

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS VETERINARIOS





PERÚ

Ministerio
de Agricultura y Riego

Servicio Nacional
de Sanidad Agraria
SENASA

Dirección
de Insumos Agropecuarios
e Inocuidad Agroalimentaria

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Título del estudio de investigación

El título de investigación debe cumplir con describir:

- a. El tema principal, precisándolo de manera concisa.
- b. La especificidad del estudio de investigación, respondiendo a la pregunta ¿buscando qué?
- c. La espacialidad del estudio de investigación, respondiendo a la pregunta ¿dónde?
- d. La temporalidad del estudio de investigación, respondiendo a la pregunta ¿cuándo?

Ejemplo:

- Dr. Sanador. Una alternativa para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica complicada en pollos Broiler. Granja DFG. (Huacho, 2014).

1.2. Identificador único para el estudio:

- N° de estudio.
- Fecha de la versión del estudio.

Ejemplo:

N° 075-13 – Estudio final (20-08-2013)

- Dr. Sanador. Una alternativa para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica complicada en pollos Broiler. Granja DFG. (Huacho, 2014).

1.3. Contactos del estudio:

- Nombre y datos de contacto de la empresa responsable del producto o auspiciadora de la investigación.



PERÚ

Ministerio
de Agricultura y Riego

Servicio Nacional
de Sanidad Agraria
SENASA

Dirección
de Insumos Agropecuarios
e Inocuidad Agroalimentaria

- Nombres y datos de contactos del investigador(es) principal(es) del estudio. Identidad de los veterinarios que realizaron las pruebas y lugares de ejecución. En todos los casos se especificará título, cualificaciones, detalles profesionales, dirección postal, N° de teléfono y otros detalles de contacto.

Ejemplo:

N° 075-13 – Estudio final (20-08-2013)

- Dr. Sanador. Una alternativa para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica complicada en pollos Broiler. Granja DFG. (Huacho, 2014). M. Salas (1), B. Tasayco (2)

LAB VET: Av. Callao 305 Lima – Perú. Contacto: Renzo Arce (01- 5356487)

(1) Médico veterinario colegiado CMVP 100987. Investigador Universidad Peruana ABC.

(2) Médico veterinario colegiado CMVP 108325. Director Técnico LAB VET.

2. EL PROBLEMA DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

2.1. Planteamiento del problema de investigación.

Es necesario describir de manera amplia la situación objeto de estudio, enmarcándola en un contexto que permita entender su origen y relaciones. [1]

Durante la redacción, es conveniente que los juicios emitidos sean avalados con datos o cifras provenientes de estudios anteriores, y que estos estudios tengan la rigurosidad de una investigación científica. [1]

Al plantear el problema, se recomienda dar respuesta a las siguientes interrogantes: [1]

- ¿Cuáles son los elementos del problema: datos, situaciones y conceptos relacionados con el mismo?
- ¿Cuáles son los hechos anteriores que guardan relación con el problema?
- ¿Cuál es la situación actual? ¿Cuál es la relevancia del problema?

2.2. Formulación del Problema

La formulación del problema consiste en la presentación oracional del mismo, es decir, reducción del problema a términos concretos, explícitos, claros y precisos [2].

Al formular el problema de investigación, dicha formulación debe:



- a. Carecer de expresiones que implican juicios de valor: bueno, malo, mejor, etc.
- b. No deben originar respuestas tales como SI o NO.
- c. Deben estar limitados en tiempo, espacio y población.

Ejemplo:

- ¿Cuál es la eficacia del uso de ABC en la disminución del crecimiento poblacional de *Alphitobius diaperius* en la cama de los galpones de pollos de engorde?

2.3. Objetivos

Los objetivos de investigación son metas que se traza el investigador en relación con los aspectos que desea indagar y conocer. Estos expresan un resultado o "producto de la labor investigativa." En cuanto a su redacción, los objetivos... "traducirán en forma afirmativa, lo que expresaban las preguntas iniciales.". Para ello se hará de verbos en infinitivo, por ejemplo: conocer, caracterizar, determinar, establecer, detectar, diagnosticar, etc. [1].

Ejemplos:

- Verificar la eficacia del uso de ABC en la disminución del crecimiento poblacional de *Alphitobius diaperius* en la cama de los galpones de pollos de engorde.
- Evaluar la eficacia del producto Dr. Sanador como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica complicada en pollos Broiler.

2.4. Justificación de la Investigación

Descripción de toda la información que se considere relevante y que facilita la comprensión del estudio (datos preclínicos o clínicos publicados y que justifique la realización del estudio) [2].

En esta sección deben señalarse las razones por las cuales se realiza la investigación, y sus posibles aportes desde el punto de vista teórico o práctico. Para su redacción, recomendamos responder las siguientes preguntas: ¿Por qué se hace la investigación? ¿Cuáles serán sus aportes? ¿A quiénes pudiera beneficiar? [1].



3. MARCO TEÓRICO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

El marco teórico de la investigación está definido, por lo menos, por los siguientes elementos:

- a) Antecedentes de investigación.
- b) Bases teóricas.
- c) Sistema de hipótesis.
- d) Sistema de variables.

3.1. Antecedentes de investigación.

En este punto se debe referir, cuando exista, a los estudios previos relacionados con el problema planteado, es decir, investigaciones realizadas anteriormente y que guardan alguna vinculación con el problema en estudio. Se debe señalar, además de los autores y el año en que se realizaron los estudios, los objetivos y principales hallazgos de los mismos.

3.2. Bases teóricas.

Comprenden un conjunto de conceptos y proposiciones que constituyen un punto de vista o enfoque determinado, dirigido a explicar el fenómeno o problema planteado. Considerando los siguientes aspectos: [1]

- a. Ubicación del problema en un enfoque teórico determinado.
- b. Relación entre la teoría y el objeto de estudio.
- c. Posición de distintos autores sobre el problema u objeto de investigación.
- d. Adopción de una postura por parte del investigador, la cual debe ser justificada.

Ejemplo:

Esquema de base teórica para verificar la eficacia del uso de ABC en la disminución del crecimiento poblacional de *Alphitobius diaperius* en la cama de los galpones de pollos de engorde:

1. Características de los galpones de pollos de engorde.
2. El *Alphitobius diaperius* como vector de enfermedades en los galpones de pollo de engorde.
3. Mecanismos para disminuir el crecimiento poblacional de *Alphitobius diaperius* en la cama de los galpones de pollos de engorde.
4. El producto ABC. Uso. Propiedades. Ventajas de uso en las camas de los galpones de pollos de engorde.



3.3. Sistemas de hipótesis.

La formulación de hipótesis es pertinente en investigaciones de nivel explicativo, donde se pretende establecer relaciones causales entre variables. [1].

La forma sintáctica de redactar una hipótesis debe ser la de una proposición simple. En ningún caso puede tener la forma de interrogante o deseo [3]

Ejemplo 1:

Hipótesis asociada al estudio de verificación de la eficacia del uso de ABC en la disminución del crecimiento poblacional de *Alphitobius diaperius* en la cama de los galpones de pollos de engorde:

- a. El **uso del producto ABC** en las camas de los galpones de pollos de engorde **disminuye el crecimiento poblacional del *Alphitobius diaperius***.

Ejemplo 2:

Hipótesis asociada al estudio de evaluación de la eficacia del producto Dr. Sanador como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica complicada en pollos Broiler.

- a. El **producto Dr. Sanador es eficaz** para el tratamiento de las **enfermedades respiratorias crónicas complicadas en pollos Broiler**.



PERÚ

Ministerio
de Agricultura y Riego

Servicio Nacional
de Sanidad Agraria
SENASA

Dirección
de Insumos Agropecuarios
e Inocuidad Agroalimentaria

3.4. Sistemas de variables.

En esta sección se definen las variables asociadas a las hipótesis de investigación.

Ejemplo 1:

Sistema de variables asociados al estudio de verificación de la eficacia del uso de ABC en la disminución del crecimiento poblacional de *Alphitobius diaperius* en la cama de los galpones de pollos de engorde:

Variable	Definición conceptual	Indicador	Nivel de Medición
Control (No)	Cantidad de individuos de <i>Alphitobius diaperius</i> (AD) en las cama de los galpones sin uso del producto ABC	N° de AD al final del estudio sin uso del producto ABC.	Continuo
Tasa estudio (N1)	Cantidad de individuos de <i>Alphitobius diaperius</i> (AD) en las cama de los galpones con uso del producto ABC	N° de AD al final del estudio con uso del producto ABC	Continuo
Disminución del crecimiento de AD (Do)	Tasa de disminución del crecimiento de <i>Alphitobius diaperius</i> (AD) respecto al uso del producto ABC en las camas de los galpones. (Eficacia del producto ABC)	$Do = 1 - (N1 - No) / No$	Continuo

Ejemplo 2:

Sistema de variables asociados al estudio de evaluación de la eficacia del producto Dr. Sanador como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad respiratoria crónica complicada en pollos Broiler

Variable	Definición conceptual	Indicador	Nivel de Medición
Proporción control (Po)	Proporción de pollos Broiler control (grupo control) inicialmente con enfermedad respiratorio crónica, sanas al finalizar el estudio sin el uso del producto Dr. Sanador.	N° pollos sanos de manera natural / N° de pollos inicialmente enfermos del grupo control	Continuo
Proporción éxito (P1)	Proporción de pollos Broiler inicialmente con enfermedad respiratorio crónica, sanas al finalizar el estudio tratados con el producto Dr. Sanador.	N° pollos sanos de manera natural / N° de pollos inicialmente enfermos para ser tratados con el producto Dr. Sanador	Continuo
Eficacia del producto Dr. Sanador (Do)	Diferencia de la proporción de pollos sanos al finalizar el estudio con el uso del Dr. Sanador y sin el uso de dicho producto.	$Do = (P1 - Po)$	Continuo



4. MARCO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

El marco metodológico del estudio de investigación está definido, por lo menos, por los siguientes elementos:

- a) Tipo de Investigación
- b) Esquema de investigación
- c) Diseño de Investigación
- d) Población y Muestra
- e) Tipo de muestreo

4.1. Tipo de Investigación.

El nivel de investigación se refiere al grado de profundidad con que se aborda un objeto o fenómeno. Aquí se indicará si se trata de una investigación exploratoria, descriptiva o explicativa.

Para nuestro caso el tipo de investigación será explicativa, debido a los estudios de investigación se encargará de buscar en los hechos, la relación causa-efecto y/o la verificación de las hipótesis planteadas.

4.2. Esquema de Investigación.

Consta de los siguientes elementos:

- a) Fecha de inicio: De la fase "In vivo".
- b) Periodo previsto de duración de la administración del producto en investigación y del control.
- c) Periodo de observación post-administración.
- d) Fecha de finalización: Si es conocida.
- e) Periodo de retirada si es necesario (Tiempo de espera).
- f) Justificación del esquema escogido.

4.3 Diseño de Investigación

El diseño será experimental porque se manipulará y controlará las variables del estudio. El diseño experimental es un proceso que consiste en someter a un objeto o grupo de individuos a determinadas condiciones o estímulos (variable independiente), para observar los efectos que se producen (variable dependiente).



El diseño experimental debe contar de los siguientes elementos:

- a) Describir y justificar la unidad experimental.
- b) Definir si se utilizará un grupo control y describir las características del grupo control.
- c) Describir la administración del producto (asociado al estudio) en los animales. Las concentraciones y dosis usadas.
- d) Describir cronológicamente las etapas del estudio.
- e) Describir la especie, raza, sexo, estado fisiológico (lactación, preñadas, etc.) de los individuos de estudio.
- f) Origen de los animales.
- g) Métodos de identificación de los animales.
- h) Espacio destinado por el animal.
- i) Definir el estadístico de contraste para verificar las hipótesis de investigación planteadas.
- j) Nivel de significancia del estudio.
- k) Medidas tomadas para asegurar la seguridad del operario durante el ensayo.
- l) Declara el destino de los animales del estudio, de los productos procedentes de dichos animales (estiércol, fluidos, etc.) y de los productos de investigación veterinarios y producto control (jeringas, sueros, alimentos, etc.).
- m) Ética.

4.4 Población y muestra

La población o universo se refiere al conjunto para el cual serán válidas las conclusiones que se obtengan: a los elementos o unidades de investigación definidos. La muestra es un "subconjunto representativo de un universo o población." En esta sección se debe describir la población, así como el tamaño y forma de selección de la muestra, es decir, el tipo de muestreo, en el caso de que exista. [1].

a) Determinación de la muestra

En los estudios de eficacia de medicamentos veterinarios, debemos considerar los siguientes datos para la determinación del tamaño de muestra [4]:

$$n = \left(\frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)}) + (Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})}{(p_1 - p_2)} \right)^2$$



α : Nivel de significancia del estudio de investigación. Si el nivel de confianza del estudio es 95% el nivel de significancia es 0.05.

β : Complemento de la potencia estadística del estudio (Si la potencia es 90% el valor de β es 0.10)

$Z\alpha$: Valor asociado al nivel de significancia de la distribución normal.

$Z\beta$: Valor asociado al nivel de significancia de la distribución normal.

P_1 : Proporción de éxito del grupo control.

P_2 : Proporción de éxito del grupo con el tratamiento asociado al estudio.

P : Promedio de la proporciones de éxito del grupo control y el grupo con el tratamiento asociado al estudio. El valor de P es estimado como: $(P_1 + P_2)/2$

Ejemplo 1:

Estimar el tamaño de muestra para un estudio con las siguientes consideraciones:

α : 0.05.

β : 0.10

$Z\alpha$: 1.645.

$Z\beta$: 1.281.

P_1 : 0.03.

P_2 : 0.94.

$$n = \left(\frac{(Z_\alpha \sqrt{2p(1-p)}) + (Z_\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})}{(p_1 - p_2)} \right)^2 = 182$$

Se necesitarán analizar 182 unidades de investigación tanto para el grupo control y el grupo con el tratamiento asociado al estudio de investigación.



4.5 Tipo de muestreo

Los métodos de muestreo que se usarán serán los probabilísticos. Los muestreos no probabilísticos no son adecuados para generalizar las conclusiones encontradas en la muestra a la población objetivo. [5]

El muestreo probabilístico es aquel que se basa en el principio de equiprobabilidad. Es decir, aquellos en los que todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para formar parte de una muestra y, consiguientemente, todas las posibles muestras de tamaño n tienen la misma probabilidad de ser seleccionadas. Sólo estos métodos de muestreo probabilísticos nos aseguran la representatividad de la muestra extraída y son, por tanto, los más recomendables. Dentro de los métodos de muestreo probabilísticos encontramos los siguientes tipos:

- muestreo aleatorio simple,
- muestreo sistemático,
- muestreo estratificado
- y muestreo por conglomerados.

4.6 Limitaciones

Las limitaciones del estudio de investigación están asociados a:

- Restricciones del diseño de investigación. (Tipo de muestreo, población objetivo).
- Restricciones de los procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de datos.
- Obstáculos encontrados en la ejecución de la investigación.

5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Registrar acontecimientos adversos al estudio teniendo como elementos [2]:

- Método para registrarlas (Reacciones adversas, efectos secundarios y reacciones desfavorables esperadas).
- Método de control de dichas reacciones (Registrar los acontecimientos adversos en la documentación del estudio).
- Cambios que implican dichas reacciones (modificación del tratamiento, ruta de administración, desenmascaramiento del tratamiento).
- Método para Informar al monitor de dichos acontecimientos adversos.



6. RESULTADOS

Definir el instrumento de medición y las pruebas estadísticas asociadas para verificar la eficacia del producto de investigación veterinario asociado al estudio.

Esta sección debe tener como mínimo los siguientes elementos:

- a. Planteamiento de las hipótesis nulas y alternas.
- b. Nivel de confianza del estudio.
- c. Estadístico de contraste. Modelo estadístico
- d. Resultados y estadístico experimental.
- e. Criterio de aceptación.
- f. Conclusiones

7. REGISTROS

Adjuntar los registros asociados a [2]:

- a) Listado de cualquier procedimiento normalizado de trabajo específico del estudio, que sea relevante a la realización y monitorización del estudio como a la redacción de informes del estudio.
- b) Adjuntar la copia de todos los formularios de recogida de datos y sucesos que se vayan a utilizar durante el ensayo.
- c) Incluir cualquier otra información relevante.

8. REFERENCIAS

- d) Proporcionar un índice con las referencias a la literatura realizadas en el protocolo del estudio.

9. BIBLIOGRAFÍA

[1] Arias F. El proyecto de Investigación: Guía para su elaboración. 3era Edición. Editorial EPISTEME, Caracas - 1999.

[2] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). Guía para la elaboración de un protocolo para la realización de un ensayo clínico con medicamentos veterinarios. Agencia española de medicamentos y productos veterinarios. España - 2014.

[3] Tamayo M. Serie: Aprende a investigar. Módulo II. Instituto colombiana para el fomento de la educación superior (ICFES). Bogotá - 1999.

[4] Camacho J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. Acta Médica Costarricense. Vol 50 (1) – Enero Marzo 2008.

[5] Hernández R., Fernández C., Baptista L. Metodología de la investigación. 5ta Edición. Mc Graw Hill. México - 2010.



PERÚ

Ministerio
de Agricultura y Riego

Servicio Nacional
de Sanidad Agraria
SENASA

Dirección
de Insumos Agropecuarios
e Inocuidad Agroalimentaria

TABLA DE CONTENIDO DE ANEXOS

ANEXO Nº 01	PRUEBA DE NORMALIDAD DE ANDERSON DARLING
ANEXO Nº 02	PRUEBA F DE SNEDECOR PARA IGUALDAD DE VARIANZAS
ANEXO Nº 03	PRUEBA DE BARLETT
ANEXO Nº 04	PRUEBA DE LEVENE
ANEXO Nº 05	PRUEBA T DE STUDENT PARA UNA MUESTRA
ANEXO Nº 06	PRUEBA T DE STUDENT PARA DOS MUESTRAS (Varianzas desconocidas pero iguales)
ANEXO Nº 07	PRUEBA T DE STUDENT PARA DOS MUESTRAS (Varianzas desconocidas y diferentes)
ANEXO Nº 08	ANÁLISIS DE VARIANZA
ANEXO Nº 09	PRUEBA DE WILCOXON PARA UNA MUESTRA
ANEXO Nº 10	PRUEBA DE MANN-WHITNEY
ANEXO Nº 11	PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS
ANEXO Nº 12	PRUEBA DE CONTRASTE DE UNA PROPORCIÓN
ANEXO Nº 13	PRUEBA DE CONTRASTE DE DOS PROPORCIONES

**ANEXO Nº 01****PRUEBA DE NORMALIDAD DE ANDERSON DARLING****Descripción:**

La prueba de Anderson-Darling (Stephens, 1974) se utiliza para probar si una muestra de datos proviene de una población con una distribución específica. Es una modificación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S) y da más peso a las colas que la prueba de K-S. La prueba de K-S es distribución libremente en el sentido que los valores críticos no dependen de la distribución específica que es probada. La prueba de Anderson-Darling hace uso la distribución específica en calcular valores críticos. Esto tiene la ventaja de permitir una prueba más sensible y la desventaja que los valores críticos se deban calcular para cada distribución. Actualmente, las tablas de valores críticos están disponibles para las distribuciones: normal, lognormal, exponencial y Weibull. Las tablas de valores críticos en este manual se puede ver en Stephens (1974, 1976, 1977, y 1979), puesto que esta prueba se aplica generalmente con un programa estadístico del software que imprima los valores críticos relevantes.

Hipótesis:

Ho: El conjunto de datos posee una distribución normal.

Ha: El conjunto de datos no posee una distribución normal.

Estadístico Experimental:

El valor experimental de la prueba Anderson-Darling es AD que se estima de la siguiente manera:

$$AD = \sum_{i=1}^n \frac{1-2i}{n} \{ \ln(F[Z_i]) + \ln(1-F[Z_{n+1-i}]) \} - n$$

Además:

F : Es la distribución acumulada de los valores estandarizados normalmente.

Z_i : Es el valor estandarizado normalmente del resultado X_i .

n : Es el total de observaciones del conjunto de datos.

Estadístico Tabular:

El valor teórico de la prueba Anderson-Darling al 95% de confianza es:

$$AD_{Tabla} = \frac{0.752}{1 + \frac{0.75}{n} + \frac{2.25}{n^2}}$$

Donde:

n : Es el total de observaciones del conjunto de datos.

Decisión:

La hipótesis nula (H_0) sería rechazada si $AD > AD_{Tabla}$. Caso contrario el conjunto de datos se distribuye normalmente "1- α " % de confianza.



PERÚ

Ministerio
de Agricultura y Riego

Servicio Nacional
de Sanidad Agraria
SENASA

Dirección
de Insumos Agropecuarios
e Inocuidad Agroalimentaria

ANEXO Nº 02

PRUEBA F DE SNEDECOR PARA IGUALDAD DE VARIANZAS

Descripción:

Es una prueba F (Snedecor y Cochran, 1983) que es usada para probar si las desviaciones estándares de dos poblaciones son iguales (σ_1 y σ_2).

Hipotesis:

Ho: La poblaciones tienen igual desviación estándar. ($\sigma_1 = \sigma_2$)

Ha: La poblaciones no tienen igual desviación estándar. ($\sigma_1 \neq \sigma_2$)

Estadístico Experimental:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

Donde:

s_1^2 : Cuasivarianza de la primera población

s_2^2 : Cuasivarianza de la segunda población

Estadístico Tabular:

$$F_{Tabla} = F_{(1-\alpha/2, n-1, m-1)}$$

Donde:

α : Nivel de Significancia.

n : Cantidad de datos de la primera población.

m : Cantidad de datos de la segunda población.

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $F > F_{Tabla}$. Caso contrario las varianzas de las dos poblaciones serían iguales al "1- α " % de confianza.

**ANEXO Nº 03**
PRUEBA DE BARLETT**Descripción:**

La prueba de Bartlett (Snedecor y Cochran, 1983) se utiliza para probar si k muestras tienen varianzas iguales. La igualdad de varianzas se llaman homogeneidad de varianzas o Homocedasticidad. Algunas pruebas estadísticas, por ejemplo el análisis de la varianza, asumen que las varianzas son iguales a través de grupos o de muestras. La prueba de Bartlett se puede utilizar para verificar esa asunción.

La prueba de Bartlett es sensible frente a datos no normales. La prueba de Levene es una alternativa a la prueba de Bartlett que es menos sensible frente a datos no normales.

Hipótesis:

Ho: Las k muestras poseen igual varianza

Ha: Al menos una de las k muestras no posee igual varianza respecto al resto.

Estadístico Experimental:

El valor experimental de la prueba Bartlett se estima de la siguiente manera:

$$T = \frac{(N - k) \times \ln(S_p^2) - \sum_{i=1}^k (N_i - 1) \times \ln(S_i^2)}{1 + \left(\frac{1}{3(k-1)} \right) \left(\left(\sum_{i=1}^k \frac{1}{N_i - 1} \right) - \left(\frac{1}{N - k} \right) \right)}$$

Donde:

N : Cantidad total de datos.

k : Cantidad de muestras.

N_i : Cantidad de datos de la muestra i .

S_i : Desviación Estándar de la muestra i .

Además:

$$S_p^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(N_i - 1) S_i^2}{N - k}$$

Estadístico Tabular:

El valor teórico de la prueba de Bartlett es:

$$T_{tabla} = X^2_{(\alpha, k-1)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $T > T_{tabla}$. Caso contrario el conjunto de datos es homocedástico al "1- α " % de confianza.

**ANEXO Nº 04**
PRUEBA DE LEVENE**Descripción:**

La prueba de Levene (Levene 1960) se utiliza para probar si las k muestras tienen varianzas iguales. Las varianzas iguales a través de muestras se llaman homogeneidad de la varianzas o también Homocedasticidad.

La prueba de Levene es un alternativa a la prueba de Bartlett. La prueba de Levene es menos sensible que la prueba de Bartlett frente a datos no normales. Si usted tiene evidencia fuerte que sus datos provienen de una distribución normal, o se ajustan a una distribución normal, entonces la prueba de Bartlett tiene un mejor funcionamiento.

Hipótesis:

Ho: Las k muestras poseen igual varianza

Ha: Al menos una de las k muestras no posee igual varianza respecto al resto.

Estadístico

$$W = \frac{(N - k) \sum_{i=1}^k (\bar{Z}_{i.} - \bar{Z}_{..})^2}{(k - 1) \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} (Z_{ij} - \bar{Z}_{i.})^2}$$

Experimental:

Donde: $Z_{ij} = |Y_{ij} - Y_i|$

Además:

N : Cantidad total de datos.

k : Cantidad de muestras.

N_i : Cantidad de datos de la muestra i .

Y_{ij} : Observación j -ésima de la i -ésima muestra.

Y_i : Promedio de la muestra i -ésima.

Z_i : Promedio de las variables Z_{ij} , del grupo i -ésimo.

Estadístico Tabular:

El valor teórico de la prueba de Levene es:

$$W_{\text{tabla}} = F_{(\alpha, k-1, N-k)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $W > W_{\text{tabla}}$. Caso contrario el conjunto de datos es homocedástico al “ $1-\alpha$ ” % de confianza.



ANEXO Nº 05

PRUEBA T DE STUDENT PARA UNA MUESTRA

Descripción:

Esta prueba nos permite evaluar si existe diferencias significativa entre la media muestral \bar{x} de una población y un media poblacional asumida μ_0 .

Para realizar esta prueba es necesario que los datos se ajusten a una distribución normal, además de conocerse el valor real de la desviación estándar σ se sugiere realizar una prueba Z.

Hipótesis:

Ho: La media poblacional es igual a μ_0

Ha: La media poblacional es diferente a μ_0

Estadístico Experimental:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Estadístico Tabular:

$$T_{\text{tabla}} = t_{(\alpha/2, n-1)}$$

Donde:

n : Cantidad total de datos de la muestra.

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $T > T_{\text{tabla}}$. Caso contrario la media poblacional es igual a μ_0 al "1- α " % de confianza.

**ANEXO Nº 06****PRUEBA T DE STUDENT PARA DOS MUESTRAS
(Varianzas desconocidas pero iguales)****Descripción:**

Esta prueba nos permite evaluar si existe diferencias significativa entre las media de dos poblaciones.

Para realizar esta prueba es necesario que los datos se ajusten a una distribución normal, además de conocerse el valor real de la desviación estándar σ se sugiere realizar una prueba Z para dos muestras.

Hipótesis:

Ho: Las medias poblaciones son iguales. $(\mu_1 - \mu_2 = 0)$

Ha: Las medias poblaciones son diferentes. $(\mu_1 - \mu_2 \neq 0)$

Estadístico Experimental:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Donde:

n_1 : Cantidad total de datos de la primera muestra.

n_2 : Cantidad total de datos de la segunda muestra.

Estadístico Tabular:

$$T_{\text{tabla}} = t_{(\alpha/2, m)}$$

$$m = n_1 + n_2 - 2$$

Donde:

m : Grados de libertad

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $T > T_{\text{tabla}}$. Caso contrario la medias poblacionales son iguales al "1- α " % de confianza.



ANEXO Nº 07 PRUEBA T DE STUDENT PARA DOS MUESTRAS (Varianzas desconocidas y diferentes)

Descripción:

Esta prueba nos permite evaluar si existe diferencias significativa entre las media de dos poblaciones.

Para realizar esta prueba es necesario que los datos se ajusten a una distribución normal, además de conocerse el valor real de la desviación estándar σ se sugiere realizar una prueba Z para dos muestras.

Hipótesis:

- Ho: Las medias poblaciones son iguales. $(\mu_1 - \mu_2 = 0)$
- Ha: Las medias poblaciones son diferentes. $(\mu_1 - \mu_2 \neq 0)$

Estadístico Experimental:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Donde:

- n_1 : Cantidad total de datos de la primera muestra.
- n_2 : Cantidad total de datos de la segunda muestra.

Estadístico Tabular:

$$T_{\text{tabla}} = t_{(\alpha/2, m)}$$

$$m = \left(\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2} \right)^2}{\frac{s_1^4}{n_1^2(n_1 - 1)} + \frac{s_2^4}{n_2^2(n_2 - 1)}} \right)$$

Donde:

- m : Grados de libertad

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada sí $T > T_{\text{tabla}}$. Caso contrario la medias poblacionales son iguales al "1- α " % de confianza.



ANEXO Nº 08

ANÁLISIS DE VARIANZA

Descripción:

El Análisis de Varianza (ANOVA, según terminología inglesa) sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos. El procedimiento para comparar estos valores está basado en la varianza global observada en los grupos de datos numéricos a comparar. Típicamente, el análisis de varianza se utiliza para asociar una probabilidad a la conclusión de que el promedio de un grupo de puntuaciones es distinta al del promedio de otro grupo de puntuaciones.

Esta prueba requiere que se realice que el conjunto de datos sean homocedásticos.

Hipótesis:

Ho: Los grupos poseen igual promedio.

Ha: Al menos uno de los grupos no posee igual promedio respecto al resto.

Estadístico Experimental:

El valor experimental del ANOVA se estima de la siguiente manera:

$$F = \frac{\sum_{i=1}^k N_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2}{k-1} \div \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2}{N-k}$$

Donde:

N : Tamaño total del conjunto de datos.

k : Cantidad de subgrupos del conjunto de datos.

N_i : Tamaño total de cada subgrupo de datos.

Y_{ij} : Observación j-esima del grupo i-ésimo

\bar{Y}_i : Promedio del grupo i-ésimo.

Estadístico Tabular:

$$F_{tabla} = F_{(\alpha, k-1, N-k)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $F > F_{tabla}$. Caso contrario los "k" grupos tienen igual promedio al "1- α " % de confianza.



ANEXO Nº 09

PRUEBA DE WILCOXON PARA UNA MUESTRA

Descripción:

Nos permite probar si una muestra tiene una mediana igual M .

Procedimiento:

Se debe calcular $d_i = x_i - M$, ranquear los d_i sin tener en cuenta el signo. Los valores iguales a M , no se incluyen en el test de Wilcoxon. Considere el signo y calcule luego $W+$ y $W-$ como la suma de los rangos positivos y negativos respectivamente.

Hipótesis:

Ho: La población tiene mediana igual a M .

Ha: La población no tiene mediana igual a M .

Estadístico Experimental:

$$W = \min(W+, W-)$$

Se asume que el estadístico W sigue una distribución normal, por lo que el estadístico de contraste es:

$$Z = \frac{W - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

Estadístico Tabular:

$$W_{Tabla} = Z_{(1-\alpha/2)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $Z > W_{tabla}$, Caso contrario la población tiene mediana igual a M al "1- α " % de confianza.



ANEXO Nº 10

PRUEBA DE MANN-WHITNEY

Descripción:

Nos permite probar si dos muestras aleatorias provienen de dos poblaciones con la misma mediana.

Para la realización de esta prueba es necesaria la asunción de que las poblaciones tienen distribuciones de frecuencia continua con la misma forma y dispersión.

Hipótesis:

Ho: Las dos poblaciones tienen igual mediana.

Ha: Las dos poblaciones tienen diferente mediana.

Procedimiento:

Ranquear todas las $(n_1 + n_2)$ observaciones en orden ascendente, los empates reciben el promedio de sus observaciones, luego calcule la suma de los rangos para ambas muestras, las cuales llamaremos T_1 y T_2 .

Estadístico experimental:

$$U_1 = n_1 \cdot n_2 + 0.5 \cdot n_1 \cdot (n_1 + 1) - T_1$$

$$U_2 = n_1 \cdot n_2 + 0.5 \cdot n_2 \cdot (n_2 + 1) - T_2$$

$$U = \min(U_1, U_2)$$

Para muestras mayores a 20, podemos usar la distribución normal como sigue

$$z = \frac{(U - 0.5 \cdot n_1 \cdot n_2) \cdot \sqrt{12}}{\sqrt{n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}}$$

Estadístico Tabular:

Para muestras mayores a 20

$$U_{Tabla} = Z_{(1-\alpha/2)}$$

Para muestras pequeñas el U_{Tabla} se obtiene de tablas que se encuentran en la mayoría de libros de estadística no paramétrica.

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $Z > U_{tabla}$, para muestras mayores a 20 y $U > U_{tabla}$ para muestras pequeñas, Caso contrario las dos poblaciones tienen igual mediana al "1- α " % de confianza.



ANEXO Nº 11 PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS

Descripción:

El contraste de Kruskal-Wallis es la alternativa no paramétrica del método ANOVA, es decir, sirve para contrastar la hipótesis de que k muestras cuantitativas han sido obtenidas de la misma población. La única exigencia versa sobre la aleatoriedad en la extracción de las muestras, no haciendo referencia a ninguna de las otras condiciones adicionales de homocedasticidad y normalidad necesarias para la aplicación del test paramétrico ANOVA.

De este modo, este contraste es el que debemos aplicar necesariamente cuando no se cumple algunas de las condiciones que se necesitan para aplicar dicho método; al igual que las demás técnicas no paramétricas, ésta se apoya en el uso de los rangos asignados a las observaciones. Para la exposición de este contraste, supongamos que tenemos k muestras representadas en una tabla como sigue:

NIVELES	OBSERVACIONES			
Nivel 1 n_1	x_{11}	x_{12}	...	x_{2n_1}
Nivel 2 n_2	x_{21}	x_{22}	...	x_{2n_2}
⋮	⋮	⋮	...	⋮
Nivel k n_k	x_{k1}	x_{k2}	...	x_{kn_k}

Hipótesis:

Ho: Los grupos poseen igual mediana.

Ha: Al menos uno de los grupos no posee igual mediana respecto al resto.

Estadístico Experimental:

$$H = \left(\frac{12}{N(N-1)} \right) \sum_{i=1}^k \left(\frac{R_i^2}{n_i} \right) - 3(N+1)$$

Donde:

N : Tamaño total del conjunto de datos.

$$N = n_1 + n_2 + \dots + n_k$$

k : Cantidad de grupos del conjunto de datos.

n_{ii} : Tamaño total de cada grupo de datos.

R_i : Rango del grupo i-ésimo

Estadístico Tabular:

$$H_{\text{tabla}} = X^2_{(k-1, 1-\alpha)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada sí $H > H_{\text{tabla}}$. Caso contrario los “k” grupos tienen igual mediana al “1- α ” % de confianza.



PERÚ

Ministerio
de Agricultura y Riego

Servicio Nacional
de Sanidad Agraria
SENASA

Dirección
de Insumos Agropecuarios
e Inocuidad Agroalimentaria

ANEXO Nº 12

PRUEBA DE CONTRASTE DE UNA PROPORCIÓN

Descripción:

El contraste de una proporción tiene como objetivo verificar si existe diferencia significativa entre un valor de proporción teórico (P_o) y el valor de proporción experimental (P). Considerar que $n \geq 30$ para aproximar por verosimilitud a una distribución normal.

Hipótesis:

H_o : El valor de P_o es igual a P .
 H_a : El valor de P es mayor a P_o .

Estadístico Experimental:

$$Z = \left(\frac{|P - P_o| - 0.5n}{\sqrt{P_o(1 - P_o) / n}} \right)$$

Donde:

n : Tamaño total de la muestra analizada
 P : Proporción de éxito del estudio.
 P_o : Proporción teórica de éxito.

Estadístico Tabular:

$$Z_{tabla} = Z_{(1-\alpha)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (H_o) sería rechazada si $Z > Z_{tabla}$. Caso contrario no existe evidencia estadística para concluir que la proporción de éxito experimental (P_o) es superior a la proporción teórica P .



ANEXO Nº 13

PRUEBA DE CONTRASTE DE DOS PROPORCIONES

Descripción:

El contraste de una proporción tiene como objetivo verificar si existe diferencia significativa entre un valor de proporción control (P1) y el valor de proporción experimental (P2). Considerar que n_1 y $n_2 \geq 30$ para aproximar por verosimilitud a una distribución normal.

Hipótesis:

Ho: El valor de P1 es igual a P2.
Ha: El valor de P2 es mayor a P1.

Estadístico Experimental:

$$Z = \frac{P_2 - P_1}{\sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Donde:

n_1 : Tamaño total del grupo control.
 n_2 : Tamaño total del grupo con el tratamiento a contrastar.
 P_1 : Proporción de éxito del grupo control.
 P_2 : Proporción de éxito del grupo con el tratamiento.

$$P = (n_1P_1 + n_2P_2) / (n_1 + n_2)$$

Estadístico Tabular:

$$Z_{\text{tabla}} = Z_{(1-\alpha)}$$

Decisión:

La hipótesis nula (Ho) sería rechazada si $Z > Z_{\text{tabla}}$. Caso contrario no existe evidencia estadística para concluir que la proporción de éxito del grupo con el tratamiento (P1) es superior a la proporción de éxito del grupo control P1.

Bibliografía:

1. Ríus F., Barón F., Sánchez E., Parras L., "Bioestadística: métodos y aplicaciones". Universidad de Málaga. 2004.
2. Gopal K. Kanji, "100 Statistical Test", Third edition, 2006.
3. Douglas C. Montgomery, "Introduction to Statistical Quality Control", 5th Edition
4. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods, <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>.