

ALGUNOS PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR TAMAÑO DE MUESTRA EN ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS.^a

FELICIANO MILLAN SUAZO^b

INTRODUCCION

En la realización de estudios epidemiológicos, en general, es práctica común efectuar trabajos sin determinación previa del número de sujetos (unidades experimentales) que asegure estadísticamente, una adecuada estimación del parámetro de interés en una población dada. Al revisar trabajos publicados en diferentes revistas científicas se ha encontrado que la gran mayoría de ellos no detectan diferencias estadísticas entre grupos, por el simple hecho de tener un tamaño de muestra (TM) inadecuado⁹.

Es recomendable que tanto estudios experimentales como observaciones se hagan con certeza estadística la cual es modificada por el TM, que asegura la detección de diferencias entre grupos que sean de utilidad práctica o, por otro lado, que haga una mejor estimación del parámetro buscado, llámese prevalencia, tasa de riesgo, tasa de sobrevivencia, etc. Por tal motivo, se ha planeado la elaboración de este artículo en el cual se presentan en forma simple y comprensibles fórmulas para determinar TM en estudios epidemiológicos comunes. Las fórmulas descritas en los siguientes párrafos han sido seleccionadas

después de una amplia revisión de literatura, y la mayoría de ellas, va acompañada por ejemplos ilustrativos del uso de las mismas. La intención del autor es hacer este artículo simple y entendible aun por personas con pocas bases estadísticas; a fin de lograr esto, a continuación se hace una descripción somera de los conceptos estadísticos usados con mayor frecuencia.

Debe entenderse de antemano que el TM es solamente un estimado y que por lo mismo, tendrá siempre un cierto grado de incertidumbre. En primer lugar, los resultados obtenidos en cualquier estudio pueden no ser aplicables a todas las poblaciones, en segundo, el criterio de inclusión y exclusión de sujetos en un estudio, puede alterar suposiciones hechas durante los cálculos de TM y, finalmente, los cálculos de TM se basan en modelos matemáticos que sólo proporcionan aproximaciones de la verdadera distribución de la variable de respuesta, la cual generalmente es desconocida¹.

Conceptos Estadísticos Básicos.

En la determinación de TM algunos conceptos básicos de estadística tales como pruebas de hipótesis, nivel de confianza y poder estadístico son esenciales. Algunos de estos conceptos son discutidos a continuación; el investigador interesado en mayores

a. Recibido para su publicación el día 7 de junio de 1988.

b. CIFAP-QUERETARO. Av. del 57 No. 20, Col. Hidalgo, C.P. 76040 Querétaro, Qro.
Téc. Péc. Méx. Vol. 27 No. 3 (1989)

detalles puede consultar textos tales como Fleiss⁸, Snedecor and Cochran²⁰, Brown and Hollender², Remington and Shork¹⁶, entre otros.

Generalmente, el epidemiológico esta interesado en determinar si existe alguna diferencia entre los parámetros de dos o más grupos de sujetos. En terminos de proporciones, esto se expresa como una hipótesis nula ($H_0: P_1 - P_2 = 0$), donde P_1 y P_2 son proporciones del grupo uno y dos respectivamente. La meta del estudio es entonces probar la H_0 y decidir si esta debe o no ser rechazada. Esto es, la hipótesis nula será verdadera en tanto no se pruebe lo contrario.

Dado que solo se tienen estimados de los parámetros, es posible que aún cuando la hipótesis nula sea verdadera ($P_1 - P_2 = 0$) se detecta una diferencia entre parámetros debido solamente al azar. Si esta diferencia detectada sólo por efecto de la casualidad es demasiado grande, el investigador puede, incorrectamente, rechazar la hipótesis nula. A este hecho se le llama cometer un error estadístico del tipo I. Este tipo de error es generalmente expresado en terminos de probabilidad y llamado *nivel de confianza*, y denominado con la letra griega alfa. Los niveles de confianza más usados en la literatura son 0.01 y 0.05, a medida que alfa decrece el TM se incrementa, como será demostrado en párrafos posteriores.

Si la hipótesis nula, H_0 , no es verdadera, entonces alguna otra, llamada hipótesis alternativa, H_a , lo será. Esto es, la verdadera diferencia entre parámetros, en este caso entre las proporciones P_1 y P_2 , es algún valor f donde $f \neq 0$. Por una mera casualidad puede que esta diferencia sea demasiado pequeña y que el investigador no sea capaz de detectarla, aceptando la H_0 cuando debió ha-

berla rechazado. A esto se le llama cometer un error del tipo II u obtener un resultado falso negativo. La probabilidad de cometer un error tipo II es comunmente representada por β . Por otro lado, la probabilidad de rechazar correctamente H_0 es expresado como $1 - \beta$, y es comunmente llamada "el poder de la prueba". La diferencia f , α , β y el TM están estrechamente relacionados. Si se disminuye α para un valor fijo de f y β , TM tendrá necesariamente que incrementarse. β sólo puede ser incrementado a expensas de α para f y TM fijos. Si f se incrementa, $1 - \beta$, el poder de la prueba también se incrementa. La relación entre estos parámetros será ilustrada numéricamente más adelante en el desarrollo de ejemplos de determinación de TM.

En estudios longitudinales, el investigador se interesa frecuentemente en el grado de variación que un grupo de individuos puede tener para una misma variable en estudio. Por ejemplo, presión sanguínea, niveles de azúcar en sangre, etc¹⁷. Esto es, el investigador se interesa en determinar el promedio de las mediciones hechas a un grupo de sujetos (muestra) tomado de una población, y determinar el grado de variación entre dichos sujetos, o la variación de estos, comparada con otro grupo diferente. En este caso, para determinar el número *necesario* de unidades experimentales que asegure la adecuada estimación de los parámetros, se requiere especificar los márgenes dentro de los cuales se desea que dicho estimado se localice. Estos márgenes son comunmente dados en terminos del *error estandar* de la media, o bien, el *coeficiente de variación* de la misma. Como se sabe, el promedio se calcula sumando los valores individuales y dividiendo la suma entre el número total de indivi-

duos, $X = (X_1 + X_2 \dots + X_n)/n$, donde n es el número total de individuos en la muestra y X_1, \dots, X_n son las medidas individuales de la variable X . La desviación estandar, S , del promedio se calcula mediante la ecuación: $S = \{\sum(X_i - \bar{X})^2 / (n-1)\}^{1/2}$, donde \bar{X} es el promedio calculado. El error estandar de \bar{X} está dado por S/\sqrt{n} . Si se requiere que el error estandar sea igual a un valor específico Ω , entonces $S/\sqrt{n} = \Omega$ @ implica que $n = S^2/\Omega^2$ (I). Para utilizar esta fórmula en la determinación de TM es pues necesario proporcionar valores para Ω y S . Por otro lado, el coeficiente de variación de \bar{X} está dado por $CV = S/(\bar{X}/n)$, por lo tanto $n = S^2/(\bar{X}CV)^2$ (II). Para determinar TM con esta fórmula se deben proporcionar valores anticipados para CV, grado de precisión deseado, \bar{X} y S . Comúnmente el CV está dado en porcentaje. Los valores anticipados para CV, \bar{X} y S pueden ser obtenidos en la literatura de estudios similares publicados con anterioridad, de estudios piloto, o de la experiencia y conocimiento de la materia por parte del investigador. Para ilustrar el uso de estas fórmulas se presenta el ejemplo 1.

Ejemplo 1: Se desea determinar en promedio la producción de calor (Cal/m²/hr) en un grupo de hombres de 40 a 49 años de edad. Se desea que la media se localice dentro de un *coeficiente de variación* del 2% en un caso y 5% en otro. Se sabe de estudios anteriores que para este grupo de personas $\bar{X} = 35.73$ y $S = 3.95$. Usando y substituyendo en fórmula II tenemos; $n = (3.95)^2 / \{(35.73)(0.02)\}^2 = 31$. Por lo tanto, con un CV del 2% se necesitan aproximadamente 31 sujetos. Por otro lado, con un CV del 5%, $n = (3.95)^2 / \{(35.73)(0.05)\}^2 = 5$, se necesitan aproximadamente cinco sujetos. Este ejemplo ilustra el hecho

de que a mayor precisión (menor CV) el número de individuos necesario para llevar a cabo el experimento es mayor.

Existen estudios epidemiológicos (caso-control, estudios prospectivos de grupos o pareados, etc.) donde el interés central es demostrar que existen diferencias entre las medidas de dos grupos. Por ejemplo, dos grupos de animales con diferentes dietas, un grupo de personas no expuesto-control y un grupo de personas expuesto-grupo tratado a un agente carcinogénico, etc.^{17, 20, 2.}

Para este tipo de comparación, antes de realizar los cálculos de TM es necesario hacer ciertas suposiciones a fin de poder hacer uso completo de la teoría estadística. Se asume que ambos grupos tienen igual número de observaciones, que las observaciones están normal e independientemente distribuidas y, finalmente, que ambos grupos tienen desviación estandar similar. Cambios en cualquiera de estas suposiciones daría por resultado una fórmula diferente.

Para calcular TM en esta situación es necesario especificar con anticipación valores para cuatro elementos de la ecuación. 1-Magnitud de la diferencia de medias que se desea detectar, Δ ; 2-el nivel de confianza, α , 3- la probabilidad de no detectar una diferencia de Δ unidad, β ; y 4-la desviación estandar, σ . La fórmula utilizada es: $n = 2\sigma(Z_\alpha + Z_\beta)^2 / \Delta^2$ (III)

Cabe recalcar que el número de sujetos proporcionados por estas fórmulas es para cada grupo, y que para obtener el total de sujetos necesarios en el estudio, n debe multiplicarse por 2 ó por el número de grupos incluidos en el estudio. Las cantidades Z_α y Z_β son unidades de la curva de distribución normal correspondiente al nivel de confianza, α , y al error tipo II, β . El

Cuadro 1 proporciona valores de Z_α y Z_β para un rango de valores específicos de α . En el ejemplo 2 se usa la fórmula III. Valores dados para Δ deben corresponder a diferencias de importancia clínica o biológica. Si se utilizan valores demasiado pequeños de Δ se llega a la determinación de TM excesivamente grandes y, consecuentemente, a detección de diferencias sin ningún valor práctico. En la fórmula II, para valores fijos de Δ y σ , las cantidades n , α , y β están estrechamente relacionadas. Para un valor fijo de n , α puede ser reducido solamente a expensas de β , y viceversa.

Ejemplo 2: Siguiendo el ejemplo anterior, con una probabilidad 1-B del 95%, se desea detectar una diferencia entre medias, Δ , de 2 Cal/m²/hr en producción de calor para el grupo de personas de 40 a 49 años de edad. Se especifica un nivel de confianza del 1% y una desviación estandar de 4.22. Substituyendo valores en la fórmula III tenemos: $n = 2 (4.22)^2 (2.58 + 1.64)^2 / (2)^2 = 159$; esto es, con los valores proporcionados, se necesitan aproximadamente 318 individuos para llevar a cabo el experimento.

En algunas ocasiones se cuenta con un número fijo de sujetos, por lo

cual a fin de determinar el TM, la magnitud del error tipo I, del error tipo II o el nivel de confianza, cualquiera de ellos, debe incrementarse o disminuirse de acuerdo con el criterio del investigador y del tipo de experimento a realizar.

Esto se esquematiza en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 3: Se desea detectar una diferencia entre medias, Δ , de 2 Cal/m²/hr para un grupo de personas de 40 a 49 años de edad, pero ahora se cuenta con solo 50 sujetos para cada grupo. ¿cuál sería el valor de β , error tipo II en estas condiciones?. A partir de la fórmula III se puede derivar la fórmula IV. $Z_\alpha + Z_\beta = \{n(\Delta)^2 / [\Delta(\sigma)^2]\}^{1/2}$ (IV). Si se desea un nivel de confianza de 0.01, entonces $Z_\alpha = 2.58$ (prueba de dos colas, Cuadro 1), lo que deja a $Z_\beta = -0.21$. De tablas de distribución normal se encuentra que $\beta = 0.58$. Si por otro lado alfa se incrementa a 0.05, entonces $Z_\alpha = 1.96$, quedando $Z_\beta = 0.41$ y $\beta = 0.34$. Finalmente si alfa se incrementa a 0.20, $Z_\alpha = 1.28$ dando un valor para $Z_\beta = 1.09$ y $\beta = 0.14$. Este ejemplo ilustra la interdependencia entre los dos tipos de error cuando n , Δ y σ se mantienen constantes.

CUADRO 1. UNIDADES DE DESVIACION Z_α y Z_β EN LA CURVA DE DISTRIBUCION NORMAL CORRESPONDIENTES A UN LADO DE DICHO CURVA, PARA DIFERENTES VALORES DE α y β , PRUEBAN DE 1 Y 2 COLAS. LOS VALORES DE Z_β SON IGUALES PARA AMBAS PRUEBAS.

α	Z_α (Z_β) una cola	Z_α dos colas
0.001	3.09	3.29
0.005	2.58	2.81
0.01	2.33	2.58
0.025	1.96	2.24
0.05	1.64	1.96
0.10	1.28	1.64
0.20	0.84	1.28
0.30	0.52	1.04

Cuando a diferencia del caso anterior, los grupos no son independientes, la fórmula IV sufre una pequeña modificación: $n = \sigma^2 D (Z_\alpha + Z_\beta)^2 / \Delta^2 (V)$ donde σD es la desviación estandar de las diferencias entre pares 17, 20. Esta situación se presenta en estudios donde un mismo grupo de individuos es evaluado antes y después de un tratamiento, con ésto, obviamente se viola la suposición hecha con anterioridad de independencia entre grupos. En este caso, los sujetos tendrán dos mediciones, X_1^1 y X_1^2 para la variable X en dos puntos diferentes en tiempo. De aquí que σD sea la desviación estandar de diferencias, $D_1 = X_1^2 - X_1^1$.

Cuando un estudio involucra más de dos variables o grupos, la mejor manera de determinar el tamaño de muestra es calculándolo con base en la variable de mayor importancia y considerar que ese TM será suficiente para el resto de las variables. El investigador interesado en este tipo de estudio puede encontrar útil el artículo de Kastenbaum 11.

En algunos estudios epidemiológicos (pruebas clínicas, caso-control, prospectivos de grupo, etc.) el objetivo del investigador es detectar diferencias entre proporciones. Para este caso, al igual que en los anteriores, el investigador debe especificar, previo al experimento, la magnitud de la diferencia entre proporciones considerada de importancia práctica de detectar, f . Estos valores de f pueden obtenerse de estudios previos reportados en la literatura o de pequeños estudios piloto.

En la literatura se encuentra una gran cantidad de cuadros en donde el número de sujetos necesarios para realizar un estudio epidemiológico con diferentes niveles de confianza y

f , se obtienen fácilmente 8,19,22,10,4. Algunos de estos autores manejan los valores de f en terminos de tasas de riesgo en lugar de proporciones 22,19. (Copias de algunos de estos cuadros se pueden adquirir solicitándolos al autor).

Supóngase que la variable de respuesta es la ocurrencia de un evento sobre algún lapso determinado. La hipótesis nula, H_0 ($P_c - P_t = 0$) es comparada a una alternativa, H_a ($P_c - P_t \neq 0$). Los estimadores de P_c y P_t son P_c y P_t donde $P_t = r_t/n_t$ y $P_c = r_c/n_c$, donde r_t y r_c son los números de éxitos en el grupo tratado y el grupo control y n_t y n_c el número de sujetos en cada grupo. El TM requerido con el nivel de confianza α y un poder de $1 - \beta$ de detectar las diferencias verdaderas, f , entre las proporciones P_t y P_c está dado por la fórmula $2n = 2 \{ Z_\alpha / 2P(1-P) + Z_\beta \sqrt{P_c} + P_t (1 - P_t)^2 / (P_c - P_t)^2 \}$ (VI) donde $2n = \text{TM total}$ y $P = (P_c + P_t)/2$, Z_α es el valor crítico en la curva de distribución normal para el nivel de confianza dado, y Z_β es el valor crítico para el valor de β especificado. Z_β determina el poder de la prueba $1 - \beta$ (por ejemplo si $1 - \beta = 0.90$ entonces $Z_\beta = 1.282$, como se observa en el Cuadro 2) 8,10,17,18. Valores de Z_α y Z_β para diferentes valores de α y $1 - \beta$ se dan en los Cuadros 1 y 2. Como antes, los elementos en la ecuación VI están estrechamente relacionados, a medida que las diferencias entre grupos crecen, el TM disminuye, y a medida que el poder, $1 - \beta$, se incrementa, el TM también se incrementa y, finalmente, conforme al nivel de confianza disminuye el TM se incrementa. Algunos trabajos se han realizado con el fin de hacer ajustes en la ecuación VI con lo que se obtienen TM más exactos 3,8.

CUADRO 2. VALORES DE $Z\beta$ PARA DETERMINACIONES DE TAMAÑO DE MUESTRA CON DIFERENTES VALORES DE PODER, $1-\beta$.

$1-\beta$	$Z\beta$
0.50	0.00
0.60	0.25
0.70	0.53
0.80	0.84
0.85	1.03
0.90	1.282
0.95	1.645
0.975	1.96
0.99	2.326

Ejemplo 4: supongase que la tasa anual para un evento de Interés en el grupo control es de 20%. El Investigador espera que el tratamiento reduzca la tasa anual al 15%. El estudio se planea para un seguimiento de dos años para cada individuo. Por lo tanto, si las suposiciones son correctas, se espera que aproximadamente el 40% (20% anual por 2 años) de los sujetos en el grupo control y 30% de los sujetos en el grupo tratado desarrollen el evento de Interés. Con esto se tiene: $P_c=0.40$, $P_t=0.30$ y, por tanto, $P=(0.40+0.30)/2=0.35$. Si se establece un 5% como nivel de confianza y se quiere una seguridad o poder, $1-\beta$ de 0.90, de los Cuadros 1 y 2 para una prueba de dos colas se tiene $Z_\alpha=1.96$ y $Z_\beta=1.282$, substituyendo tenemos: $2n=2\{1.96\sqrt{2(0.30)(0.65)}+1.282\sqrt{(0.40)(0.60)+(0.30)(0.70)}\}^2/(0.40-0.30)^2$, esto es, $2n=952.3$, redondeando tenemos que TM será igual a 960 individuos, o sea 480 en cada grupo.

Frecuentemente, sobre todo en estudios seccionales, la meta del investigador es determinar el grado de prevalencia de alguna enfermedad en una población dada⁵. La forma común de estimar la prevalencia poblacional es tomando un número representativo de individuos de la misma y estimando en ellos la prevalencia de la enfermedad. La precisión de es-

ta estimación dependerá de la "verdadera" prevalencia (desconocida) en la población y del número de animales en la muestra. Se ha demostrado que, al 95%, los límites de confianza para la prevalencia verdadera (P) son: $P=p \pm 1.96[p(1-p)/n]^{1/2}$, donde p es la prevalencia de la muestra y n el número de animales considerados dentro de la misma. Esto es lo mismo que decir que $P=p \pm T$, donde $T=1.96[p(1-p)/n]^{1/2}$, despejando se tiene: $n=3.84p(1-p)/T^2$ (VII). Para usar la fórmula VII es necesario especificar valores para p, la prevalencia poblacional desconocida, y la cantidad T, límite dentro del cual se desea el estimado de la prevalencia. Como en casos anteriores estos valores pueden obtenerse de la literatura. Para ilustrar el uso de la fórmula VII se presenta el siguiente ejemplo.

Ejemplo 5: Se desea determinar la prevalencia de anticuerpos contra el virus de leucosis bovina en un hato de ganado. Se toma una muestra representativa del hato lo suficientemente grande que asegure, con un 95% de confianza, que el estimado de la prevalencia en la muestra está dentro de un límite del 10% de la prevalencia poblacional. Basándose en experiencias de hatos similares, se cree que aproximadamente 20% de los anima-

les tienen anticuerpos. En estas circunstancias, ¿cuántos animales deben incluirse en la muestra? Dado que se cree que p es $20/100 = 0.20$ y T se ha fijado a $10/100 = 0.10$, substituyendo en la fórmula VII tendremos que; $n = 3.84(0.20)(0.80)/(0.10)^2 = 62$, será entonces necesario muestrear alrededor de 62 animales del hato.

En algunos casos el investigador desea incluir el grado de sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad^{7,23}. Esto puede llevarse a cabo especificando a la vez el grupo de error β que se desea utilizar por medio de la fórmula $n = 1n(\text{tasa de error}) / 1n[p(1-se) + (1-p)sp]$ (VIII), donde p es el valor dado (aunque desconocido) de la prevalencia, se es la sensibilidad de la prueba de diagnóstico y Sp es la especificidad de la misma. Como en ejemplos anteriores, los parámetros en la fórmula VIII también están estrechamente relacionados. Así, a medida que p o β (la tasa de error) disminuyen, el tamaño de la muestra se incrementa. Esto es, si el número de animales enfermos en la población es menor, menores serán también las probabilidades de detectarlos, por lo tanto, el número de animales a probar debe ser mayor. Por otro lado, si Sp se incrementa el TM también se incrementa. Igual que antes, pueden tomarse valores de p de estudios previos o estudios piloto. Con el ejemplo 6 se ilustra el uso de la fórmula VIII.

Ejemplo 6: Se desea determinar el TM considerando una enfermedad cuya prevalencia se cree es del 1%. Para detectar los animales enfermos se utilizó una prueba diagnóstica con una sensibilidad del 95% y una especificidad de 90%. El valor de β , error tipo II, deseado es de 0.05. Sustituyendo va-

lores en la forma VIII se obtiene que, $n = 1n(0.05)/1n[(0.01(1-0.95) + (1-0.01)(0.90)] = 26$. Bajo las especificaciones dadas se necesitan muestrear al menos 26 individuos.

En ciertos estudios epidemiológicos el interés del investigador se centra simple y sencillamente en detectar la presencia de alguna enfermedad en la población⁶. Es decir, se trata de detectar al menos un animal enfermo dentro de una población estudiada. Si se considera a p como la probabilidad de que un animal escogido al azar esté enfermo y a $(1-p)$ como la probabilidad de que dicho animal esté sano en una muestra de n sujetos, la probabilidad de que ningún animal esté enfermo será $(1-p)$ multiplicado por sí mismo n veces, $(1-p)^n$. Por lo tanto, la probabilidad de que al menos un animal en la muestra de tamaño n esté enfermo será de $1-(1-p)^n$. Si llamamos C a la probabilidad de encontrar al menos un animal enfermo en la muestra entonces $C = 1-(1-p)^n$. Despejando la ecuación para n se tiene: $n = \log(1-C)/\log(1-p)$ (IX), en el ejemplo 7 se usa esta fórmula para determinar el TM.

Ejemplo 7: Para asegurar la salud de las colonias de ratones, un bioterio no aceptará ratones que provengan de colonias con más del 30% de animales afectados por neumonía viral. ¿cuántos animales deben ser probados para tener una seguridad del 95% de encontrar al menos un animal infectado? Dado que $C = 95\%$ y $p = 30\%$ tenemos que: $n = \log(1-0.95)/\log(1-0.30) = 9$, es decir se necesitan probar aproximadamente nueve ratones.

Algunos autores prefieren dar la precisión deseada en términos de porcentaje absolutos o porcentajes relativos¹³. Esto es, el 2% absoluto de una prevalencia del 40% formaría un rango de 38 a 42% mientras que en

terminos relativos el rango sería del 39.2 al 40.8%. La fórmula utilizada es: $n = [Z_{\alpha} \sqrt{p(1-p)}]^2 / f(X)$, donde p es la prevalencia real en la población y f la precisión requerida.

Ejemplo 8: se cree que la prevalencia de una enfermedad es del 40%. Se desea una precisión del 5% absoluto y un nivel de confianza del 95%. ¿Cuál será el número de individuos que debe ser muestreado para obtener un estimado de la prevalencia dentro del rango especificado? Substituyendo en la ecuación 10 se tiene: $n = \{1.96\sqrt{2(0.40)(0.60)}\}^2 / 0.005 = 369$ sujetos.

DISCUSION

Los procedimientos para determinar el TM pueden ser tan variados como variadas son las pruebas de análisis estadísticos existentes, ya que los primeros son derivados de las segundas. De cualquier modo, los procedimientos aquí descritos pueden considerarse como básicos, y pueden hacerse derivaciones de ellos para estudios con modificaciones ligeras a los aquí ejemplificados. No se incluyeron en este artículo determinaciones para TM en estudios de regresión múltiple por considerarse de uso poco común y generalmente rodeados de condiciones especiales que se salen completamente del foco del mismo. Modificaciones a los estudios o diseños experimentales pueden también modificar los TM estimados. Así por ejemplo, tanto en estudios prospectivos como en estudios retrospectivos análisis secuenciales-en etapas- de los datos recabados en el trayecto del estudio, pueden reducir el TM total. Esto se debe a que el estudio puede detenerse en aquella etapa en que se considere se ha ob-

tenido el resultado deseado y que el continuar el estudio no modificará en forma alguna los resultados, todo esto, manteniendo el nivel de confianza especificado inicialmente¹⁶. Los procedimientos aquí descritos también han demostrado que proporcionan TM conservadores cuando en el estudio se incluyen diseños de apareado^{18,10}. TM para estudios que incluyen estratificación, tratamientos de más de dos grupos y pérdida de sujetos durante su desarrollo son tratados por Meinert¹². En caso de comparación de proporciones, es práctica común manejar diferencias entre grupos en términos de tasa de riesgo, TR, en lugar de porcentajes en la determinación de TM. Cuadros con base en esto se encuentran frecuentemente en la literatura^{4, 6, 14, 18, 19, 21, 22}.

AGRADECIMIENTOS.

El autor desea agradecer a los doctores Octavio de Paz, Eliseo Hernández, Carlos Vázquez y Moisés Montaña por la revisión y comentarios al manuscrito de esta revisión bibliográfica.

SUMMARY

The sample size must be considered in the planning phase of any epidemiological study. It is quite common to see papers in Journals Where no formal sample size is ever calculated. Usually the number of individuals available to the investigator at the time of the study is the sample size used. Some times factors such as economics, politics, amount of product available for the treatments, or just the lack of experience make the investigators to do studies with inadequate sample size. Freiman et al., reviewed the power of 71 published clinical trials which failed find significant differences between groups. "Sixty-seven of the trials had a greater than 10% risk of missing a true 25% therapeutic improvement, and with the same risk, 50 of the trials could have missed a 50% improvement". The problem with inadequate sample size in that many studies in epidemiology may have wrong conclusions

when in fact treatments could have a beneficial effect.

This paper shows some simple procedures to calculate sample size for the epidemiological studies more often used in research.

LITERATURA CITADA.

- 1 BROWN, B.J. Jr. 1980. Statistical controversies in the design of Clinical Trials-Some personal views. *Controlled Clin. Trials* 1:13-27.
- 2 BROWN, B.J.Jr., HOLLANDER, M. 1977. *Statistics: A biomedical introduction*. John Wiley & Sons, New York. p. 102-108.
- 3 CASAGRANDE, J.T., PIKE, M.C. and SMITH, P.G. 1978. An improved approximate formula for calculating sample size for comparing two binominal distributions. *Biometrics*, 34: 483-486.
- 4 CHASE G.M.S., KLAUBER, M.R. 1965. A graph of sample sizes for retrospective studies. *Amer. J. of Public Health*. 55,(21). 1993-1996.
- 5 DIGIACOMO, R.F., THOMES, D.K. 1986. Sampling for detection of infection or disease in animal populations. *JAVMA* 189 (1): 22-23.
- 6 DONNER, A. 1984. Approaches to sample size estimation in the desing of clinical trials -a review. *Statistics In Medicine*. 3:199-214.
- 7 FARVER, T.B. 1984. Some practical considerations in sampling livestock populations to estimate disease prevalence and other parameters. *Preventive Veterinary Medicine*. 2:453-462.
- 8 FLEISS, J.L. 1981. *Statistical methods for rates and proportions*. Sec. Ed., John Willey & Son. New York, p. 33-49
- 9 FREIMAN, J.A., CHALMERS, T.C., SMITH, H., Jr. et. al. 1978. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial: Survey of 71 "negative" trials. *N. Engl. J. Med.* 299:690-694.
- 10 FRIEDMAN, L.M., FURBERG, C.D., DEMETS, D.L., 1985. *Fundamentals of clinical trials*, Sec. Ed., PSG Publishing Company, Inc. Littleton , Mass. p. 83-107.
- 11 KASTENBAUM, M.A., HOEL, D.G., BOWMAN, K.O. 1970. Sample size requirements: One-way analysis of variance. *Biometrika*, 57:2421-430.
- 12 MEINERT, C.L. 1986. *Clinical trials; design, conduct and analysis: sample size, and power estimates*. Oxford University Press, New York, p. 71-89.
- 13 MICHAEL, T. 1986. *Veterinary epidemiology*. Butterwerk & Co. Ltd., London, p. 156-159.
- 14 MULLOOLY, J.P., 1987. Sample size for estimation of exposure-specific disease rates in population-based case-control studies. *Amer. J. of Epid.* 125(6): 1079-1084
- 15 PASTERNAK, B.S., SHORE, R.E. 1981. Sample size for group sequential cohort and case-control study designs. *Amer. J. of Epid.* 113(2)182-191.
- 16 REMINGTON, R.D., SCHORK, M.A. 1970. *Statistics with applications to the biological and health sciences*. Englewood Cliffs, N.J., P
- 17 SCHLESSELMAN, J.J. 1973. Planning a longitudinal study: 1.-Sample size determination. *J. Chronic Dis.* 26:553-560
- 18 SCHLESSELMAN, J.J. 1974. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Amer J. of Epid.* 99(6):381-384.
- 19 SCHLESSELMAN, J.J. 1982. *Case-control studies*. New York: Oxford Universty Press. Appendix A.
- 20 SNEDECOR, G.W. and COCHRAN, W. G. 1980. *Statistical methods*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press. p.102-105, 129-130, 441-443.
- 21 SMITH, J., CONNETT, J., MCHUGH, R. 1985. Planning the size of a matched case-control study for estimation of the odds ratio. *Amer. J. of Epid.* 122,(2): 345-347.

22 WALTER, S.D. 1977. Determination of significant relative risks and optimal sampling procedures in prospective and retrospective comparative studies of various size. *Amer. J of Epld.* 105(4):387-397.

23 WIGGINS, A. D. ADLER, H. A. 1973. Interpretation of serologic of serologic tests for *Mycoplasma gallisepticum*. *World's Poultry Science Journal.* 9:345-353.