

CONDICIONANTES ESTADÍSTICOS DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y APLICACIONES PARA EL CASO DE TABLAS DE 2 x 2

Juan Luis Londoño F. *

La determinación del tamaño muestral es un requisito importante en el campo de la investigación. En el presente artículo se exponen los elementos de tipo estadístico que condicionan el tamaño de una muestra y se presenta la aplicación de tales conceptos al caso de análisis que han de hacerse sobre tablas de 2 x 2. Los párrafos A, B y C que componen el artículo fueron presentados originalmente como tres documentos separados complementarios y secuenciales.

A. El tamaño de la muestra. Una aproximación conceptual.

En uno u otro momento del desarrollo de un trabajo de investigación el investigador debe conocer cuál es el tamaño de la muestra que se debe seleccionar. El estadístico es quien debe calcular el tamaño muestral requerido, pero él no puede realizar dicha tarea a menos que el investigador defina algunos condicionamientos de carácter estadístico cuyo significado debe comprender con claridad.

Intuitivamente es fácil comprender que el tamaño de una muestra, cuando se prueba una cierta hipótesis, depende del riesgo que estemos dispuestos a correr de cometer un error al aceptar una hipótesis alternativa (H_A) cuando la nula es la verdadera (error de Tipo I), o al aceptar la hipótesis nula (H_0) cuando la alternativa es la correcta (error de Tipo II). Es importante señalar que tales errores se deben a la variación aleatoria (debida al azar) pro-

pia del estimador muestral que se estudia (v. gr.: promedios, proporciones, razones, etc.), y cuya probabilidad de ocurrencia se denota por las letras α y β respectivamente(1)*. Véase Figura No. 1.

Es también claro que, ante una hipótesis alternativa definida ("hipótesis exacta"), un aumento en el tamaño de la muestra produce una disminución en el error estándar de la distribución del estimador y, por lo tanto, una disminución relativa de la probabilidad de que se produzca un resultado que nos lleve a cometer un error de Tipo II. Así, un aumento del tamaño de la muestra implica un aumento del poder de la prueba estadística, $1 - \beta$.

Este último argumento se aprecia claramente en el siguiente ejemplo: Supóngase que se trata de probar la hipótesis alternativa de que el promedio de la presión arterial diastólica en una cierta población es de 100 mm. Hg contra la hipótesis nula de que dicho promedio es de 96 mm. Hg. El investigador elige, en principio, tomar una muestra aleatoria de 36 sujetos y decide, en vista del tamaño muestral, utilizar la distribución normal como referencia. Se conoce de antemano que la desviación estándar de la presión arterial en tal comunidad es de 6 mm. Hg. Si el investigador fija la probabilidad de cometer un error de Tipo I en 10/o ($\alpha = .01$), el valor crítico del estimador bajo H_0 (valor a partir del cual se obtienen resultados significantes) es(2)*:

* Profesor, Escuela Nacional de Salud Pública, Sección de Epidemiología.

(1)* La probabilidad α coincide con el nivel de significancia de la prueba. A la probabilidad de obtener un resultado que nos lleve a aceptar la H_A cuando ésta es la correcta (probabilidad de no cometer un error de Tipo II) se le conoce como poder de la prueba estadística y su valor es entonces $1 - \beta$.

(2)* A partir de la expresión $Z = \frac{\bar{X} - \mu_x}{\sigma_x}$, $Z_{.99} = 2.33$ (de la tabla de la distribución normal) y $\sigma_x = \sigma_x / \sqrt{(n)}$

(desviación estándar de la distribución de promedios muestrales).

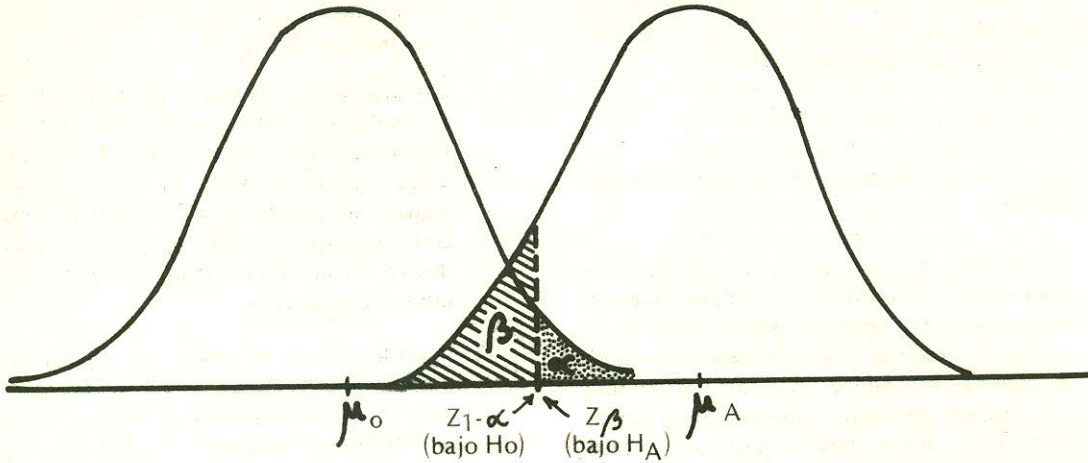


FIGURA 1

$$\bar{X} = \mu_0 + 2.33 \sigma_{\bar{X}} = 96 + (2.33) (6/\sqrt{(36)}) = 98.33,$$

Valor que determina un valor de Z bajo H_A ,

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_A}{\sigma_{\bar{X}}} = \frac{98.33 - 100}{6/\sqrt{(36)}} = \frac{-1.67}{1.0} = -1.67$$

De acuerdo con este último resultado, β —la probabilidad de rechazar H_A cuando ésta es verdadera— es $P(Z \leq -1.67) = .0475$ y el poder de la prueba, $1 - \beta = 1 - .0475 = .9525$.

Si en vez de 36 sujetos el investigador decidiera aumentar el tamaño de su muestra a 49 sujetos, al realizar los nuevos cálculos siguiendo el mismo planteamiento se obtendría un poder $1 - \beta = .9772$, mayor que el poder de la prueba anterior.

De las ideas expuestas hasta el momento se deduce que para el cálculo del tamaño de la muestra es necesario que el *investigador* —más que el estadístico— tenga una idea clara de los siguientes aspectos que condicionan el tamaño muestral.

1. *La hipótesis alternativa que se quiere probar.*

A este respecto, es importante tener presente que casi toda diferencia, *por mínima que ella sea* (por irrelevante que pueda ser en una cierta investigación), se puede probar por medio de un resultado estadísticamente sig-

nificante si se toma un tamaño de muestra suficientemente grande(3)*. Con base en este hecho se ha abusado de las pruebas estadísticas para demostrar la existencia de muchas asociaciones (diferencias) cuya importancia, para decir lo menos, es dudosa. Es claro entonces *que el investigador debe decidir cuál es la mínima asociación que considera importante descubrir* a fin de que el tamaño de la muestra se calcule para esa situación concreta y no otra.

2. *El riesgo que se acepta de obtener por azar un resultado que lleve al rechazo de la hipótesis nula cuando ésta es cierta.*

Cuantificar este riesgo —y se cuantifica en términos de probabilidad— equivale a fijar el nivel de significancia α o error de Tipo I. Debido a las implicaciones que un error de este tipo conllevaría se suele fijar un riesgo pequeño (casi nunca mayor del 10o/o).

3. *El riesgo que se acepta de obtener por azar un resultado que lleve al rechazo de la hipótesis alternativa cuando ésta es cierta.*

Definir este riesgo equivale a cuantificar el valor de β (probabilidad de cometer un error de Tipo II) para la hipótesis alternativa que se trata de probar. Como ya lo habíamos señalado, es importante notar que todo

(3)* Cuando se trata de un problema de estimación y no de prueba de hipótesis, es evidente que mientras mayor sea la muestra mejor es la estimación que se obtiene.

aumento del tamaño de la muestra implica una disminución de β y por lo tanto un mayor poder de la prueba estadística.

4. *La desviación estándar del parámetro poblacional.*

Es evidente que para probar una cierta hipótesis con α y β definidos, el tamaño muestral es directamente proporcional al valor de la desviación estándar de la medida implicada. Si éste no se conoce, al menos de manera aproximada (registros, supuestos bien fundamentados), se hace necesaria su estimación a partir de otra muestra.

De nuevo, para hacer énfasis en una idea ya expuesta, el estadístico no puede proceder a calcular el tamaño de una muestra hasta tanto se hayan definido los aspectos arriba citados. *Tal definición es, primordialmente, de la competencia del investigador y no del estadístico.*

Para finalizar, vale la pena hacer alusión a una situación que se presenta con frecuencia. ¿Cuál debe ser el tamaño de la muestra cuando se trata de probar la existencia no ya de una sino de varias asociaciones con base en los resultados de un mismo estudio? . En tal caso habría que definir H_A , α y β y calcular el tamaño de la muestra requerido para cada una de las asociaciones estudiadas, y entre los diferentes tamaños de muestra resultantes, elegir el mayor. No obstante, si el número de asociaciones buscadas es relativamente grande —como es el caso de encuestas en que se busca la asociación de un cierto efecto patológico con múltiples factores de riesgo— quizás fuera práctico seleccionar los factores de mayor interés y elegir el mayor tamaño muestral requerido para el estudio de éstos. Tal procedimiento, como es obvio, limitaría en rigor la inferencia a dichas asociaciones.

B. *El cálculo del tamaño de la muestra para tablas de contingencia de 2×2 .*

Los análisis que se hacen en busca de la existencia de asociación entre dos variables sobre tablas de frecuencia de 2×2 son comunes en el campo de la salud y particularmente en los estudios epidemiológicos de carácter analítico. En el presente parágrafo se exponen algunos procedimientos utilizados en el cálculo del tamaño muestral requerido en tales circunstancias.

Cuando se hace un análisis de asociación sobre tablas de frecuencia de 2×2 la conclusión final se basa en la comparación del número de éxitos (X) obtenido en un grupo A (v. gr. el No. de enfermos en la población expuesta) con el número de éxitos (Y) obtenido en otro grupo B seleccionado independientemente (v. gr. el número de enfermos en la población no expuesta), o en términos análogos, usualmente se prueba la hipótesis nula de que la proporción de éxitos p_1 en el primer grupo es igual a la proporción de éxitos p_2 en el segundo grupo contra la hipótesis alternativa $p_1 > p_2$ (4)*. El valor $d = p_1 - p_2$ representa aquella diferencia mínima que el investigador considera de importancia detectar. El investigador además, fija los valores de α y de β o *probabilidad máxima tolerable de obtener un resultado aleatorio que lo lleve a una conclusión falsa* (5)*. Se conoce, al menos aproximadamente, o bien el valor de p_1 (con lo cual se deduce el valor de p_2 al obtener $p_2 = p_1 - d$ y el de $q_2 = 1 - p_2$) o bien el valor de p_2 (análogamente, $p_1 = d + p_2$ y $q_1 = 1 - p_1$).

Con tales condicionamientos sobre el problema y suponiendo que los grupos comparados son de igual tamaño n y que los datos se obtienen por medio de un muestreo aleatorio simple, se puede utilizar la distribución normal como una aproximación a la distribución exacta del resultado muestral (6)*.

Así, bajo H_0 :

$$\frac{(\hat{p}_1 - \hat{p}_2)}{\sqrt{(2\bar{p}\bar{q}/n)}} = Z_1 - \alpha \quad (1)$$

(4)* Nótese que en estudios de casos y controles p_1 es la proporción de expuestos (al factor de riesgo) entre los casos, y p_2 es la proporción de expuestos entre los controles.

(5)* α : nivel de significancia,
 $1 - \beta$: poder de la prueba estadística.

(6)* La aproximación es bastante buena para $n \geq 30$.

bajo H_A :

$$\frac{(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) - (p_1 - p_2)}{\sqrt{(p_1 q_1/n + p_2 q_2/n)}} = Z_\beta \quad (2)$$

en donde

$$\bar{p} = (p_1 + p_2)/2 \text{ y } \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

La ecuación (1) se transforma en:

$$(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) = Z_1 - a \sqrt{(2\bar{p}\bar{q}/n)} \quad (3)$$

y la ecuación (2) se transforma en:

$$-(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) + (p_1 - p_2) = -Z_\beta \sqrt{(p_1 q_1 + p_2 q_2)/n} \quad (4)$$

Al sumar las ecuaciones (3) y (4) y despejar el valor de n, se encuentra que el mínimo valor de n requerido para probar tal hipótesis bajo las condiciones descritas es:

$$n = [Z_{1-\alpha} \sqrt{(2\bar{p}\bar{q})} - Z_\beta \sqrt{(p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}]^2 \div (p_1 - p_2)^2 \quad (5)$$

El tamaño muestral aproximado *total* debe ser entonces al menos de 2 n. Para la mayoría de los estudios epidemiológicos de tipo comparativo la aproximación obtenida con base en tal expresión puede ser considerada como satisfactoria.

Una mejor aproximación al tamaño muestral exacto ha sido propuesta por Casagrande y Pike(7)* al introducir en el planteamiento inicial un término para corrección de continuidad con lo cual se obtiene la expresión:

$$n = A [1 + \sqrt{[1 + 4(p_1 - p_2)/A]}]^2 / [4(p_1 - p_2)^2], \quad (6)$$

en donde

$$A = [Z_{1-\alpha} \sqrt{(2\bar{p}\bar{q})} - Z_\beta \sqrt{(p_1 q_1 + p_2 q_2)}]^2.$$

Una derivación del tamaño muestral exacto n requerido exigiría el desarrollo de un proceso iterativo sobre la distribución conjunta de las distribuciones binomiales resultantes en cada grupo comparado condicionada al número total m de éxitos obtenidos, x + y (8)*. Una solución de este tipo es supremamente laboriosa y haría aconsejable el uso de un computador electrónico.

La Tabla 1 da una idea de la diferencia relativa de los tamaños muestrales calculados de acuerdo con los tres métodos citados.

La Tabla 2 presenta los valores obtenidos para n cuando se condiciona la prueba a un poder del 90o/o y prueba de una cola con $\alpha=5o/o$, para diferentes valores de p_1 y p_2 y según el método exacto (cifra superior) y la aproximación resultante de (6):

C. *El tamaño de la muestra en estudios de cohorte y en estudios de casos y controles.*

En el presente párrafo se señalan los factores que, una vez fijadas las probabilidades de error α y β , condicionan el tamaño muestral de ambos tipos de estudios (cohorte - casos y controles) cuando el análisis se realiza sobre tablas de contingencia de 2 x 2. En particular, se señala la relación del tamaño muestral con el Riesgo Relativo (R).

Cuando se lleva a cabo un análisis de asociación entre 2 variables utilizando para ello los resultados de una tabla de contingencia de 2 x 2, la fuerza de la asociación resultante se establece mediante la comparación de las proporciones del efecto o variable dependiente p_1 y p_2 , correspondientes a los dos grupos comparados o categorías de la variable independiente.

Una vez que se ha establecido la asociación mínima que se pretende demostrar en términos de la diferencia mínima entre p_1 y p_2 que se desea detectar, y se han fijado las probabilidades de obtener por azar resultados que lleven a una conclusión falsa en términos de α y β , el tamaño muestral n mínimo requerido en cada grupo de comparación

(7)* Para una deducción detallada consúltese apéndice, numeral I.

(8)* $P(m) = \sum_{i=L}^U C(n, i) p_1^i q_1^{n-i} C(n, m-i) p_2^{m-i} q_2^{n-m+i}$, en donde,

$L = \max(0, m - n)$

$U = \min(n, m)$

TABLA 1

Comparación de valores exactos de n con los obtenidos según métodos aproximados para algunos valores de p1 y p2, poder del 90o/o y $\alpha = 5o/o$ (prueba de una cola)⁺

Método	p1 = p2 =	.40 .25	.50 .25	.60 .50	.80 .50
Método exacto		178	71	445	47
Método con corrección de continuidad(6)		179	71	442	48
Método sin corrección de continuidad(5)		166	63	423	42

+ Adaptado de Biometrics, sept. 1978.

para tal situación se obtendría al aplicar la ecuación (5), parágrafo B:

$$n = \left[\frac{Z_{1-\alpha} \sqrt{(2 \bar{p} \bar{q})} - Z_{\beta} \sqrt{(p_1 q_1 + p_2 q_2)}}{p_1 - p_2} \right]^2 \quad (5)$$

en donde $Z_{1-\alpha}$ y Z_{β} son valores de la distribución normal estándar,

$$\bar{p} = (p_1 + p_2) / 2, \quad \bar{q} = 1 - \bar{p}, \quad q_1 = 1 - p_1, \quad q_2 = 1 - p_2$$

De este modo, el tamaño muestral total sería de 2n.

En estudios de Cohorte p1 y p2 representan la incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto y no expuesto al factor de riesgo, respectivamente. En estudios de Casos y Controles p1 y p2 representan la prevalencia del factor de riesgo en el grupo de enfermos y no enfermos, respectivamente.

La observación anterior, que refleja la diferencia metodológica de los dos tipos de estudios, implica una diferencia en el tamaño muestral requerido para demostrar una cierta asociación.

Esta última afirmación se observa claramente si la expresión (5) se expresa en función del Riesgo Relativo mínimo que se requiere detectar y de las proporciones correspondientes a cada tipo de estudio, tal como se describe a continuación.

En estudios de Cohorte, si se define p1 como la incidencia de la enfermedad en el grupo de expuestos y p2 como incidencia en el grupo de no expuestos, $R = p1/p2$ y $p1 = p2R$, lo que llevado a la ecuación (5) implica que:

$$n = \left[\frac{Z_{1-\alpha} \sqrt{(2 p q)} - Z_{\beta} \sqrt{[p_2 [1 + R - p_2 (1 + R^2)]]}}{p_2 (R - 1)} \right]^2 \quad (7)$$

De acuerdo con la ecuación (7) es claro que el tamaño muestral para estudios de cohorte, fijados α y β es función del Riesgo Relativo que se quiera detectar y de la incidencia de la enfermedad entre los no expuestos.

En los estudios de Casos y Controles, si se tiene presente que p1 y p2 son las prevalencias de exposición al factor de riesgo en los grupos de enfermos y no enfermos, respectivamente, intuitivamente es fácil advertir que el tamaño muestral según la ecuación (5) es función de la prevalencia de la exposi-

TABLA 2

p2	d = p1 - p2, p1 > p2														
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70	
0.05	504	165	89	57	42	33	25	21	18	15	13	11	10	9	
0.10	513	172	95	63	46	35	28	23	20	17	14	12	11	9	
	782	232	119	74	52	39	31	25	20	17	15	12	11	10	
0.15	787	237	121	77	54	41	32	26	21	18	15	13	11	10	
	1024	289	142	87	60	45	34	27	23	18	16	12	11	10	
0.20	1027	292	144	89	61	45	35	28	23	19	16	13	11	10	
	1231	338	162	97	65	47	36	30	23	18	16	12	11	10	
0.25	1233	339	163	98	66	48	37	29	23	19	16	14	11	10	
	1402	377	178	106	71	51	36	31	24	18	16	12	11	9	
0.30	1404	378	179	106	71	51	38	30	24	19	16	13	11	9	
	1538	408	190	111	72	53	40	31	24	18	16	12	10	-	
0.35	1541	408	190	111	73	52	39	30	24	19	16	13	11	-	
	1640	428	200	115	72	53	40	31	23	18	15	11	-	-	
0.40	1644	429	198	114	75	53	39	30	23	19	15	12	-	-	
	1710	445	202	116	72	53	36	30	23	17	13	-	-	-	
0.45	1713	442	202	115	75	52	38	29	23	18	14	-	-	-	
	1746	446	202	115	72	51	36	27	20	15	-	-	-	-	
0.50	1747	447	202	114	73	51	37	28	21	17	-	-	-	-	
	1746	445	200	111	71	47	34	25	18	-	-	-	-	-	
	1747	442	198	111	71	48	35	26	20	-	-	-	-	-	

Fuente: Biometrics, sept. 78.

ción al factor de riesgo propia de la población que se analiza y del riesgo relativo que se busca.

Esta última afirmación se puede demostrar de la siguiente manera: si se define p como la prevalencia de la exposición al factor de riesgo en la población general (9)*.

$$p_1 = pR / [1 + p (R - 1)] \quad (8)$$

En la ecuación (8) se ve claramente que la prevalencia de exposición entre los casos depende de la prevalencia de exposición al factor de riesgo propia de la población y del Riesgo Relativo de la enfermedad. Por otra parte, si por E denotamos la enfermedad y por F el factor de riesgo, tenemos que (10)*.

$$P_2 = p \frac{ [1 - P (E/F)] }{ [1 - P (E)] } \quad (9)$$

en donde P (E/F) y P(E) denotan la probabilidad, de informar dado el factor de riesgo y la probabilidad de informar respectivamente.

Para enfermedades de baja incidencia, según (9), $p_2 \simeq p$

Así, al llevar p1 y p2 según (8) y la aproximación de (9) a (5) se tiene que:

$$n = [Z_{1-\alpha} \sqrt{2u(1-u)} - Z_{\beta} \sqrt{p(1-p) + p_2 q_2}]^2 / (p - p_2)^2, \quad (10)$$

en donde, $\mu = 1/2p [1 + R / [1 + p (R - 1)]]$

De la expresión (10) se deduce que en estudios de Casos y Controles, para enfermedades de baja incidencia, el tamaño de la muestra es función del Riesgo Relativo que se pretenda detectar y de la prevalencia de exposición al factor de riesgo que caracteriza a la población general.

Esta diferencia conceptual en el tamaño muestral requerido para uno u otro tipo de estudio tiene implicaciones prácticas importantes. En la Tabla 3, por ejemplo, se advierten grandes diferencias en los tamaños muestrales requeridos para demostrar la existencia de diversos grados de asociación entre la

TABLA 3

Tamaño muestral n requerido en un estudio de Cohorte y en un estudio de Casos y Controles, $\alpha = .05$, $\beta = .10$.

R	Estudio de Cohorte		Estudio de Casos y Controles
	ECC $p_2 = .008$	MC $p_2 = .002$	ECC y MC $p = .30$
2	3887	15697	188
3	1289	5226	73
4	712	2899	45
5	478	1954	34
7	280	1555	24
10	168	703	18

Adaptado de Am. J. of Epidemiology, Junio 1974,

(9)* Para una deducción detallada, consúltese el Apéndice, numeral 2.

(10)* Véase Apéndice, numeral 3.

toma de anticonceptivos orales 3 meses antes a o después de la concepción y la presencia de enfermedades cardíacas congénitas (ECC) y/o malformaciones cono-truncuales (MC). Se impone $\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$, y se supone una incidencia $p_1 = .008$ y de $p_2 = .002$ para ECC y MC, respectivamente (estudio de Cohorte), y $p = 30\%$ (prevalencia de exposición en la población general):

En particular, nótese que el tamaño muestral requerido para el estudio de Casos y Controles es el mismo para ambas patologías puesto que en dicho tipo de estudio n es independiente de la incidencia y sólo depende del Riesgo Relativo y de la prevalencia de exposición al factor riesgo p (que se supone igual para las dos patologías).

APENDICE

1. Defínase la variable $d = 0.5(x - y)$.

Utilizando la distribución normal, bajo la hipótesis nula se tiene que:

$$\hat{d} = 0.5 + Z_{1-\alpha} \sqrt{(0.5n)(\bar{p}\bar{q})}$$

Bajo la hipótesis alternativa,

$$Z_\beta = \frac{[\hat{d} - 0.5n(p_1 - p_2) - C]}{\sqrt{[0.25n(p_1q_1 + p_2q_2)]}}$$

en donde C corrige la imprecisión debida al carácter discreto de d .

De la última expresión se tiene:

$$d = 0.5n(p_1 - p_2) + C + Z_\beta \sqrt{[0.25(n p_1 q_1 + n p_2 q_2)]} \quad (12)$$

De la igualdad (11) = (12) se obtiene:

$$n = A [1 + \sqrt{[1 + 4(1 - 2C)(p_1 - p_2)/A]}]^2 / [4(p_1 - p_2)^2], \quad (13)$$

en donde $A = [Z_{1-\alpha} \sqrt{(2\bar{p}\bar{q})} - Z_\beta \sqrt{(p_1q_1 + p_2q_2)}]^2$.

Al reemplazar en (13) $C = -0.5$ se obtiene un valor de n reducido; al reemplazar $C = 0.5$ se obtiene un valor de n excesivo. Al tomar $C = 0$ se obtiene:

$$n = A [1 + \sqrt{[1 + 4(p_1 - p_2)/A]}]^2 / [4(p_1 - p_2)^2] \quad (14)$$

2. En estudios de Casos y Controles, al aplicar el Teorema de Bayes se tiene que:

$$\begin{aligned} p_1 &= P(F/E) = P(F \cap E) / P(E) = P(F) P(E/F) / [p(E \cap F) + P(E \cap \bar{F})] = \\ &= [p(F) [p(E/F) / p(E/\bar{F})]] \div [p(F) P(E/F) / p(E/\bar{F}) + p(\bar{F}) P(E/\bar{F}) / P(E/\bar{F})] = \\ &= pR / [pR + (1 - p)] = pR / [1 + p(R - 1)]. \end{aligned}$$

3. En estudios de Casos y Controles,

$$\begin{aligned} p_2 &= P(F/\bar{E}) = P(F \cap \bar{E}) / P(\bar{E}) = \\ &= [P(F) P(\bar{E}/F)] \div [1 - P(E)] = \\ &= p[1 - P(E/F)] / [1 - P(E)]. \end{aligned}$$

BIBLIOGRAFIA

- ARMITAGE, P. Statistical methods in medical research. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1971.
- CASAGRANDE, J. T. and PIKE, M. C. An improved approximate formula for calculating sample sizes for comparing two binomial distributions. *Biometrics* 34:3, sep. 1978.
- CONOVER, W. J. Practical nonparametric statistics. New York, John Wiley and Sons, 1971.
- CORNFIELD, J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J. Natl Cancer Inst.* 11:1269-1275, 1951.
- FREUND, J. E. Modern elementary statistics. New York, Prentice Hall, 1952.
- HALPERIN, M. et al. Sample sizes for medical trials with special reference to long-term therapy. *J. Chron Dis* 21:13-24, 1968.
- HAYS, W. L. Statistics. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1963.
- MACMAHON, B. and PUGH, T. F. Epidemiology. Boston Little, Brown, 1970.
- MANTEL N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 22: 719- 748, 1959.
- SCHLESSELMAN, J. J. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *American Journal of Epidemiology* 99:381-384, 1974.
- SOKAL, R. and Rohlf, J. Biometry. San Francisco, W.H. Freeman, 1969.