uno expuesto y el otro no a un factor de riesgo para un padecimiento. Se utiliza para probar hipótesis causales. Va de la causa al efecto.

Estudio de casos y controles

Se puede utilizar con el fin de hipótesis causales. Aquí también se tienen dos grupos de individuos, uno con la enfermedad y otro sin ella, y se intenta conocer si en el pasado los individuos de ambos grupos estuvieron expuestos a un determinado factor de riesgo. Va del efecto a la causa.

Estudio transversal

Este tipo de diseño por lo general se utiliza para conocer medias o proporciones poblacionales, como la prevalencia de una enfermedad (*transversal descriptivo*), pero también para probar hipótesis causales (*transversal analítico*).

MUESTREO

Es importante señalar que, por lo general, el investigador no trabaja con todos los elementos de la población que estudia, sino con una fracción de ella, ya que es prácticamente imposible abarcar la población en su totalidad. Por lo cual, se elige una muestra representativa y los datos que se obtienen se utilizan para conseguir resultados estadísticamente significativos.

Los motivos por los que se prefiere tomar una muestra de una población en lugar de estudiarla en su totalidad son varios, entre los más importantes se encuentra el costo, la rapidez, la factibilidad, la precisión, la estimación del error y la reducción de la heterogeneidad.⁸ Sin embargo, una muestra mal seleccionada puede traer como consecuencia conclusiones equivocadas, debido a un error en el número de pacientes o personas estudiadas.

Estos errores de muestreo se deben a que se realizó una estimación inadecuada de la composición de la población en donde se pretende realizar un estudio, o bien a un grado de precisión inadecuado de la medición que desea obtener el investigador. A continuación se mencionan los diferentes métodos de muestreo que existen:

Muestreo no probabilístico

No se usa el azar, sino que depende del criterio del investigador.

Muestreo probabilístico o aleatorio

Muestreo aleatorio simple. Se asigna un número a cada individuo de la población, y después se van eligiendo al azar los componentes de la muestra. La elección de un indivi-

duo no debe afectar a la del siguiente, por lo tanto, debe reemplazarse el número una vez extraído.

Muestreo sistemático. Se ordenan previamente los individuos de la población, se elige uno al azar y a continuación, a intervalos constantes, se eligen todos los demás hasta completar la muestra.

Muestreo estratificado. Se divide la población total en clases homogéneas (estratos). La muestra se escoge aleatoriamente en número proporcional al de los componentes de cada estrato. La estratificación se hace en función de diferentes variables o características de interés: género, edad, situación laboral, etc. De acuerdo a la estratificación seleccionada, se deben mantener las mismas proporciones ya conocidas.

Muestreo por conglomerados

Este tipo de muestreo también se denomina en *etapas* o *multietápico*. Se emplea cuando se desea estudiar una población grande y dispersa, y no se dispone de ningún listado para poder aplicar las técnicas anteriores. En lugar de seleccionar sujetos, se empieza por seleccionar subgrupos o conglomerados a los que se da el nombre de *unidades de primera etapa* o *primarias*. En una segunda etapa, se seleccionan de manera aleatoria las *unidades de segunda etapa* o *secundarias* a partir de las primarias y así sucesivamente se van eligiendo hasta llegar a las unidades de análisis, que serán los individuos que compongan la muestra de estudio.

Muestreo accidental

Se denomina también *consecutivo*, ya que la selección de los sujetos de estudio se hace en función de su presencia o ausencia en un lugar y un momento determinados.

Muestreo por bola de nieve

Se utiliza cuando la población es difícil de identificar o cuando es complicado acceder a ella porque tiene ciertas características que no son muy aceptadas socialmente. Consiste en ir seleccionando a los individuos a partir de un solo elemento o de un grupo reducido, que va conduciendo a otros que reúnen las características de estudio; éstos a su vez conducen a otros, y así se va obteniendo el número de individuos necesario.⁶

Estimación del tamaño de la muestra

Calcular el tamaño de la muestra está indicado siempre que se quiere probar una hipótesis causal, la relación entre un factor de riesgo y una enfermedad, o comparar si un tratamiento es mejor que otro.

En aquellos estudios donde sólo se desea identificar la frecuencia de ciertos fenómenos y se conoce el total de la población a estudiar, no es necesario calcular un tamaño de muestra.

Sin embargo, si se conoce el total de la población a estudiar, pero el tiempo de reclutamiento es largo o el número de sujetos muy elevado, sí es necesario realizarlo.

La mayoría de los autores concuerda en que las series de casos no necesitan un tamaño de muestra.

La representatividad de una muestra depende por lo general del tamaño y la selección de la misma.^{7,8}

Para realizar el cálculo adecuado del número de sujetos necesarios para demostrar un efecto real, se necesitan establecer algunos principios: el investigador debe plantear adecuadamente la pregunta de investigación, establecer el diseño del estudio, la hipótesis, identificar las variables predictoras y de desenlace, establecer el rango del error tipos I y II, el tamaño de efecto y el nivel de significancia estadística.^{8,9}

Los siguientes puntos tomados de Cañedo Dorantes¹⁰ pueden brindar un mejor entendimiento de por qué se debe realizar un cálculo del tamaño de la muestra.

1. Si la composición de la población no es homogénea al seleccionar diferentes muestras de una población, la estructura interna de cada una de las muestras también varía.
2. Un factor más que debe tomarse en cuenta al calcular el tamaño de la muestra, es la proporción con que se presenta en la población general el parámetro que se desea medir. Entre más pequeña sea la proporción, mayor será el tamaño de la muestra y viceversa.

Un ejemplo en neurología sería determinar la prevalencia de dos enfermedades degenerativas en determinada población, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Alzheimer (EA), mismas que presentan una diferencia considerable, ya que según informes la ELA se presenta en seis de cada 100 000 habitantes,¹¹ mientras que los informes de prevalencia de la EA en mayores de 65 años de edad es del 5%.¹² Si se aplica la fórmula, ver el ejemplo como sigue, conocida para estimar una proporción en una población no finita y determinando para ambas enfermedades el mismo nivel de confianza de 95% (1- α), una precisión 3 (d) y conociendo el valor de la prevalencia de ambas enfermedades, que es el señalado arriba, se obtiene que el tamaño de la muestra para conocer la EA es de 203 pacientes que aplicando la proporción esperada de pérdidas (R) de un 15%, la muestra total ajustada a las pérdidas es de 238 pacientes, en cambio para la ELA se tiene que estudiar una población mínima de 100 000 habitantes, dada la baja prevalencia que presenta esta enfermedad.

3. Un tercer factor que influye en la decisión del tamaño de la muestra son las variaciones de los elementos que constituyen a la población.
4. Los factores anteriores también intervienen si se desea comparar una o más características en dos poblaciones diferentes.

Es primordial señalar que todo estudio epidemiológico lleva implícito en la fase de diseño la determinación del tamaño muestral necesario para la ejecución del mismo.¹³⁻¹⁵

Redundando, el no realizar dicho proceso puede conducir a dos situaciones diferentes: la primera que se realice el estudio sin el número adecuado de pacientes, con lo cual no se puede ser preciso al estimar los parámetros y no encontrar diferencias significativas cuando en realidad sí existen.

La segunda es que se puede estudiar un número innecesario de pacientes, lo cual lleva implícito no sólo la pérdida de tiempo e incremento de recursos innecesarios, sino que además la calidad del estudio, dado el incremento, puede verse afectada en sentido negativo.¹⁶⁻¹⁹

Es de resaltar que de la confiabilidad de los valores estimados depende la solidez de los resultados del estudio. Si el investigador encuentra un estudio similar al que planea realizar, los resultados obtenidos pueden utilizarse para llevar a cabo un cálculo adecuado. Cuando no se tiene ningún dato que permita realizar un estimado del tamaño de muestra, se recomienda utilizar la prevalencia de 50%, ya que con este valor se estima el tamaño de muestra más grande o, en su defecto, es recomendable realizar un estudio piloto.⁶

Fórmulas para cálculo del tamaño de la muestra

A la hora de determinar el tamaño que debe alcanzar una muestra, se deben tomar en cuenta varios factores, como son: el tipo de muestreo, el parámetro a estimar, el error muestral admisible, la varianza poblacional, el nivel de confianza, etc. Todos estos factores ya fueron definidos al inicio del presente capítulo.

Fórmulas para determinar parámetros

Las fórmulas para determinar parámetros son útiles para hacer inferencias a valores poblacionales (proporciones medias) a partir de una muestra.^{6,19}

1. Tamaño de muestra para estimar la proporción de la población (fig. 6-2).

$$n = \frac{Z\alpha^2 * p * q}{d^2}$$

Figura 6-2. Fórmula para tamaño de muestra para estimar la proporción de la población. (Tomado de: Fuentelsaz Gallego C. Cálculo del Tamaño de la muestra Revista Matronas Profesión 2004;5(18):5-13. Ediciones Mayo. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/redes/investen/publicaciones/calculo_muestra.pdf).

En la figura 6-3 se aprecian los valores de seguridad o nivel de confianza y el poder del tamaño de la muestra.

$$n = \frac{1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2} = 203$$

Figura 6-3. Desarrollo de la fórmula.

Tomado de: Gallego F. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas Profesión* 2004;5 (18): 5-13).

$Z_{\alpha^2} = 1.96^2$ (nivel de confianza del 95%).

$p =$ proporción esperada (en este caso 5% = 0.05).

$q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.05 = 0.95$).

$d =$ precisión (en este caso se desea un 3%).

Si la población es finita, es decir, se conoce el total de la población y se desea saber cuántos del total hay que estudiar, la respuesta es (fig. 6-4):

$$n = \frac{N * Z_{\alpha^2} * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha^2} * p * q}$$

Figura 6-4. Fórmula para estimar una proporción en una población finita.

Tomado de: López-Calviño B, Pita-Fernández S y cols. Unidad de epidemiología clínica y bioestadística del Complejo Universitario A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.

Donde:

$n =$ tamaño de la muestra.

$N =$ total de la población.

$Z_{\alpha^2} = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%).

$p =$ proporción esperada (en este caso 5% = 0.05).

$q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.05 = 0.95$).

$d =$ precisión (en este caso deseamos un 3%).

¿A cuántas personas se tendría que estudiar de una población de 15 000 habitantes para conocer la prevalencia de enfermedad de Alzheimer?

Seguridad = 95%; precisión = 3%; proporción esperada = asumiendo que puede ser próxima al 5%; si no se tiene ninguna idea de dicha proporción, se utiliza el valor $p = 0.5$ (50%) que maximiza el tamaño muestral (fig. 6-5).

$$n = \frac{15.000 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2 (15.000 - 1) + 1.96^2 * 0.05 * 0.95} = 200$$

Figura 6-5. Desarrollo de la fórmula.

Según diferentes seguridades, el coeficiente de Z_{α} varía de la siguiente manera:

En caso que la seguridad Z_{α} fuera del 90%, el coeficiente es 1.645. Si la seguridad Z_{α} es del 95%, el coeficiente es 1.96, o si la seguridad Z_{α} es del 97.5% el coeficiente es 2.24. Finalmente, si la seguridad Z_{α} es del 99% el coeficiente es 2.576.

2. Tamaño de la muestra para estimar una media:

Fórmula y desarrollo de la misma, población no finita (fig. 6-6):

$$n = \frac{Z_{\alpha^2} * S^2}{d^2}$$

Figura 6-6. Fórmula para estimar una media.

Tomado de: Gallego F. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas Profesión* 2004;5 (18): 5-13).

En caso de que se necesite estimar una media hay que conocer: el nivel de confianza o seguridad ($1 - \alpha$), el nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente (Z_{α}), para una seguridad del 95% = 1.96; para una seguridad del 99% = 2.58, etc.

La precisión con que se desea estimar el parámetro (d^2 es la amplitud del intervalo de confianza).

La varianza S^2 corresponde a una idea de la distribución de la variable cuantitativa que se supone existe en la población del parámetro a estudiar.

Ejemplo: si se desea conocer la media de la glucemia basal en una población, con una seguridad del 95% y una precisión de ± 3 mg/dL y se cuenta con información de un estudio piloto o revisión bibliográfica que la varianza es de 250 mg/dL (fig. 6-7):

$$n = \frac{1.96^2 * 250}{3^2} = 106.7$$

Figura 6-7. Desarrollo de la fórmula.

El tamaño de la muestra a estudiar es de 106.7 pacientes que aplicando nuevamente la proporción esperada de pérdidas (R) de un 15%, la muestra total ajustada a las pérdidas son 123 pacientes en total.

Si la población es finita, es decir, se conoce el total de la población y desea saber cuántos del total hay que estudiar, la respuesta es (fig. 6-8):

$$n = \frac{N * Z\alpha^2 * S^2}{d^2 * (N - 1) + Z\alpha^2 * S^2}$$

Figura 6-8. Fórmula para estimar una media en una población finita

Tomado de: López-Calviño B, Pita-Fernández S y cols. Unidad de epidemiología clínica y bioestadística del Complejo Universitario A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.

Fórmulas de estudios para contraste de hipótesis

Las fórmulas de estudios para contrastes de hipótesis son útiles al comparar si las medias o las proporciones de las muestras son diferentes.

Es el caso de los estudios con un diseño experimental en los que se hace una intervención en dos grupos, donde el investigador pretende, por ejemplo, comparar dos tratamientos diferentes; uno es el grupo control y otro el grupo experimental.

Lo que desea el investigador es conocer si hay diferencias entre los dos grupos, para lo que plantea un contraste de hipótesis, con la comparación de medias o proporciones, de-

pendiendo del tipo de variables. Se plantean así dos tipos de hipótesis: la nula y la alternativa. En la primera se establece que no hay diferencias entre los dos grupos para la variable de interés, en la segunda sí se plantea una diferencia, que es la que se pretende encontrar con el estudio.

Para el cálculo del tamaño de la muestra es necesario conocer:

- La magnitud de la diferencia a detectar que tenga un interés clínicamente relevante. Se pueden comparar dos proporciones o dos medias, tanto del grupo control como del grupo experimental.
- Una idea aproximada de los parámetros de la variable que se estudia (bibliografía, estudios previos).
- La seguridad del estudio: riesgo de cometer un error tipo I (α), habitualmente 0.05.
- El poder estadístico: riesgo de cometer un error tipo II ($1-\beta$), habitualmente 0.20.
- Definir si la hipótesis va a ser unilateral o bilateral.

Bilateral. Cualquiera de los dos parámetros a comparar (medias o proporciones) puede ser mayor o menor que el otro. No se establece dirección.

Unilateral. Cuando se considera que uno de los parámetros debe ser mayor que el otro, indicando por tanto una dirección de las diferencias.

La hipótesis bilateral es más conservadora y disminuye el riesgo de cometer un error de tipo I (rechazar la H_0 cuando en realidad es verdadera).

- Fórmula para la comparación de dos proporciones (fig. 6-9):

$$n = \frac{[Z\alpha * \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Figura 6-9. Fórmula para la comparación de dos proporciones

Tomado de: López-Calviño B, Pita-Fernández S y cols. Unidad de epidemiología clínica y bioestadística del Complejo Universitario A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras.

$Z\alpha$ = valor Z correspondiente al riesgo α fijado.

$Z\beta$ = valor Z correspondiente al riesgo β fijado.

p_1 = valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.

p_2 = valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.

p = media de las dos proporciones p_1 y p_2 (fig. 6-10).

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Figura 6-10. Fórmula para la media de dos proporciones.

Tomado de: López-Calviño B, Pita-Fernández S y cols. Unidad de epidemiología clínica y bioestadística del Complejo Universitario A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.

2. Fórmula para comparación de medias (fig. 6-11):

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

Figura 6-11. Fórmula de tamaño de muestra para comparación de dos medias.

Tomado de: López-Calviño B, Pita-Fernández S y cols. Unidad de epidemiología clínica y bioestadística del Complejo Universitario A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras.

$Z\alpha$ = valor Z correspondiente al riesgo α fijado.

$Z\beta$ = valor Z correspondiente al riesgo β fijado.

S = desviación estándar.

d = es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

CONCLUSIÓN

Como se puede apreciar en los ejemplos desglosados, realmente la aplicación de las fórmulas no es complicado, lo importante es saber lo que se está investigando, el tipo de estudio, así como determinar al inicio de la investigación el nivel de confianza, seguridad, precisión,

además de conocer datos previos de prevalencia, varianza, etc., mediante revisión bibliográfica u otro, a fin de obtener el tamaño de la muestra.

Además, actualmente existen numerosos paquetes estadísticos (*Epi info*, *Statistical Analysis System [SAS]*, *Statistical Product and Service Solutions [SPSS]*, etc.), mediante los cuales se puede realizar el cálculo del tamaño de la muestra, tomando en consideración algunos datos como la frecuencia del fenómeno a analizar, el número de la población objeto del estudio y el margen de error aceptable. Cuando se desconocen algunos de estos datos, se buscan en referencias bibliográficas de otras poblaciones o en datos obtenidos de la práctica diaria.

Incluso en la actualidad existen en el internet contribuciones de numerosas personas que han subido programa de Excel u otros, en los que añadiendo alguno o todos los datos

Cuadro 6-1. Valores $Z\alpha$ y $Z\beta$ más utilizados

Valores según la seguridad y el poder		
$Z\alpha$		
$1-\alpha$	Prueba unilateral	Prueba bilateral
0.80	0.842	1.282
0.85	1.036	1.440
0.90	1.282	1.645
0.95	1.645	1.960
0.98	1.960	2.240
0.99	2.326	2.576
Potencia		
β	$(1-\beta)$	$Z\beta$
0.01	0.99	2.326
0.05	0.95	1.645
0.10	0.90	1.282
0.15	0.85	1.036
0.20	0.80	0.842
0.25	0.75	0.674
0.30	0.70	0.524
0.35	0.65	0.385
0.40	0.60	0.253
0.45	0.55	0.126
0.50	0.50	0.000

Tomado de: López-Calviño B, Pita Fernández S. et al. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Complejo Universitario. A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.

antes señalados, se puede obtener un cálculo del tamaño de la muestra para estimar proporción, comparación de dos proporciones, media y comparación de dos medias, así como para estudios dicotómicos. Para ello se hace una búsqueda con el nombre de cálculo del tamaño de la muestra. En algunos programas²⁰ es suficiente cambiar datos como son total de la población donde se va a realizar el estudio, nivel de confianza o seguridad ($1-\alpha$), precisión, proporción, varianza, tipo de prueba (unilateral o bilateral), poder estadístico, varianza, etc., que deben precisarse al inicio de la investigación y de acuerdo al tipo de la misma. Una vez que se colocan los datos en el lugar que corresponde, automáticamente se obtiene el tamaño de la muestra, situación que también se puede realizar cuando se utiliza el *epi info*.

Es tan sencillo, que sólo se deben cambiar datos como: total de la población, nivel de confianza o seguridad ($1-\alpha$), precisión (d), proporción (valor aproximado del parámetro que se quiere medir, si no se cuenta con dicha información $p = 0.5$ que maximiza el tamaño muestral) y automáticamente va a dar el tamaño de la muestra. Así, para el resto de los diferentes tamaños de muestra que se quieran sacar, dependiendo del tipo de estudios, se tienen que ir agregando algunos datos como la varianza para estimar media, tipo de prueba (unilateral o bilateral), poder estadístico y proporción 1 y 2 para estimar comparación de dos proporciones y, por último, nuevamente la varianza para estimar comparación de dos medias. Además, calcula el tamaño de muestra ajustado a pérdidas.

REFERENCIAS

- Diccionario de la Lengua Española. 22ª ed. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>
- Universidad de Colima – Informática II, Universo, población y muestra http://alumno.ucol.mx/jose_hernandez15/uni.htm
- Dawson B, Trapp RG. Bioestadística médica. 4ª ed. México: Manual Moderno, 2005: 365-383.
- Browner W, Newman T, Cummings S, Hulley S. Preparación para estimar el tamaño de la muestra: hipótesis y principios subyacentes. En: Hulley B. Diseño de la investigación clínica. 3ª ed. España: Lippincott, Williams and Wilkins. 2007:318-335.
- Fajardo-Rodríguez A, González-Ávila G. Cómo preparar un resumen estructurado. *Nutr Clin* 1998;1(1):28-39.
- Fuentelsaz Gallego C. Cálculo del Tamaño de la muestra. *Revista Matronas Profesión* 2004; 5(18):5-13. Ediciones Mayo. Disponible en: http://www.isciü.es/htdocs/redes/investen/publicaciones/calculo_muestra.pdf). *Matronas Profesión* 2004;5 (18): 5-13.
- Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui M y cols. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995(52)6:361-390.
- Reynaga-Obregón J, Gómez-Gómez M. Estadística básica en ciencias de la salud. Apuntes de estadística, Curso de Salud Pública II. Mex 2000: 17-34.
- Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Velásquez-Jones L. Bases para la revisión crítica de artículos médicos. *Rev Mex Pediatr* 2001;68 (4):152-59.
- Cañedo-Dorantes L. Investigación clínica. Editorial Interamericana, 1987;171-183.
- Mitchel JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369:2031-41.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M *et al*. Alzheimer's Disease In-

- ternational. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
- Contandriopoulos AP, Champagne F, Potvin L, Denis JL, Boyle P. Preparar un proyecto de investigación. Barcelona: SG Editores. 1991: 95-99.
- Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Doyma, 1993:102-222.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods. Belmont, California: Lifetime Learning Publications. Wadsworth, 1982:140-158.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. 2ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1996:51-83.
- Milton JS, Tsokos JO. Estadística para biología y ciencias de la salud. Madrid: Interamericana McGraw Hill, 2001:225-248.
- Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. Bioestadística para las ciencias de la salud. 4ª ed. Madrid: NORMA, 1993:193-195.
- Argimón-Pallas JM, Jiménez-Villa J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. 2ª ed. Barcelona: Mosby-Doyma, 1994; 35-42.
- López-Calviño B, Pita-Fernández S y cols. Unidad de epidemiología clínica y bioestadística del Complejo Universitario A Coruña. www.scribd.com/doc/48581068/tamaño-muestral.