



Salud en Tabasco

ISSN: 1405-2091

revista@saludtab.gob.mx

Secretaría de Salud del Estado de Tabasco
México

Aguilar-Barojas, Saraí

Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud
Salud en Tabasco, vol. 11, núm. 1-2, enero-agosto, 2005, pp. 333-338

Secretaría de Salud del Estado de Tabasco
Villahermosa, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud

Saraí Aguilar-Barojas⁽¹⁾

quimsarai@hotmail.com

RESUMEN

En la investigación en salud, es muy difícil estudiar a toda la población que presenta la variable de interés, por lo que es necesario realizar un muestreo que resulte representativo de la población objetivo. El cálculo de la muestra permite responder a la pregunta del investigador de ¿cuántos individuos se deben considerar para estudiar un parámetro con un grado de confianza determinado? o ¿cuántos individuos se deben estudiar para detectar en los resultados de los dos grupos, una diferencia que sea estadísticamente significativa? El artículo realiza las consideraciones previas sobre la profundidad del estudio y las variables. Presenta las fórmulas para calcular muestras con variables cualitativas y cuantitativas para estudios descriptivos y explicativos. En estos últimos, cuando se utilizan las pruebas de contrastación de hipótesis más comunes, como son la Chi cuadrada, la t de student y el coeficiente de correlación de Pearson.

Palabras claves: *cálculo de muestra, fórmulas, muestra representativa, investigación en salud.*

SUMMARY

In health research, is very difficult to study all the population that has the interesting attribute, so that, is necessary to make a sampling representative of the target population. The sample calculation let answer the research question about, how many persons we must considerate for study a parameter with a specific grade of confidence? Or how many persons we must study for detect in the results of the two groups, a difference significative statistically? The article do the previously considerations about the depth of the study and the attributes. It presents the formulas for calculate the sample with qualitative and quantitative attributes for descriptive and explicative research. In the last one, for use the tests for contrast the hypothesis must common, like chi square, t of student and the correlation coefficient of Pearson.

Keywords: *sample calculation, formulas, representative sample, health research.*

INTRODUCCIÓN

Cuando se desea realizar un estudio, lo que se desea compartir con la comunidad médica son: 1) observaciones realizadas en la práctica cotidiana, 2) datos específicos del expediente clínico en grupos de pacientes con alguna característica en común 3) diferencias que se consideran importantes al comparar grupos de pacientes.

En cualquiera de estos tres casos, el cálculo del tamaño de la muestra apoya al objetivo de cualquier investigación, el cual puede ser de dos tipos: a) estimar un parámetro, o b) contrastar una hipótesis. Entonces, el cálculo permite responder a cualquiera de las siguientes preguntas: ¿cuántos individuos se deben considerar para estimar un parámetro con un grado de confianza determinado? o ¿cuántos individuos se deben estudiar para detectar en los resultados de los dos grupos, una diferencia que sea estadísticamente significativa?

El resultado del cálculo de una muestra debe considerarse como orientativo, ya que se fundamenta en supuestos que pueden ser incorrectos y que en el momento de introducirlos numéricamente en las fórmulas, afectan la viabilidad del estudio, el costo y hasta los aspectos éticos. Por otro lado, un estudio con una muestra insuficiente, puede afectar la precisión y la sensibilidad para detectar diferencias entre los grupos y conducir a conclusiones falsas.¹

Existen, por lo menos cuatro razones para estudiar muestras, en vez de poblaciones:

- 1) Las muestras pueden estudiarse con más rapidez que las poblaciones.
- 2) Es menos costoso estudiar una muestra que una población.
- 3) En la mayor parte de las situaciones el estudio de la población entera es imposible.
- 4) Los resultados de una muestra son más precisos que los derivados de poblaciones. Esto es por la calidad de los datos, la capacitación de quien recoge los datos; la estimación del error en los parámetros resultantes y la homogeneidad de las muestras.

⁽¹⁾ Profesora de bioestadística en la DACS-UJAT. Coordinadora de la Red Estatal de Laboratorios, Secretaría de Salud del estado de Tabasco.

ARTICULO DE REVISION

En la investigación médica, incluir más sujetos de estudio, no es sinónimo de mejor estudio. Por esta razón, se debe de planear el tamaño apropiado de la muestra antes de iniciarlo. Este proceso se conoce como la determinación de la fuerza o potencia del estudio ($1-\beta$) cuya definición es la capacidad de un estudio para identificar una diferencia de un tamaño dado, si en realidad la diferencia existe.²

El tamaño de la muestra dará la fuerza o potencia del estudio ($1-\beta$), sobre todo en el caso de que se vaya a contrastar una hipótesis y se pueda cometer cualquiera de los dos tipos de errores, el tipo I, que consiste en rechazar una hipótesis nula, cuando es cierta y el II en aceptarla cuando es falsa. Un buen cálculo de muestra nos protege de ignorar una diferencia significativa entre los dos grupos y, por lo tanto, de cometer el error tipo II. Es importante recordar que la Hipótesis Nula (H_0) es un enunciado que afirma que *no hay diferencia entre el valor X_A del grupo A y el valor X_B del grupo B*. Mientras que la Hipótesis alternativa (H_1) es un enunciado en desacuerdo con la hipótesis nula, que enuncia: *si hay diferencia entre el valor X_A del grupo A y el valor X_B del grupo B*.

I.- CONSIDERACIONES PREVIAS

El tamaño de la muestra necesario dependerá básicamente del nivel de la investigación y las variables insertadas en el objetivo de la investigación.

a) .- Con respecto al nivel de la investigación

- Nivel I, de tipo exploratorias. Son investigaciones que responden preguntas sencillas para determinar si hay o no hay tal o cual característica. Aquí solo se van a estimar parámetros de la población, su presencia y magnitud. Son estudios observacionales de una población.

Cálculo de la muestra:

Los estudios exploratorios de tipo clínico pueden ser series de casos, donde no se requiere cálculo de la muestra, pues se presentan todos los casos que se hayan tenido.

En estudios epidemiológicos, pueden ser cálculos de prevalencia, encuestas de opinión, encuestas serológicas. En este caso se calcula una muestra para una sola población.

- Nivel II, de tipo descriptivo. En estos estudios se trata de realizar una descripción detallada de las características que presenta el sujeto en estudio. Son estudios observacionales en un solo tipo de población.

Cálculo de la muestra:

Los estudios clínicos son estudios descriptivos a partir de la práctica cotidiana, revisiones de expedientes o ambos. En caso de que establecer una serie de tiempo no sea suficiente, se requiere calcular una muestra para una sola población. En estudios epidemiológicos pueden ser encuestas de cualquier tipo. También se requiere muestra.

- Nivel III, de correlación. Buscan las relaciones o asociaciones entre los factores estudiados. Son estudios observacionales, estudian dos poblaciones y verifican hipótesis.

Cálculo de la muestra:

Los estudios clínico-epidemiológicos son casos y controles y de cohorte, que sí requieren de calcular muestra en las poblaciones para establecer de antemano su potencia.

- Nivel IV, explicativos. Buscan establecer las causas de las asociaciones. Son estudios cuasi-experimentales o experimentales, comparan dos poblaciones y verifican hipótesis.

Cálculo de la muestra:

Los estudios epidemiológicos son intervenciones en poblaciones con seguimiento de la cohorte y son altamente exigentes en los valores que se introducen para el cálculo de la muestra para las dos poblaciones que se van a comparar.

Los estudios clínicos son ensayos aleatorizados, casi siempre para probar la efectividad de un tratamiento. También son altamente exigentes en los valores que se introducen para el cálculo de la muestra para las dos poblaciones, los que recibirán el tratamiento y los controles.

Los experimentos puros se realizan en laboratorios de investigación en animales y se calcula el número de repeticiones que se tienen que realizar. A pesar de que son los más poderosos, por el riguroso control de las variables confusionales, se utilizan pocos sujetos de estudio. En este tipo de diseños a medida que las repeticiones aumentan, las estimaciones de las medias observadas, se hacen más precisas. Ambas se influyen mutuamente, de tal forma que, a mayor número de repeticiones mayor grado de precisión y viceversa.

b) .- Con respecto a la variable insertada en el objetivo general.

Aún cuando varios autores mencionan que hay que tomar en cuenta los objetivos de la investigación,⁴ para no confundir al lector es mejor precisar que es con respecto al objetivo general, sin tomar en cuenta los objetivos específicos. Ese objetivo general, que se desprendió de una pregunta de investigación, lleva insertada la variable de interés. Hay que determinar si es una variable cualitativa, con escala nominal u ordinal, o cuantitativa con escala discreta o continua.

En las variables cualitativas hay dos tipos de posibilidades: a) nominales, que pueden ser dicotómicas o multicotómicas y b) ordinales. En ambos casos los resultados se expresan como porcentajes o tasas, datos que se introducen en la fórmula para el cálculo de la muestra.

En variables cuantitativas también hay dos tipos de posibilidades: a) discretas, cuando los resultados se expresan numéricamente, pero no aceptan fracciones, por ejemplo, número de dientes, número de hijos, etc. y b) continuas, cuando los resultados numéricos sí aceptan fracciones, como peso, estatura, todos los parámetros de química sanguínea, etc. En ambos casos los resultados se resumen en forma de medias y varianzas, mismas que se introducen en la fórmula del cálculo de la muestra.

Es importante destacar, que las variables cuantitativas son más poderosas para el análisis estadístico y no hay que convertirlas en cualitativas. Por ejemplo, para la variable obesidad, es mejor analizar el índice de masa corporal, que es la razón peso/talla, de tipo continua, que escoger la escala de obeso y no obeso.

II.- CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra debe conocerse:

La variabilidad del parámetro que se desea estudiar (p, q, S). Aunque esto parezca paradójico, ya que de eso se trata precisamente la investigación, hay que conocer, cómo se presenta en la población la variable que se quiere estudiar. La primera reflexión que asalta al investigador es: *si supiera cómo se presenta, no estaría diseñando una investigación para conocerla, ¿cómo me piden eso...?*

Si se trata de variables cualitativas, se necesita conocer el porcentaje con que se presenta la variable en la población. Por ejemplo, si deseamos conocer la presencia de hábito tabáquico en los médicos, debemos saber qué porcentaje de médicos fuman (p) y qué porcentaje no fuman (q) justamente en la población que deseamos estudiar. Si es una variable cuantitativa, cuál es la desviación estándar (S) con que se presenta en la población. Por ejemplo, si queremos realizar una investigación para establecer los picogramas séricos de nicotina en los fumadores, debemos precisar la media que esperamos encontrar y su desviación estándar. Como

se puede apreciar, el que nos pidan los datos de algo que aún no estudiamos, resulta sumamente confuso. Sin embargo, sí hay solución a este problema.

Estos datos se pueden obtener de tres formas: 1) de estudios reportados en revistas, con una población parecida o similar a la que queremos estudiar; 2) con un estudio piloto de 25 sujetos, o 3) si no se pudo lo anterior, se asigna la máxima probabilidad con que se puede presentar la variable en cuestión, que es, en variables cualitativas del 50% y en el caso de variables cuantitativas se determina la diferencia entre el máximo y el mínimo valor esperable, se divide entre cuatro y, por lo tanto, se tiene una cierta aproximación al valor de la desviación estándar.⁵

El *nivel de confianza* deseado (Z). Indica el grado de confianza que se tendrá de que el valor verdadero del parámetro en la población se encuentre en la muestra calculada. Cuanta más confianza se desee, será más elevado el número de sujetos necesarios. Se fija en función del interés del investigador. Los valores más comunes son 99% 95% o 90%. Hay que precisar que los valores que se introducen en la fórmula son del cálculo del área de la curva normal para esos porcentajes señalados:

% Error	Nivel de Confianza	Valor de Z calculado en tablas
1	99 %	2.58
5	95 %	1.96
10	90 %	1.645

A veces se afirma erróneamente, por ejemplo, que un nivel de confianza al 95%, con relación a la media muestral, da la amplitud dentro de la cual se encontrará el 95% de futuras medias muestrales. Esto es incorrecto, ya que la distribución de medias muestrales se centra en la media poblacional y no en la media muestral particular. La mayoría de este tipo de afirmaciones son desorientadoras e incorrectas.³ Lo que sí se puede afirmar es que se tiene el 95% de probabilidad de que el valor verdadero de lo que se esté estudiando en la población, se encuentre en la muestra calculada.

La *precisión absoluta* (d). Es la amplitud deseada del intervalo de confianza a ambos lados del valor real de la diferencia entre las dos proporciones (en puntos porcentuales). Su uso es para dejar margen al error aleatorio exigido en el modelo lineal aditivo, el cual expresa que la observación *i*-ésima es una observación de la media μ , pero está sujeta a un error de muestreo ϵ_i (*epsilon* sub *i*). El modelo lineal aditivo más simple es:

$$Y_i = \mu + \epsilon_i$$

Cuanta más precisión se desee, más estrecho será este

ARTICULO DE REVISION

intervalo y más sujetos serán estudiados. Se fija previamente tomando en cuenta la finalidad de la investigación. En algunos casos puede requerirse una gran precisión, mientras que en otros, solo se desea conocer aproximadamente entre qué valores se encuentra el parámetro, se requiere menor precisión y, por lo tanto, menos sujetos de estudio. Las precisiones absolutas comúnmente utilizadas son: la mayor de 0.1; una media 0.05 y la más pequeña de 0.01. El tamaño de la muestra es especialmente sensible a la precisión que se elija.

%	Valor d
90	0.1
95	0.05
99	0.001

La precisión también puede expresarse de forma relativa (ε) con respecto a la estimación. La diferencia con la absoluta es que esta última se expresa en puntos porcentuales, mientras que la relativa es en porcentaje y los más comunes son: 10%, 20%, 25% y el 50%.⁴

III.- FORMULAS PARA CALCULAR LA MUESTRA EN ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

A) PARA ESTUDIOS CUYA VARIABLE PRINCIPAL ES DE TIPO CUANTITATIVO⁶

a) Para una población infinita (cuando se desconoce el total de unidades de observación que la integran o la población es mayor a 10,000):

$$n = \frac{Z^2 S^2}{d^2}$$

b) Para una población finita (cuando se conoce el total de unidades de observación que la integran):

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

Donde:

n = tamaño de la muestra

N = tamaño de la población

Z = valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.

S² = varianza de la población en estudio (que es el cuadrado de la desviación estándar y puede obtenerse de estudios similares o pruebas piloto)

d = nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio.

B) PARA ESTUDIOS CUYA VARIABLE PRINCIPAL ES DE

TIPO CUALITATIVO:

En las investigaciones donde la variable principal es de tipo cualitativo, que se reporta mediante la proporción del fenómeno en estudio en la población de referencia, la muestra se calcula a través de las fórmulas:

a) Para población infinita (cuando se desconoce el total de unidades de observación que la integran o la población es mayor a 10,000):

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

b) Para población finita (cuando se conoce el total de unidades de observación que la integran):

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

Donde:

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 - p).

La suma de la p y la q siempre debe dar 1. Por ejemplo, si p = 0.8 q = 0.2

Z, N y d se explicaron en el párrafo anterior.

IV) FÓRMULAS PARA CALCULAR LA MUESTRA EN ESTUDIOS EXPLICATIVOS

Los conceptos presentados al inicio de esta revisión con respecto a los errores tipo I y tipo II y el poder de la prueba, son esenciales para una clara comprensión del problema del tamaño de la muestra. Al escoger un tamaño de muestra para detectar una diferencia en la variable que se quiere estudiar al comparar dos grupos, se debe admitir la posibilidad de un error tipo I o un error de tipo II y calcular el tamaño de muestra en consecuencia.³

Además de los elementos para calcular la muestra en los estudios descriptivos ya mencionados, se deben conocer otros datos que intervienen en el cálculo del número de sujetos necesarios para contrastar una hipótesis, como son:

1. Si la hipótesis que se quiere contrastar es uni o bilateral.
2. Cuál es el riesgo que el investigador acepta de cometer error tipo α
3. El riesgo aceptado de cometer un error β (potencia 1-β)
4. Cuál es la magnitud mínima de la diferencia o asociación que se considera importante detectar.
5. Cuál es la variabilidad de respuesta en el grupo de

referencia.

6. Otros factores:

- Prueba estadística que se usará en el análisis
- Tipos especiales de diseño del estudio
- Comparación de dos o más grupos
- Grupos de tamaño diferente
- Equivalencia de las intervenciones
- Estratificación por las características basales
- Múltiples variables de respuesta
- Porcentaje de pérdidas y abandonos esperados

A) CÁLCULO DE MUESTRA PARA PRUEBA DE HIPÓTESIS EN UNA PROPORCIÓN DE POBLACIÓN⁷

El objetivo de estos estudios es someter a pruebas de hipótesis que la proporción de sujetos de una población que posee cierta característica es igual a un valor determinado y se utiliza la prueba de Chi cuadrada (χ^2)

Información necesaria y notación:

- a) Valor de prueba de la proporción en caso de hipótesis nula P_o
- b) Valor previsto de la proporción de la población P_a
- c) Nivel de significación α 100%
- d) Potencia de la prueba $(1-b)100\%$
- e) Hipótesis alternativa: Prueba unilateral: $P_a > P_o$ o $P_a < P_o$
o bien: Prueba bilateral: $P_a \neq P_o$

Fórmula para prueba unilateral

$$n = \left[\frac{Z_a \sqrt{p_1(1-p_1)} + Z_b \sqrt{p_0(1-p_0)}}{p_1 - p_0} \right]^2$$

B) CÁLCULO DE MUESTRA PARA PROBAR HIPÓTESIS EN ESTUDIOS QUE COMPARAN LA MEDIA DE UNA SOLA MUESTRA CONTRA OTRA MEDIA YA ESTABLECIDA⁷

El objetivo de estos estudios es comparar una media de una población contra otra media estandarizada, como puede ser el de otra población, sin que el investigador haya calculado esta última. La contrastación de la hipótesis puede realizarse mediante una t de student

Información necesaria y notación:

- a) Valor de la diferencia entre medias que tiene significado ($m_1 - m_0$ precisión relativa) ϵ
- b) Valor previsto de la desviación estándar de la población σ
- c) Nivel de significación α 100%

d) Potencia de la prueba $(1-b)100\%$

e) Hipótesis alternativa Prueba bilateral: $P_a \neq P_o$

$$n = \left[\frac{(Z_a + Z_b)S}{e} \right]^2$$

C) CÁLCULO DE MUESTRA PARA PROBAR HIPÓTESIS EN ESTUDIOS QUE COMPARAN DOS MEDIAS²

Una fórmula semejante puede usarse para calcular el tamaño de muestras para comparar las medias de dos grupos independientes. Se deben cumplir dos premisas: las desviaciones estándar de las dos poblaciones son iguales y los tamaños de muestras son iguales en los dos grupos. La contrastación de las hipótesis también se puede realizar con una t de student para dos medias.

Información necesaria y notación:

- a) Valor de la diferencia entre medias que tiene significado ($m_1 - m_0$ precisión relativa) ϵ
- b) Valor previsto de las desviaciones estándar de las dos poblaciones σ
- c) Nivel de significación α 100%
- d) Potencia de la prueba $(1-b)100\%$
- e) Hipótesis alternativa

Prueba bilateral: $P_a \neq P_o$

$$n = 2 \left[\frac{(Z_a + Z_b)S}{e} \right]^2$$

D) CÁLCULO DE MUESTRA PARA PRUEBA DE HIPÓTESIS EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES⁴

Este tipo de muestras permite que se calcule la probabilidad de la presencia del fenómeno mediante el odds ratio, razón de momios o razón de productos cruzados.

Información necesaria y notación:

- a) Hay que conocer dos de los siguientes parámetros:
 - Probabilidad prevista de "exposición" para las personas con la enfermedad $[a/(a+b)]$ P_1^*
 - Probabilidad prevista de "exposición" para las personas sin la enfermedad $[c/(c+d)]$ P_2^*
 - Razón de probabilidad prevista OR
- b) Nivel de confianza $(1-\alpha)100\%$
- c) Precisión relativa e

ARTICULO DE REVISION

Fórmula:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{\left[\frac{1}{P_1^*(1-P_1^*)} + \frac{1}{P_2^*(1-P_2^*)} \right]}{[\log_e(1-e)]^2}$$

E) CÁLCULO DE MUESTRA PARA PROBAR HIPOTESIS EN ESTUDIOS DE COHORTES ⁴

Este cálculo de muestra permite realizar el cálculo de un riesgo relativo con precisión relativa específica.

Información necesaria y notación:

- a) Deben conocerse dos de los siguientes parámetros:
 - Probabilidad prevista de enfermedad en las personas expuestas al factor investigado P_1
 - Probabilidad prevista de enfermedad en las personas no expuestas al factor investigado P_2
 - Riesgo relativo previsto RR
- b) Nivel de confianza $(1-\alpha)$ 100%
- c) Precisión relativa e

Fórmula:

$$Z^2_{1-\alpha/2} \frac{\left[\frac{(1-p_1)}{p_1} + \frac{(1-p_2)}{p_2} \right]}{\log_e(1-e)^2}$$

F) CÁLCULO DE MUESTRA PARA ASOCIAR DOS VARIABLES CUANTITATIVAS UTILIZANDO EL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON¹

La asociación entre dos variables cuantitativas requiere habitualmente la utilización del coeficiente de correlación r de Pearson.

Información necesaria y notación:

- a) Valor del coeficiente de correlación que se supone existe en la población r
- b) Valor previsto de la desviación estándar de la población σ
- c) Nivel de significación α 100%
- d) Potencia de la prueba $(1-\beta)$ 100%
- e) logaritmo natural o neperiano \ln

Fórmula:

$$N = \left[\frac{(Za + Zb)}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

V.- CONSIDERACIONES FINALES

En la planificación de un estudio de investigación, es fundamental decidir sobre el tamaño de la muestra de la población objeto de estudio. La respuesta a la pregunta ¿Qué tamaño de muestra necesito? dependerá básicamente del alcance del estudio, las variables y el plan de análisis. Si no se toman en cuenta estos aspectos, el investigador no podrá decidir la fórmula que utilizará y los datos que deberá incluir en ella. Además, deberá estar lo suficientemente familiarizado con el comportamiento de la variable en la población en estudio para que pueda establecer su variabilidad, decidir el nivel de confianza con el que puede trabajar y el grado de precisión más apropiado.

Todas las fórmulas presentadas, se pueden establecer con ayuda de una calculadora manual, computadora, tablas ya calculadas o con programas de estadística como SPSS o Minitab.[®]

Finalmente, una vez que se ha obtenido el tamaño de la muestra, es necesario analizar las dificultades operativas, la disponibilidad de tiempo y recursos para que verdaderamente sea viable aplicarla, de lo contrario, por muy bien calculada que esté la muestra, será imposible llevarla a la realidad, lo que podría invalidar las conclusiones del estudio.

REFERENCIAS

- 1.- Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación. Madrid: Ediciones Harcourt;2000.
- 2.- Dawson B, Trapp R. Bioestadística médica. 3ª ed. México, D.F.: El Manual Moderno;2002.
- 3.- Steel R, Torrie J. Bioestadística: principios y procedimientos. Bogotá: McGraw-Hill Latinoamericana;1980.
- 4.- Lwanga S K, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras en estudios sanitarios. Ginebra: Organización Mundial de la salud;1991.
- 5.- Milton S. Estadística para Biología y Ciencias de la Salud. 3ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana;2001.
- 6.- Montesano JR. Manual del protocolo de investigación. México, D.F.: Editorial Auroch;1999.
- 7.- Norman G, Streiner D. Bioestadística. Madrid: Harcourt Brace;1996.