



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
Postgrado en Matemáticas

Construcción de pruebas de no-inferioridad y superioridad para dos proporciones independientes con regiones críticas convexas

T E S I S

para obtener el grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

presenta:

JOSÉ JUAN CASTRO ALVA

Directores de tesis:

DR. FÉLIX ALMENDRA ARAO
DRA. HORTENSIA JOSEFINA REYES CERVANTES
DR. FRANCISCO SOLANO TAJONAR SANABRIA

PUEBLA, PUE.

DICIEMBRE 2018

**Construcción de pruebas de
no-inferioridad y
superioridad para dos
proporciones independientes
con regiones críticas
convexas**

Tesis

José Juan Castro Alva

Dedicatoria

A mis padres: María Flavia Alba
Atilano y José Antonio Castro Castillo

Agradecimientos

- A mis asesores, Dr. Félix Almendra Arao, gracias por haber aceptado dirigir este trabajo, por la paciencia que me tuvo a lo largo de todo este proceso, por todo su incondicional apoyo, y por todas las enseñanzas que me ha compartido. Dra. Hortensia Reyes Cervantes, gracias por todo el apoyo que siempre extendido de la mejor manera y gracias por alentarme día a día. Dr Francisco Solano Tajonar, gracias por su apoyo, por sus consejos y por sus enseñanzas.
- A mis sinodales, Dr. Hugo Adán Cruz Suárez, Dr. Víctor Hugo Vázquez Guevara, Dr. Fernando Velasco Luna, Dr. Rei Israel Ortega Gutiérrez y Dr. Bulmaro Juárez Hernández quienes siempre me han brindado su apoyo, consejos y confianza. Gracias por haber dado un seguimiento detallado a este trabajo y siempre con recomendaciones para la mejora de esta tesis.

- Al cuerpo académico de probabilidad y estadística, que me permitió hacer uso del laboratorio de probabilidad y estadística durante mi estancia en este doctorado.
- A Dios, por guiarme siempre por el buen camino de la vida y por darme una familia tan maravillosa, que sin todo esto no hubiese sido posible la culminación de esta etapa de mi vida.
- A Anabel quien con su incondicional apoyo siempre me motivó aun en los momento más difíciles, gracias por tu amor y cariño.
- A mis padres, quienes siempre me han brindado su apoyo incondicional, compartiendo sus sabios consejos y su entusiasmo, que en muchas ocasiones iluminaron mi camino.
- A mis hermanos, a cada uno de ellos Verónica, Raymundo, Beatriz, Jesús y Manuel. Quienes con palabras de aliento me animan a seguir siempre adelante.
- A mis compañeros y amigos que han permanecido a mi lado a lo largo de este doctorado, Brenda, Selene, Yoanna, Lizbeth y Oswaldo.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado una beca para realizar mis estudios de doctorado.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Presentación del tema de investigación y estado del arte	3
2. Preliminares	7
2.1. No-inferioridad para dos muestras binomiales independientes	7
2.2. Pruebas intersección unión (PIU)	16
2.3. No-inferioridad para tres muestras binomiales	18
2.3.1. Hipótesis H_0^A vs H_1^A y H_0^C vs H_1^C	19
2.3.2. Hipótesis H_0^B vs H_1^B	23
3. Construcción de pruebas de no-inferioridad y superioridad para dos proporciones independientes con regiones críticas convexas	25
3.1. Introducción	26
3.2. Marco teórico	27

3.3. Determinación de propiedades para redefiniciones con regiones críticas convexas	29
3.3.1. Análisis de una primera redefinición	31
3.3.2. Análisis de una segunda redefinición	33
3.3.3. Determinación de propiedades convenientes	35
3.4. B-convexificación de estadísticas	36
3.5. Ejemplo de aplicación	40
4. Conjuntos convexos de Barnard para una comparación triple	47
4.1. Introducción	48
4.2. Marco teórico	50
4.3. Conjuntos convexos de Barnard tridimensionales	54
4.4. Ejemplo	59

Índice de figuras

2.1. R_λ para razón de proporciones.	14
2.2. Espacio muestral lícito para razón de proporciones.	14
2.3. R_λ para razón de momios.	15
2.4. Espacio muestral lícito para razón de momios.	15
3.1. Conjunto que no es CCB.	30
3.2. Cápsula convexa del conjunto A.	30
3.3. $[(3, 2)]$ Círculos en azul y círculo en rojo, $](3, 2)[$: círculos en gris y círculo en rojo.	30
3.4. Valores de la estadística T y T_{new} , respectivamente.	33
3.5. R_T : puntos en azul y $R_{[T]}$: puntos en azul unión punto en rojo.	41
3.6. Función potencia para la prueba de Blackwelder con $n_1 = 43, n_2 =$ $10, \alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$	44

3.7. Función potencia de la prueba de Blackwelder en azul y función potencia de la prueba redefinida de Blackwelder en rojo para $p_2 = p_1 + d_0$	45
4.1. CCB-3D.	55
4.2. Región crítica de T para la razón de momios.	62
4.3. Espacio Θ_0 y punto $p = (p_1, p_2, p_3) \in B_6 \cup B_7$ (punto rojo) que maximiza la función potencia sobre Θ_0	62

Índice de cuadros

3.1. Valores de una estadística T	31
3.2. Valores de la estadística redefinida $T_{\text{máx}}$	31
3.3. Valores de la estadística T y $T_{\text{máx}}$, respectivamente.	32
3.4. Regiones críticas para las estadísticas T y $T_{\text{máx}}$	32
3.5. Valores de la estadística T_{new}	33
3.6. Regiones críticas para las estadísticas T y T_{new}	34
3.7. Valores de una estadística T y una estadística $[T]$	39
3.8. Regiones críticas para las estadísticas T y $[T]$	40
3.9. Valores de T , para $n_1 = 43, n_2 = 10, \alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$	42
3.10. Valores de $[T]$, para $n_1 = 43, n_2 = 10, \alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$	43
4.1. Tamaños de prueba para diseños balanceados $n = n_1 = n_2 = n_3$, $\alpha = 0.05, r_1 = 2.25$ y $r_2 = 2.2$. *: el programa muestra la leyenda “Failed to converge to the requested accuracy or precision within 100 iterations”.	63

4.2.	Tamaños de prueba para diseños balanceados $n = n_1 = n_2 = n_3$, $\alpha = 0.05$, $r_1 = 0.9$ y $r_2 = 0.9$	64
4.3.	Tamaños de prueba para diseños balanceados $n = n_1 = n_2 = n_3$, $\alpha = 0.05$, $r_1 = 0.9$ y $r_2 = 0.95$	64

Resumen

Las pruebas de no-inferioridad (NI) para dos muestras independientes son procedimientos estadísticos desarrollados con el objetivo de verificar si existe evidencia muestral de que un tratamiento nuevo es igual, superior, o ligeramente inferior a un tratamiento estándar o control activo. Tanto en las pruebas estadísticas de no-inferioridad como en las de superioridad (S) para comparación de dos muestras, se requiere que la región crítica sea un conjunto convexo de Barnard (CCB), esto debido a dos razones principales. La primera es de tipo computacional, y consiste en que cuando se trabaja con regiones críticas que son conjuntos convexos de Barnard, se reduce el tiempo de cómputo al calcular los tamaños de la prueba y la segunda es de sentido clínico, que corresponde a la naturaleza del ensayo clínico. Sin embargo, algunas de las pruebas existentes en la literatura tienen regiones críticas que no son conjuntos convexos de Barnard, por lo cual es importante poder construir, a partir de una prueba de NI/S dada, una prueba que garantice que la región crítica sea un CCB. En este trabajo se propone un procedimiento, mediante el cual, a partir de una prueba de NI/S dada, se construye otra prueba de NI/S cuya región crítica es un CCB cumpliendo dos condiciones importantes, la primera condición consiste en que la región crítica original esté contenida en la región crítica de la nueva prueba

y la segunda condición es que para cualquier nivel de significancia nominal, la región crítica de la nueva prueba siempre es un CCB, más aún, la prueba que se obtiene es una prueba óptima, en el sentido que la nueva prueba agrega solamente los puntos necesarios a la región crítica original de tal forma que se convierta en un CCB. Para mostrar el buen funcionamiento de este procedimiento, se considera la prueba de Blackwelder (ver Almendra-Arao *et al.* (2013)) con una configuración particular de parámetros, cuya región crítica no es un CCB y se muestra que la nueva prueba que se obtiene mediante la metodología que se propone en el presente trabajo posee una región crítica convexa. Cabe mencionar que este procedimiento se puede aplicar a cualquier prueba de no inferioridad o superioridad para dos muestras binomiales independientes. Para el caso de comparación triple se establece la definición de un conjunto convexo de Barnard al cual nombramos CCB-3D, e inspirados por los resultados presentados en Almendra-Arao y Sotres-Ramos (2012), se establece un teorema para pruebas de no-inferioridad de comparación triple, el cual afirma que si la región crítica de la prueba es un CCB-3D, entonces el tamaño de la prueba es igual al máximo de la función potencia sobre la frontera del espacio nulo. Finalmente, se ilustra este teorema mediante un estudio numérico para tres muestras binomiales independientes utilizando la prueba de razón de verosimilitud considerando a la razón de proporciones y a la razón de momios como funciones margen de no-inferioridad.

Capítulo 1

Introducción

Motivación del tema

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevos medicamentos se ha incrementado por dos razones principales, una de ellas se debe a la evolución de virus que actualmente presentan mayor resistencia a los medicamentos ya existentes, otra razón se debe al descubrimiento de nuevas enfermedades detectadas. Aunado a esto, el desarrollo tecnológico ha hecho posible que la industria farmacéutica tenga un crecimiento acelerado en este tema. Dada la problemática de aparición de nuevas enfermedades, parece inevitable la creación de nuevos medicamentos, lo cual conlleva a consecuencias naturales en cuanto a la aprobación o no aprobación de tales medicamentos. Uno de los principales problemas es el diseño de ensayos clínicos; el cual tiene como objetivo establecer la metodología para la aplicación de los nuevos medicamentos en pacientes, para posteriormente realizar el estudio de efectividad del nuevo medicamento, en esta etapa del diseño del ensayo clínico es necesario la intervención de agencias

reguladoras. Algunas agencias reguladoras son: “Food and Drug Administration” (FDA), la cual regula la fabricación, comercialización, distribución y el suministro de alimentos y medicamentos tanto para humanos como veterinarios en Estados Unidos; “The Committee for Medicinal Products for Human Use” (CHMP), anteriormente conocido como “The Committee for Proprietary Medicinal Products” (CPMP) que es responsable de preparar dictámenes sobre cuestiones relativas a la aplicación de medicamentos de uso humano en la Unión Europea; y, “The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use” (ICH), el cual es un organismo que reúne a las autoridades reguladoras y farmacéuticas de la industria Europea, Japonesa y de los Estados Unidos de Norteamérica para discutir aspectos técnicos y científicos para el registro de medicamentos.

Este trabajo de investigación se centra en el marco de las pruebas de NI para dos proporciones independientes. Tanto en las pruebas estadísticas de NI como en las de S, el que la región crítica sea un conjunto convexo de Barnard, juega un papel central, debido a dos razones principales. Una es de naturaleza computacional y se basa en el hecho de que el cálculo de los tamaños de prueba es un problema computacionalmente intensivo, debido a la presencia de un parámetro perturbador; pero dicho cálculo se reduce considerablemente cuando la región crítica es un conjunto convexo de Barnard. La segunda razón es que las regiones críticas deben ser conjuntos convexos de Barnard pues en caso contrario las correspondientes pruebas estadísticas carecen de sentido en el área de ensayos clínicos que es el área donde habitualmente son utilizadas. Por las razones expuestas es deseable que las regiones críticas de pruebas de NI/S sean conjuntos convexos de Barnard, sin embargo, algunas de las pruebas existentes en la literatura no cumplen esta condición, debido a ello, es importante poder construir, a partir de una prueba de NI/S dada, una prueba que garantice que

la región crítica sea un conjunto convexo de Barnard.

1.1. Presentación del tema de investigación y estado del arte

Las pruebas de no inferioridad son comúnmente utilizadas en el contexto de ensayos clínicos, debido al papel tan importante que desempeñan por ejemplo para la aprobación de nuevos medicamentos, se requiere que cumplan con las recomendaciones que las principales agencias reguladoras internacionales establecen (FDA, CPMP y ICH) con el objetivo de construir pruebas de hipótesis que proporcionen resultados inferencialmente válidos, así como también para el buen uso de dichas pruebas estadísticas, por ejemplo dichas recomendaciones son ampliamente discutidas en FDA (2001), CPMP (2004a), CPMP (2004b), CPMP (2005), FDA (2010), ICH (2010).

Por otra parte, diversos investigadores han atendido las recomendaciones que establecen las agencias reguladoras, y han realizado diversas aportaciones al tema de pruebas de no inferioridad, a continuación se describen las más relevantes.

En Martín Andrés y Herranz Tejedor (2004b) se menciona la importancia de que la región crítica de una prueba estadística sea convexa en el sentido de la definición establecida por Barnard, haciendo énfasis en que para cualquier región crítica de una prueba de no-inferioridad, se debe verificar que se cumpla la propiedad de convexidad o de lo contrario se debe imponer dicha condición como sucede en el caso de las pruebas exactas. Por otra parte Röhmel y Mansmann (1999) apoyan el hecho de que las regiones críticas sean conjuntos

convexos de Barnard, los autores establecen un teorema que les permite calcular los niveles de significancia para pruebas de no inferioridad de forma eficiente, dicho teorema está fundamentado en que si la región crítica de una prueba de no-inferioridad es un conjunto convexo de Barnard, entonces el máximo de la función potencia asociada a la prueba estadística se localiza sobre la frontera del espacio paramétrico nulo, lo cual permite reducir el tiempo de cómputo para llevar a cabo los cálculos de los tamaños de la prueba.

Debido al rol que desempeñan las regiones críticas que son conjuntos convexos de Barnard desde el punto de vista clínico como del estadístico, en Almendra-Arao (2011) se realiza un estudio detallado sobre los conjuntos que cumplen con la condición de convexidad de Barnard, a los cuales nombra conjuntos convexos de Barnard. En dicho trabajo se muestran propiedades importantes de los conjuntos de Barnard como por ejemplo que los conjuntos convexos de Barnard forman una geometría convexa y que cada conjunto convexo de Barnard posee una base única, es decir, si se considera a $\mathcal{C}(\chi)$ como la colección de todos los subconjuntos del espacio muestral χ que son conjuntos convexos de Barnard, entonces un conjunto $B \subset \chi$ es una base de un conjunto $C \in \mathcal{C}(\chi)$ si B genera a C y B es el conjunto más pequeño desde la perspectiva de inclusión que genera a C . Además, introduce el concepto de cápsula convexa de Barnard, y conjuntamente con estos resultados desarrolla un algoritmo para construir la cápsula convexa de Barnard de cualquier región crítica, el cual aplica a la prueba estadística de Blackwelder establecida en Blackwelder (1982) (cuya región crítica no es un conjunto convexo de Barnard) para poder aplicar el teorema de Röhmel y Mansmann.

Almendra-Arao y Sotres-Ramos (2012) generalizan el teorema de Röhmel y Mansmann tanto para pruebas exactas como pruebas asintóticas, además mues-

tran diversas configuraciones de parámetros para las cuales la región crítica de la prueba de Blackwelder no es un conjunto convexo de Barnard.

Atendiendo a las recomendaciones de las agencias reguladores que abordan la elección del margen de no inferioridad, en Almendra-Arao *et al.* (2016a) se analizan las sugerencias establecidas por dichos organismos para la elección del margen de no-inferioridad para ensayos anti-infecciosos, así como también se examinan algunas funciones margen de no inferioridad establecidas en la literatura para estudiar su comportamiento con el fin de establecer propiedades teóricas de carácter general de las funciones margen que deberán cumplir para su aplicación y buen uso cuando se desea contrastar medicamentos antibacteriales. Posteriormente considerando las propiedades que una función margen de no inferioridad debe poseer, en Almendra-Arao *et al.* (2017) se propone una familia paramétrica de funciones de no-inferioridad para pruebas de no inferioridad en el contexto de ensayos clínicos anti-infecciosos, la importancia de esta nueva familia de funciones se debe a que dicha familia reúne todas las recomendaciones establecidas por la FDA y CPMP y más aún estas funciones poseen propiedades matemáticas que permiten una mejor aplicación, por ejemplo que se pueda implementar el método de Newton para realizar los cálculos de los tamaños de prueba.

En trabajos anteriores se consideraba al margen de no inferioridad como una cantidad fija que se establecía a priori, y puesto que el margen de no inferioridad depende de la tasa de éxitos en el grupo control, en Zhang (2006) se argumenta porqué no es adecuado considerar al margen de no inferioridad como una cantidad fija, además, proporciona un tipo de prueba basado en el método delta utilizando una función de margen suave, que incluye a la prueba de Wald, y a la prueba Score entre muchas otras.

Existen situaciones clínicas en las que se requiere y es posible realizar una triple comparación que involucra un placebo, un tratamiento de control cuya eficacia es conocida y un tratamiento nuevo con el principal objetivo de comparar la eficacia con respecto al placebo y al tratamiento de control, desde el punto de vista de ensayos clínicos una forma de realizar esta triple comparación es mediante la triple comparación de no inferioridad, en el cual se incluye el tratamiento nuevo, un tratamiento de control y un placebo, tal como lo sugieren las agencias reguladoras como the ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) and EMEA/CPMP (European Medicines Agency/Committee for Proprietary Medical Products).

Capítulo 2

Preliminares

2.1. No-inferioridad para dos muestras binomiales independientes

Sean X_1, X_2 dos variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas $X_i \sim \text{Bin}(n_i, p_i)$ para $i = 1, 2$, entonces la función de verosimilitud conjunta para X_1, X_2 es

$$L(p_1, p_2, x_1, x_2) = \binom{n_1}{x_1} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2} (1 - p_2)^{n_2 - x_2}.$$

donde $x_1 \in \{0, 1, \dots, n_1\}$, $x_2 \in \{0, 1, \dots, n_2\}$ y $p_1, p_2 \in [0, 1]$.

Un contraste de hipótesis para no-inferioridad es como sigue

$$H_0 : p_2 \leq g(p_1) \quad \text{vs} \quad H_1 : p_2 > g(p_1), \quad (2.1)$$

donde I es un intervalo cerrado y $g : I \subseteq [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ es una función no decre-

ciente tal que $g(p_1) \leq p_1$. Destacan las siguientes elecciones de g ; la diferencia de proporciones denotada por $g_{DI}(p_1) := p_1 - \delta_0$, la razón de proporciones $g_{RR}(p_1) := p_1 r_0$ y la razón de momios $g_{OR}(p_1) := \frac{p_1}{r_0 + p_1(1 - r_0)}$ y denotamos por $\Theta_0 = \{(p_1, p_2) : p_2 \leq g(p_1)\}$ al espacio nulo correspondiente a la hipótesis H_0 .

La prueba de razón de verosimilitud para contrastar la hipótesis 2.1 se define como

$$\lambda(X) := \frac{\sup_{(p_1, p_2) \in \Theta_0} L(X, p_1, p_2)}{\sup_{(p_1, p_2) \in \Theta} L(X, p_1, p_2)} = \frac{L(X, \tilde{p}_2)}{L(X, \hat{p}_2)}, \quad (2.2)$$

donde $\hat{p}_2 = X_2/n_2$, $\hat{p}_1 = X_1/n_1$ son los estimadores de máxima verosimilitud y $\tilde{p}_1, \tilde{p}_2 = g(\tilde{p}_1)$ son los estimadores de máxima verosimilitud restringidos a Θ_0 .

El siguiente teorema provee condiciones bajo las cuales el estimador de máxima verosimilitud (EMV) se localiza en la frontera de Θ_0 .

Teorema 2.1.1. *Sea $\theta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^k$ y $\Theta_0 \subset \Theta$, donde Θ_0 y Θ son cerrados. Sea (X_1, X_2, \dots, X_n) un vector de variables aleatorias independientes con densidad f_i , respectivamente para $i = 1, 2, \dots, n$ tal que para cada realización x_1, x_2, \dots, x_n se cumple que*

$$\lim_{\|\theta\| \rightarrow \infty} f(x_i, \theta) = 0.$$

Suponga que la función de verosimilitud $L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i, \theta)$ es diferenciable en θ y el gradiente de $L(\Theta)$, ($\text{grad}L(\theta) \neq 0$) para todo θ en el interior de Θ_0 ($\text{Int}(\Theta_0)$), entonces el estimador de máxima verosimilitud existe y tenemos para algún EMV

$$\{\tilde{\theta} | \tilde{\theta} := \text{argmax}_{\theta \in \Theta_0} L(\theta)\} \subset \partial\Theta_0 \quad (2.3)$$

donde $\partial\Theta_0$ denota la frontera de Θ_0 .

2.1. NO-INFERIORIDAD PARA DOS MUESTRAS BINOMIALES
INDEPENDIENTES

Demostración. Ver Skipka (2003) □

Si se consideran dos variables X_1, X_2 independientes con $X_i \sim Bin(n_i, p_i)$ para $i = 1, 2$, y se considera la hipótesis (2.1), entonces para una función margen de no inferioridad g , se tiene que $\Theta_0 = \{(p_1, p_2) \in [0, 1] \times [0, 1] = [0, 1]^2 : p_2 \leq g(p_1)\}$ es un subconjunto cerrado de \mathbb{R}^2 y $f_i(x_i, p_i)$ para $i = 1, 2$ cumplen las condiciones del Teorema 2.1.1. Por lo tanto los estimadores de máxima verosimilitud para p_1 y p_2 se encuentran en la frontera de Θ_0 , es decir, se encuentran en el conjunto $\partial\Theta_0 = \{(p_1, p_2) : p_2 = g(p_1)\}$.

Para determinar los estimadores de máxima verosimilitud para p_1 y $p_2 = g(p_1)$ restringidos a Θ_0 , se considera lo siguiente. Sea

$$L(p_1, p_2, x_1, x_2) = \binom{n_1}{x_1} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} g(p_1)^{x_2} (1 - g(p_1))^{n_2 - x_2},$$

entonces

$$\begin{aligned} \log L(p_1, p_2, x_1, x_2) &= \log \binom{n_1}{x_1} + x_1 \log p_1 + (n_1 - x_1) \log(1 - p_1) \\ &\quad + \log \binom{n_2}{x_2} + x_2 \log g(p_1) + (n_2 - x_2) \log(1 - g(p_1)), \end{aligned}$$

así

$$\begin{aligned} \frac{\partial \log L(p_1, p_2, x_1, x_2)}{\partial p_1} &= \frac{x_1}{p_1} - \frac{(n_1 - x_1)}{1 - p_1} + \frac{x_2 g'(p_1)}{g(p_1)} - \frac{(n_2 - x_2) g'(p_1)}{1 - g(p_1)} \\ &= \frac{x_1 - n_1 p_1}{p_1(1 - p_1)} + g'(p_1) \left[\frac{x_2 - n_2 g(p_1)}{g(p_1)(1 - g(p_1))} \right]. \end{aligned}$$

Por lo tanto, el *EMV* restringido \tilde{p}_1 para p_1 es una raíz de la ecuación

$$\frac{\partial \log L(p_1, p_2, x_1, x_2)}{\partial p_1} = 0,$$

tal que $L(\tilde{p}_1)$ se maximice.

Estimadores de máxima verosimilitud para la razón de proporciones $g(p_1) = r_0 p_1$ con $0 < r_0 < 1$.

El estimador \tilde{p}_1 corresponde a la solución de la ecuación cuadrática

$$\frac{x_1 - n_1 p_1}{p_1(1 - p_1)} + \frac{x_2 - n_2 r_0 p_1}{p_1(1 - r_0 p_1)} = 0.$$

La cual tiene las siguientes soluciones

$$p_1 = \frac{n_1 + x_2 + r(n_2 + x_1) - \sqrt{(n_1 + x_2 + r(n_2 + x_1))^2 - 4r(n_1 + n_2)(x_1 + x_2)}}{2r(n_1 + n_2)},$$

$$p_1 = \frac{n_1 + x_2 + r(n_2 + x_1) + \sqrt{(n_1 + x_2 + r(n_2 + x_1))^2 - 4r(n_1 + n_2)(x_1 + x_2)}}{2r(n_1 + n_2)},$$

de las cuales el valor que maximiza a $L(\tilde{p}_1)$ corresponde a

$$\tilde{p}_1 := \frac{n_1 + x_2 + r(n_2 + x_1) - \sqrt{(n_1 + x_2 + r(n_2 + x_1))^2 - 4r(n_1 + n_2)(x_1 + x_2)}}{2r(n_1 + n_2)}$$

y $\tilde{p}_2 := \tilde{p}_1 r_0$.

Estimadores de máxima verosimilitud para la razón de momios

$$g(p_1) = \frac{p_1}{r_0 + p_1(1 - r_0)}, \text{ con } r_0 > 1.$$

El estimador \tilde{p}_1 corresponde a la solución de la ecuación cuadrática

$$\frac{x_1 - n_1 p_1}{p_1(1 - p_1)} + g'(p_1) \left[\frac{x_2 - n_2 g(p_1)}{g(p_1)(1 - g(p_1))} \right] = 0.$$

2.1. NO-INFERIORIDAD PARA DOS MUESTRAS BINOMIALES
INDEPENDIENTES

la cual tiene las siguientes soluciones

$$p_1 = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a},$$

$$p_1 = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a},$$

donde $a = n_1(r - 1)$, $b = x_1 + x_2 - n_2 - r(n_1 + x_1 + x_2)$, $c = r(x_1 + x_2)$. De las cuales el valor que maximiza a $L(\tilde{p}_1)$ corresponde a

$$\tilde{p}_1 := \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a},$$

$$\text{y } \tilde{p}_2 := \frac{\tilde{p}_1}{r_0 + \tilde{p}_1(1 - r_0)}.$$

Skipka (2003) demostró que para funciones $g(p_1)$ continuas y dos veces diferenciables, bajo ciertas condiciones la transformación $-2 \log \lambda(X)$ sigue una distribución *ji - cuadrada*,

$$-2 \log \lambda(X) \sim \frac{1}{2} + \frac{1}{2} F_{\chi_1^2},$$

donde $F_{\chi_1^2}$ denota la función de distribución acumulada de una variable aleatoria *Ji - cuadrada* con un grado de libertad.

Así,

$$\begin{aligned} \alpha &= P[\lambda(X) \leq c] \\ &= P[-2 \log \lambda(X) \geq -2 \log c] \\ &= 1 - P[-2 \log \lambda(X) \leq -2 \log c] \\ &= 1 - \frac{1}{2} - \frac{1}{2} P[\chi^2 \leq -2 \log c] \\ &= \frac{1}{2} - \frac{1}{2} P[\chi^2 \leq -2 \log c]. \end{aligned}$$

Entonces,

$$\begin{aligned}
 -\frac{1}{2}P[\chi^2 \leq -2\log c] &= \alpha - \frac{1}{2} \\
 \Rightarrow P[\chi^2 \leq -2\log c] &= 1 - 2\alpha
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \Rightarrow F_{\chi_1^2}(-2\log c) &= 1 - 2\alpha \\
 \Rightarrow -2\log c &= F_{\chi_1^2}^{-1}(1 - 2\alpha).
 \end{aligned}$$

Es decir, $-2\log c$ es el $1 - 2\alpha$ cuantil de la distribución *Ji - cuadrada* con un grado de libertad, el cual denotaremos por $\chi_{1-2\alpha}$. Entonces para $\alpha \in \mathbb{R}$ la región crítica de la prueba de razón de verosimilitud a un nivel α es

$$R_\lambda(\alpha) = \{x \in \chi : \lambda(x) \leq \alpha\} = \{x \in \chi : -2\log \lambda(x) \geq \chi_{1-2\alpha}\}.$$

La función potencia para la prueba de razón de verosimilitud es

$$\beta(p_1, p_2) = \sum_{(x,y) \in R_\lambda(\alpha)} L(x, y|p_1, p_2).$$

Si se considera la razón de verosimilitud para los casos razón de proporciones y razón de momios, se observa que las regiones críticas que se obtienen, constan de dos regiones ajenas de puntos que se acumulan en esquinas opuestas ver Figuras 2.1 y 2.3. La región de puntos de la esquina inferior derecha, son puntos que no se deben incluir en la región crítica debido a que estos puntos podrían llevar a estimaciones incorrectas de los parámetros p_1 y p_2 .

2.1. NO-INFERIORIDAD PARA DOS MUESTRAS BINOMIALES INDEPENDIENTES

En virtud de lo anterior, se hace indispensable introducir el concepto de *espacio muestral lícito*, establecido en Martín Andrés y Herranz Tejedor (2004a), Martín Andrés y Herranz Tejedor (2004b) de acuerdo con dichos autores se define el *espacio muestral lícito* para la hipótesis (2.1) como $\chi' = \{(x_1, x_2) \in \chi : \hat{p}_1 \leq g(\hat{p}_2)\}$ donde $\hat{p}_1 = x_1/n_1, \hat{p}_2 = x_2/n_2$.

En las Figuras 2.2 y 2.4 se muestra el espacio muestral lícito correspondiente a la razón de proporciones y a la razón de momios respectivamente.

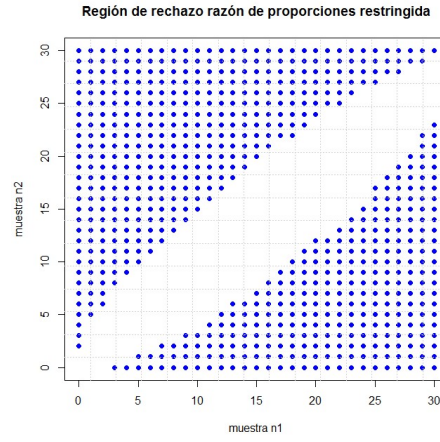


Figura 2.1: R_λ para razón de proporciones.

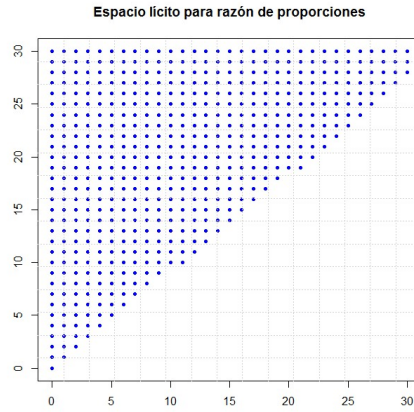


Figura 2.2: Espacio muestral lícito para razón de proporciones.

2.1. NO-INFERIORIDAD PARA DOS MUESTRAS BINOMIALES
INDEPENDIENTES

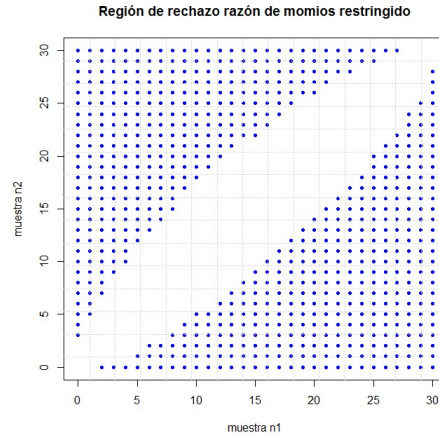


Figura 2.3: R_λ para razón de momios.

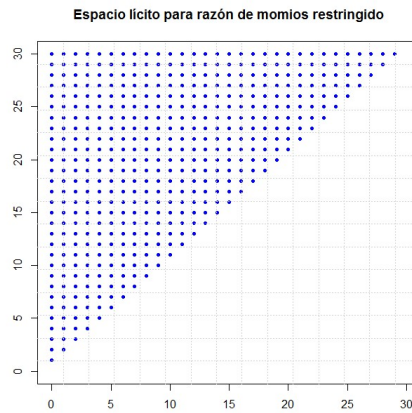


Figura 2.4: Espacio muestral lícito para razón de momios.

Puesto que el objetivo es utilizar la prueba de razón de verosimilitud y además se quiere evitar estimaciones incorrectas; de aquí en adelante cuando se mencione la región crítica de la prueba de razón de verosimilitud, se entenderá que se refiere a la región crítica intersectada con su correspondiente espacio lícito salvo que se indique lo contrario.

Así, la región que se trabajará tiene la forma

$$R_\lambda^L = \{(x, y) \in \chi : \lambda(x, y) \geq \chi_{1-2\alpha}\} \cap \chi'.$$

2.2. Pruebas intersección unión (PIU)

En esta sección se establecen dos teoremas que demostró Berger (1997), tales teoremas proporcionan condiciones para las cuales las pruebas de intersección unión son de tamaño α o de nivel α .

Cuando se considera el contraste de hipótesis H_0 vs H_1 , en el cual la hipótesis nula corresponde a la unión de k conjuntos, es decir, $\Theta_0 = \cup_{i=1}^k \Theta_i$. Entonces dicho contraste de hipótesis se puede escribir como sigue.

$$H_0 : \theta \in \bigcup_{i=1}^k \Theta_i \quad vs \quad H_1 : \theta \in \bigcap_{i=1}^k \Theta_i^c. \quad (2.4)$$

Sea R_i , $i = 1, 2, \dots, k$ que denota una región crítica para una prueba $H_{0i} : \theta \in \Theta_i$ vs $H_{1i} : \theta \in \Theta_i^c$ entonces la prueba PUI para (2.4) es la prueba con región crítica $R = \bigcap_{i=1}^k R_i$, es decir, se rechaza la hipótesis H_0 si y sólo si se rechaza cada una de las hipótesis H_{0i} .

Teorema 2.2.1. *Si Υ_i es una prueba de nivel α de H_{0i} para $i = 1, 2, \dots, k$ con región crítica R_i , entonces la prueba intersección unión con región crítica $R = \bigcap_{i=1}^k R_i$ es una prueba de nivel α de H_0 en (2.4).*

2.2. PRUEBAS INTERSECCIÓN UNIÓN (PIU)

Demostración. Sea $\theta \in \Theta_0$ fijo, entonces $\theta \in \Theta_i$ para algún $i = 1, 2, \dots, k$.

$$\begin{aligned}
 P_\theta[\text{Rechazar } H_0] &= P_\theta[\Upsilon(x) \leq c] \\
 &= P_\theta[\Upsilon_1(x) \leq c_1, \Upsilon_2(x) \leq c_2, \dots, \Upsilon_k(x) \leq c_k] \\
 &\leq \sup\{P_\theta[\Upsilon_1(x) \leq c_1], P_\theta[\Upsilon_2(x) \leq c_2], \dots, P_\theta[\Upsilon_k(x) \leq c_k]\} \\
 &= P_\theta[\Upsilon_j(x) \leq c_j] \quad \text{Para algún } j = 1, 2, \dots, k.
 \end{aligned}$$

Aplicando el supremo en ambos lados de la igualdad anterior tenemos lo siguiente

$$\sup P_\theta[\Upsilon(x) \leq c] \leq \alpha. \quad (2.5)$$

□

El Teorema 2.2.1 asegura que para el caso de pruebas intersección unión no hay necesidad de aplicar un ajuste como el de Bonferroni para el desarrollo de pruebas de comparación múltiple que no sean de intersección unión.

Teorema 2.2.2. *Para $i = 1, 2, \dots, k$ suponga que R_i es una región crítica de una prueba estadística Υ_i para probar H_{0i} vs H_{1i} para cada $j = 1, 2, \dots, k$ y si $j \neq i$ y R_j es una región crítica de una prueba estadística Υ_j para probar H_{0j} vs H_{1j} . Suponga que existe una sucesión de puntos paramétricos θ_l , $l = 1, 2, \dots$, en Θ_i tal que*

$$\lim_{l \rightarrow \infty} P_{\theta_l}(X \in R_i) = \alpha,$$

y para cada $j = 1, \dots, k$, $j \neq i$,

$$\lim_{l \rightarrow \infty} P_{\theta_l}(X \in R_j) = 1.$$

Entonces la prueba IU con región crítica $R = \bigcap_{i=1}^k R_i$ es una prueba de tamaño

α de H_0 vs H_1 .

Demostración. Sea $\theta_l \in \Theta_0$ fijo, entonces $\theta_l \in \Theta_i$ para algún $i = 1, 2, \dots, k$.

$$\begin{aligned} P_{\theta_l}[X \in R] &= P_{\theta_l}[X \in \bigcap_{i=1}^k R_i] \\ &= P_{\theta_l}[\{X \in R_1\}, \{X \in R_2\}, \dots, \{X \in R_k\}] \\ &= \prod_{i=1}^k P_{\theta_l}[X \in R_i], \end{aligned}$$

calculando el límite en ambos lados se tiene lo siguiente.

$$\begin{aligned} \lim_{l \rightarrow \infty} P_{\theta_l}[X \in R] &= \lim_{l \rightarrow \infty} \prod_{i=1}^k P_{\theta_l}[X \in R_i] \\ &= \prod_{i=1}^k \lim_{l \rightarrow \infty} P_{\theta_l}[X \in R_i] \\ &= \alpha. \end{aligned}$$

□

2.3. No-inferioridad para tres muestras binomiales

En el área de ensayos clínicos cuando el objetivo es probar no inferioridad en una comparación triple, se consideran tres muestras en las cuales se aplican distintos tratamientos o medicamentos. Existen algunas situaciones de interés clínico en las que se involucran uno o dos tratamientos nuevos, uno o dos tratamientos estándar y un placebo. Dichas situaciones se pueden plantear

2.3. NO-INFERIORIDAD PARA TRES MUESTRAS BINOMIALES

mediante los siguientes juegos de hipótesis

$$\begin{aligned} H_0^A : p_3 \leq g_1(p_1) \quad o \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^A : p_3 > g_1(p_1) \quad y \quad p_3 > g_2(p_2), \\ H_0^B : p_3 \leq g_1(p_1) \quad y \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^B : p_3 > g_1(p_1) \quad o \quad p_3 > g_2(p_2), \\ H_0^C : p_3 \leq g_1(p_2) \quad o \quad p_3 \geq g_2(p_1) \quad vs \quad H_1^C : p_3 > g_1(p_2) \quad y \quad p_3 < g_2(p_1), \end{aligned}$$

en donde p_i representan las verdaderas probabilidades de respuesta del tratamiento aplicado a la muestra i , con $i = 1, 2, 3$; g_1 y g_2 corresponden a funciones margen de no-inferioridad para una doble comparación (dos muestras).

2.3.1. Hipótesis H_0^A vs H_1^A y H_0^C vs H_1^C

Considere el siguiente juego de hipótesis

$$a) H_0^A : p_3 \leq g_1(p_1) \quad o \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^A : p_3 > g_1(p_1) \quad y \quad p_3 > g_2(p_2).$$

Este contraste de hipótesis corresponde a un contraste de pruebas de intersección unión, puesto que la hipótesis nula H_0^A se escribe como una unión de sub hipótesis $H_0^A = \Theta_1 \cup \Theta_2$, donde $\Theta_1 = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 \leq g_1(p_1)\}$ y $\Theta_2 = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 \leq g_2(p_2)\}$. Así pues las frontera de Θ_1 y Θ_2 están dadas por

$$\begin{aligned} \partial\Theta_1 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_1(p_1)\}, \\ \partial\Theta_2 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_2(p_2)\}. \end{aligned}$$

Consideremos λ_1 y λ_2 dos pruebas estadísticas correspondientes a las sub-hipótesis que conforman la hipótesis H_0^A , donde λ_1 es la prueba de razón de

verosimilitud para probar no-inferioridad entre la muestra 3 y la muestra 1 y λ_2 es la prueba de razón de verosimilitud para probar no-inferioridad entre la muestra 3 y la muestra 2. Sea R_i la región crítica de la prueba λ_i , $i = 1, 2$. Sea λ la prueba de razón de verosimilitud para el contraste de hipótesis H_0^A vs H_1^A , entonces la región crítica de la prueba λ es $R_\lambda = R_1 \cap R_2$.

Considerando lo anterior, sean X_1, X_2, X_3 variables aleatorias binomiales, $X_i \sim Bin(n_i, p_i)$ para $i = 1, 2, 3$, puesto que el espacio paramétrico nulo para H_0^A es $\Theta_0^A = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 \leq g_1(p_1) \text{ o } p_3 \leq g_2(p_2)\}$ y forma un conjunto cerrado en \mathbf{R}^3 , por el Teorema 2.1.1 se tiene que los estimadores de máxima verosimilitud restringidos a Θ_0 se localizan en la frontera de Θ_0 ($\partial\Theta_0$).

Por lo tanto, se tiene lo siguiente

$$\max_{p \in \Theta_0^A} L(p) = \max_{p \in \partial\Theta_0^A} L(p) \leq \max_{p \in \partial\Theta_1 \cup \partial\Theta_2} L(p) \leq \max_{p \in \Theta_0^A} L(p),$$

por lo cual

$$\begin{aligned} \max_{p \in \partial\Theta_0^A} L(p) &= \max_{p \in \partial\Theta_1 \cup \partial\Theta_2} L(p) = \max\{\max_{p \in \partial\Theta_1} L(p), \max_{p \in \partial\Theta_2} L(p)\}, \\ \hat{p}^* &= \max\{\hat{p}_{\partial\Theta_1}^*, \hat{p}_{\partial\Theta_2}^*\}, \end{aligned}$$

donde $\hat{p}_{\partial\Theta_1}^*$ y $\hat{p}_{\partial\Theta_2}^*$, son los estimadores restringidos a la frontera de los subespacios Θ_1 y Θ_2 respectivamente, los cuales se describen a continuación

$$\begin{aligned} \hat{p}_{\partial\Theta_1}^* &= (\hat{p}_{n_1, n_3, x_1, x_3, g_1}^*, \hat{p}_2^*, g_1(\hat{p}_{n_1, n_3, x_1, x_3, g_1}^*)), \\ \hat{p}_{\partial\Theta_2}^* &= (\hat{p}_1^*, \hat{p}_{n_2, n_3, x_2, x_3, g_2}^*, g_2(\hat{p}_{n_2, n_3, x_2, x_3, g_2}^*)). \end{aligned}$$

Considerando lo anterior descrito que fue demostrado por Skipka (2003), se observa que el parámetro p_2 no está restringido en Θ_1 y que p_1 no está restringido

2.3. NO-INFERIORIDAD PARA TRES MUESTRAS BINOMIALES

en Θ_2 . Entonces al considerar la prueba de razón de verosimilitud se tienen dos casos que se presentan a continuación.

Caso 1. Si $\hat{p}^* = \hat{p}_{\partial\Theta_1}^*$, entonces se tiene lo siguiente.

$$\begin{aligned}\lambda(X) &= \frac{L(\hat{p}^*)}{L(\hat{p})} \\ &= \frac{\binom{n_1}{x_1} (\hat{p}_1^*)^{x_1} (1 - \hat{p}_1^*)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} \hat{p}_2^{x_2} (1 - \hat{p}_2)^{n_2 - x_2} \binom{n_3}{x_3} (g_1(\hat{p}_1^*))^{x_3} (1 - g_1(\hat{p}_1^*))^{n_3 - x_3}}{\binom{n_1}{x_1} \hat{p}_1^{x_1} (1 - \hat{p}_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} \hat{p}_2^{x_2} (1 - \hat{p}_2)^{n_2 - x_2} \binom{n_3}{x_3} \hat{p}_3^{x_3} (1 - \hat{p}_3)^{n_3 - x_3}} \\ &= \frac{(\hat{p}_1^*)^{x_1} (1 - \hat{p}_1^*)^{n_1 - x_1} (g_1(\hat{p}_1^*))^{x_3} (1 - g_1(\hat{p}_1^*))^{n_3 - x_3}}{\hat{p}_1^{x_1} (1 - \hat{p}_1)^{n_1 - x_1} \hat{p}_3^{x_3} (1 - \hat{p}_3)^{n_3 - x_3}} = \lambda_1(x),\end{aligned}$$

en donde $\lambda_1(x)$ corresponde a la prueba de razón de verosimilitud para una comparación doble entre el grupo 1 y el grupo 3.

Caso 2. Si $\hat{p}^* = \hat{p}_{\partial\Theta_2}^*$, entonces se tiene lo siguiente.

$$\begin{aligned}\lambda(X) &= \frac{L(\hat{p}^*)}{L(\hat{p})} \\ &= \frac{\binom{n_1}{x_1} \hat{p}_1^{x_1} (1 - \hat{p}_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} (\hat{p}_2^*)^{x_2} (1 - \hat{p}_2^*)^{n_2 - x_2} \binom{n_3}{x_3} (g_2(\hat{p}_2^*))^{x_3} (1 - g_2(\hat{p}_2^*))^{n_3 - x_3}}{\binom{n_1}{x_1} \hat{p}_1^{x_1} (1 - \hat{p}_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} \hat{p}_2^{x_2} (1 - \hat{p}_2)^{n_2 - x_2} \binom{n_3}{x_3} \hat{p}_3^{x_3} (1 - \hat{p}_3)^{n_3 - x_3}} \\ &= \frac{(\hat{p}_2^*)^{x_2} (1 - \hat{p}_2^*)^{n_2 - x_2} (g_2(\hat{p}_2^*))^{x_3} (1 - g_2(\hat{p}_2^*))^{n_3 - x_3}}{\hat{p}_2^{x_2} (1 - \hat{p}_2)^{n_2 - x_2} \hat{p}_3^{x_3} (1 - \hat{p}_3)^{n_3 - x_3}} = \lambda_2(x),\end{aligned}$$

en donde $\lambda_2(x)$ corresponde a la prueba de razón de verosimilitud para una comparación doble entre el grupo 2 y el grupo 3.

Utilizando los resultados anteriores se tiene que la siguiente proposición

Proposición 2.3.1. *Sea $\lambda(X)$ La prueba de razón de verosimilitud para 3 muestras*

$$-2 \log \lambda(X) = -2 \log \min\{\lambda_1(X), \lambda_2(X)\}.$$

Demostración.

$$\begin{aligned}
 -2 \log \lambda(X) &= -2 \log \left(\frac{L(\hat{p}^*)}{L(\hat{p})} \right) \\
 &= -2[\log L(\hat{p}^*) - \log L(\hat{p})] \\
 &= -2[\log \max\{L(\hat{p}_1^*), L(\hat{p}_2^*)\} - \log L(\hat{p})] \\
 &= -2 \log \min\{\lambda_1(X), \lambda_2(X)\}.
 \end{aligned}$$

Puesto que si $\max\{L(\hat{p}_1^*), L(\hat{p}_2^*)\} = L(\hat{p}_1^*)$, entonces se tiene que

$$\begin{aligned}
 L(\hat{p}_1^*) &\geq L(\hat{p}_2^*) \\
 \Rightarrow -2[\log L(\hat{p}_1^*) - \log L(\hat{p})] &\leq -2[\log L(\hat{p}_2^*) - \log L(\hat{p})] \\
 \Rightarrow -2 \log \lambda_1(X) &\leq -2 \log \lambda_2(X),
 \end{aligned}$$

de forma análoga, si $\max\{L(\hat{p}_1^*), L(\hat{p}_2^*)\} = L(\hat{p}_2^*)$, entonces se tiene que

$$-2 \log \lambda_2(X) \leq -2 \log \lambda_1(X).$$

□

La proposición anterior establece que la prueba de razón de verosimilitud para una comparación triple coincide con la prueba de razón de verosimilitud para una comparación doble entre el grupo 1 y 3 o con la prueba de comparación doble entre el grupo 2 y 3.

Entonces si se considera la prueba $\Upsilon = -2 \log \lambda(X)$, la región crítica de esta prueba es $R_\Upsilon = R_{\Upsilon_1} \cap R_{\Upsilon_2}$, en donde $\Upsilon_i = -2 \log \lambda(X)$, $i = 1, 2$.

2.3.2. Hipótesis H_0^B vs H_1^B

El contraste de hipótesis H_0^B vs H_1^B , se abordará de forma diferente a como se hizo con el caso anterior, puesto que en este caso, de la hipótesis H_0^B , no se puede ver como la unión de dos sub-hipótesis, por tal razón no se puede asociar a las pruebas de intersección unión.

En este caso se abordará mediante métodos de comparación múltiple como el método de Bonferroni, el procedimiento de “Holm” y los procedimientos “step down”.

El contraste de hipótesis es el siguiente.

$$H_0^B : p_3 \leq g_1(p_1) \quad y \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^B : p_3 > g_1(p_1) \quad o \quad p_3 > g_2(p_2).$$

Debido a que el Teorema 2.1.1 garantiza que el máximo de la función verosimilitud se localiza en la frontera del espacio paramétrico nulo de H_0^B , es necesario describir de forma explícita dicha frontera, tal como se presenta en (Skipka, 2003). La frontera de este espacio nulo es como sigue.

$$K_1 = \{p \in [0, 1]^3 : p_3 = g_1(p_1) \quad y \quad p_3 \leq g_2(p_2)\},$$

$$K_2 = \{p \in [0, 1]^3 : p_3 = g_2(p_2) \quad y \quad p_3 \leq g_1(p_1)\},$$

con esto la frontera de H_0^B está dada por la unión $K_1 \cup K_2$.

Entonces el estimador de máxima verosimilitud se denota por

$$\hat{\theta}^* = \operatorname{argmax} L(\theta).$$

Debido a que el máximo de la función verosimilitud se alcanza en la frontera del espacio Θ_0^B dada por,

$$\partial\Theta_0^B = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_1(p_1) \text{ y } p_3 = g_2(p_2)\},$$

dado un punto (p_1, p_2, p_3) si el valor de p_3 se fija y se consideran funciones g_1 y g_2 continuas e inyectivas, entonces se puede expresar a p_1 y p_2 en términos de p_3 dado por $p_1 = g_1^{-1}(p_3)$ y $p_2 = g_2^{-1}(p_3)$.

Entonces la función de verosimilitud restringida a la hipótesis nula H_0^B se puede escribir como sigue.

$$L(p_1, p_2, p_3) = L(p_3) = f(n_1, x_1, g_1^{-1}(p_3))f(n_2, x_2, g_2^{-1}(p_3))f(n_3, x_3, p_3),$$

en donde

$$\begin{aligned} f(n_1, x_1, g_1^{-1}(p_3)) &= \binom{n_1}{x_1} (g_1^{-1}(p_3))^{x_1} (1 - g_1^{-1}(p_3))^{n_1 - x_1}, \\ f(n_2, x_2, g_2^{-1}(p_3)) &= \binom{n_2}{x_2} (g_2^{-1}(p_3))^{x_2} (1 - g_2^{-1}(p_3))^{n_2 - x_2}, \\ f(n_3, x_3, p_3) &= \binom{n_3}{x_3} p_3^{x_3} (1 - p_3)^{n_3 - x_3}, \end{aligned}$$

con $x_i \in \{0, 1, 2, \dots, n_i\}$, $p_i \in [0, 1]$ para $i = 1, 2, 3$. Entonces

$$\begin{aligned} \frac{\partial \log L(p_3)}{\partial p_3} &= \frac{x_1 [g_1^{-1}(p_3)]'}{g_1^{-1}(p_3)} - \frac{(n_1 - x_1) [g_1^{-1}(p_3)]'}{1 - g_1^{-1}(p_3)} + \frac{x_2 [g_2^{-1}(p_3)]'}{g_2^{-1}(p_3)} \\ &\quad - \frac{(n_2 - x_2) [g_2^{-1}(p_3)]'}{1 - g_2^{-1}(p_3)} + \frac{x_3}{p_3} - \frac{n_3 - x_3}{1 - p_3}, \end{aligned}$$

de esta forma el estimador de máxima verosimilitud está dado por la solución de la ecuación $\frac{\partial \log L(p_3)}{\partial p_3} = 0$.

Capítulo 3

Construcción de pruebas de no-inferioridad y superioridad para dos proporciones independientes con regiones críticas convexas

3.1. Introducción

En algunas áreas científicas es común que se requiera realizar comparación entre grupos. Un tipo de comparación de grupos que resulta ser útil se basa en las llamadas pruebas de no inferioridad y también en las pruebas de superioridad, éstos son procedimientos utilizados especialmente en ensayos clínicos. Bajo el marco de NI, para que sea razonable la aceptación de un nuevo tratamiento que puede ser incluso “ligeramente peor” que un tratamiento bien conocido comúnmente llamado estándar, naturalmente, es necesario que el nuevo tratamiento ofrezca algunas ventajas sobre el tratamiento estándar; en el caso de investigación de nuevos productos farmacéuticos estas ventajas pudieran ser por ejemplo menor costo, ventajas de seguridad, menores efectos secundarios, facilidad de aplicación, etc. Tanto en las pruebas estadísticas de no-inferioridad como en las de superioridad, el que la región crítica sea un CCB, juega un papel central, debido a dos razones principales. Una es de naturaleza numérica, ya que el cálculo de los tamaños de prueba es un problema computacionalmente intensivo, debido a la presencia de un parámetro perturbador, pero dicho cálculo se reduce considerablemente cuando la región crítica es un CCB vía el teorema de Röhmel y Mansmann (1999). La segunda razón es que las regiones críticas deben ser CCB pues en caso contrario las correspondientes pruebas estadísticas carecen de sentido en el contexto de los ensayos clínicos. Por las razones expuestas es deseable que las regiones críticas de pruebas de NI/S sean CCB, sin embargo, existen en la literatura pruebas estadísticas cuya región crítica no es un CCB, debido a ello, es importante poder construir, a partir de una prueba de NI/S dada, una prueba que garantice que la región crítica sea un CCB.

Adicionalmente Almendra-Arao (2012), bajo el supuesto de que la región

crítica de una prueba de no-inferioridad es un CCB, obtiene representaciones analíticas para la primera y segunda derivada de la función potencia haciendo viable la implementación del método de Newton en el cálculo de los tamaños de prueba para pruebas de no-inferioridad, ello permite reducir el tiempo de cómputo considerablemente.

3.2. Marco teórico

Supóngase que se tienen n_1 y n_2 unidades experimentales para recibir los tratamientos estándar y nuevo, respectivamente. Sean X_1 y X_2 las respuestas positivas de los tratamientos estándar y nuevo, respectivamente. Por lo tanto, se tienen dos variables aleatorias independientes $X_i \sim Bin(n_i, p_i)$, $i = 1, 2$, donde p_1 y p_2 son las probabilidades de éxito de los tratamientos estándar y nuevo, respectivamente. Considérese el juego de hipótesis

$$H_0 : p_2 \leq g(p_1) \quad vs \quad H_a : p_2 > g(p_1), \quad (3.1)$$

donde I es un intervalo cerrado y $g : I \subseteq [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ es una función no decreciente tal que $g(p_1) \leq p_1$. Si en (3.1) se tiene que $g(p_1) = p_1$, estamos en presencia de una prueba de superioridad, sin embargo, si $g(p_1) \leq p_1$ en todo su dominio y existe un valor de p_1 en el dominio para el cual $g(p_1) < p_1$, entonces estamos en presencia de una prueba de no-inferioridad.

Considerando los supuestos mencionados anteriormente, se tiene lo siguiente. La función de masa de probabilidad de X_i está dada por

$$f(x_i) = \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i}, \quad \text{para } i = 1, 2,$$

CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS

el espacio muestral es $\chi = \{(x_1, x_2) \in \{0, 1, \dots, n_1\} \times \{0, 1, \dots, n_2\}\}$, además el espacio paramétrico se puede representar convenientemente por $\Theta = [0, 1]^2$ y la función de verosimilitud conjunta para X_1 y X_2 es

$$L(p_1, p_2, x_1, x_2) = \prod_{i=1}^2 \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i},$$

así, para una prueba estadística Υ , la función potencia está dada por

$$\beta_{\Upsilon}(p_1, p_2) = \sum_{(x_1, x_2) \in R_{\Upsilon}(c)} L(p_1, p_2, x_1, x_2),$$

donde $R_{\Upsilon}(c) = \{(x_1, x_2) \in \chi : \Upsilon(x_1, x_2) \leq c\}$ denota la región crítica de una prueba estadística Υ .

El espacio nulo correspondiente al juego de hipótesis (3.1) está determinado por $\Theta_0 = \{(p_1, p_2) \in \Theta : p_2 \leq g(p_1)\}$. Así, el tamaño de la prueba está dado por $\sup_{\theta \in \Theta_0} \beta_{\Upsilon}(p_1, p_2)$.

Es importante resaltar que una gran variedad de funciones margen para NI queda incluida en (3.1), entre las cuales destacan las funciones margen correspondientes a la diferencia de proporciones, la razón de proporciones, la razón de momios, el margen lineal de Phillips (2003) y las propuestas de Röhmel y Mansmann (1999). Almendra-Arao *et al.* (2017) proponen una familia de funciones margen para contrastar no-inferioridad en el contexto de ensayos clínicos anti-infecciosos, dicha familia de funciones cumple con las recomendaciones emitidas por las agencias reguladoras “The Food and Drug Administration” (FDA) y “The Committee for Proprietary of Medical Products” (CPMP).

La siguiente definición, establece las características que debe tener un conjunto convexo de Barnard.

Definición 3.2.1. *Un conjunto $C \subseteq \chi$ se llamará **conjunto convexo de Barnard (CCB)** si satisface las condiciones siguientes :*

1. Si $(x_1, x_2) \in C$ entonces $(x_1 - 1, x_2) \in C$, para todo $x_1 \in \{1, 2, \dots, n_1\}$,
 $x_2 \in \{0, 1, \dots, n_2\}$.
2. Si $(x_1, x_2) \in C$ entonces $(x_1, x_2 + 1) \in C$, para todo $x_1 \in \{0, 1, \dots, n_1\}$,
 $x_2 \in \{0, 1, \dots, n_2 - 1\}$.

3.3. Determinación de propiedades para redefiniciones con regiones críticas convexas

En este apartado se pretende identificar estrategias y propiedades convenientes para redefinir una estadística de tal forma que la redefinición garantice que su región crítica sea un CCB.

A continuación se revisan un par de posibles formas de redefinir una estadística.

Definición 3.3.1. *Dado un conjunto $A \subseteq \chi$, la cápsula convexa de Barnard de A , denotada por $[A]$, es definida como el conjunto más pequeño entre los conjuntos convexos de Barnard contenidos en χ y que contienen a A . Se dice que $[A]$ es generado por A .*

Si se denota al conjunto A formado por los puntos en azul que aparecen en la Figura 3.1, es claro que no es un CCB. Mientras que en la Figura 3.2, se muestra la cápsula convexa de A formada por los puntos en azul y en rojo, se observa que la cápsula convexa de A si es un CCB.

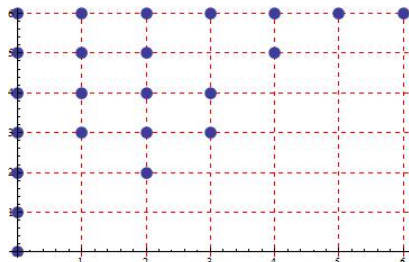


Figura 3.1: Conjunto que no es CCB.

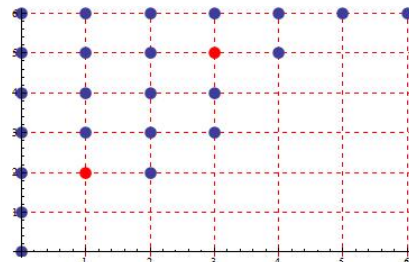


Figura 3.2: Cápsula convexa del conjunto A.

En Almendra-Arao (2011) se realiza un estudio detallado acerca de los conjuntos convexos de Barnard, cápsulas convexas de Barnard, así como algunas propiedades de importancia para el desarrollo teórico.

Observación 3.3.2. Dado $(a, b) \in \chi$, se simboliza a $\{(x_1, x_2) \in \chi : x_1 \geq a, x_2 \leq b\}$ por $](a, b)[$.

Ejemplo 3.3.3. Sea $\chi = \{0, \dots, 6\} \times \{0, \dots, 5\}$, sea $(3, 2) \in \chi$, entonces la cápsula convexa de Barnard para el punto $(3, 2)$ es el conjunto $[(3, 2)] = \{0, \dots, 3\} \times \{2, \dots, 5\}$ y $](3, 2)[= \{3, \dots, 6\} \times \{0, 1, 2\}$ (ver Figura 3.3).

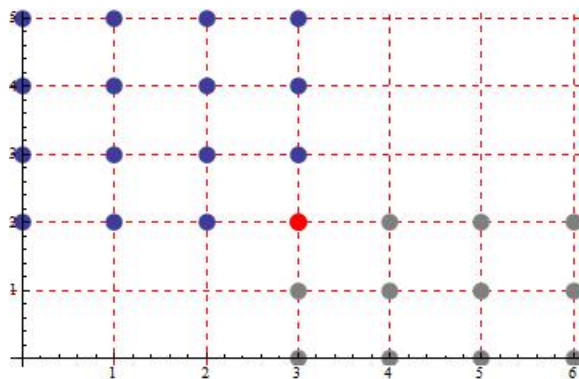


Figura 3.3: $[(3, 2)]$ Círculos en azul y círculo en rojo, $](3, 2)[$: círculos en gris y círculo en rojo.

3.3.1. Análisis de una primera redefinición

Para modificar una estadística, una estrategia que podría parecer natural con el objetivo de obtener regiones críticas que sean *CCB*, consiste en redefinir una estadística T de la siguiente forma.

$$T_{\text{máx}}(x_1, x_2) = \text{máx}\{T(x_1, x_2), T(x_1 - 1, x_2), T(x_1, x_2 + 1)\}. \quad (3.2)$$

Esta modificación $T_{\text{máx}}$ de la estadística general T puede aplicarse a cualquier estadística. A continuación se analiza un ejemplo de esta primera redefinición, se considera una estadística específica T construida ex profeso para analizar el comportamiento de las regiones críticas obtenidas. Así, por simplicidad, para este ejemplo se considera $n_1 = n_2 = 2$ y T la estadística dada por la siguiente tabla.

(x_1, x_2)	(0,2)	(0,1)	(0,0)	(1,2)	(1,1)	(1,0)	(2,2)	(2,1)	(2,0)
$T(x_1, x_2)$	2	1	4	3	2	1	1	3	2

Tabla 3.1: Valores de una estadística T .

Basada en la redefinición 3.2 se obtiene que

(x_1, x_2)	(0,2)	(0,1)	(0,0)	(1,2)	(1,1)	(1,0)	(2,2)	(2,1)	(2,0)
$T_{\text{máx}}(x_1, x_2)$	2	2	4	3	3	4	3	3	3

Tabla 3.2: Valores de la estadística redefinida $T_{\text{máx}}$.

CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS

	2	2	3	1		2	2	3	3
x_2	1	1	2	3		1	2	3	3
	0	4	1	2		0	4	4	3
		0	1	2			0	1	2
		x_1					x_1		

Tabla 3.3: Valores de la estadística T y $T_{\text{máx}}$, respectivamente.

A continuación se presenta una tabla con la región crítica para cada valor de c :

	$R_{T(c)}$	¿Es $R_{T(c)}$ un CCB?	$R_{T_{\text{máx}}(c)}$	¿Es $R_{T_{\text{máx}}(c)}$ un CCB?
$c = 1$	$\{(0, 1), (1, 0), (2, 2)\}$	No	\emptyset	Sí
$c = 2$	$\{(0, 1), (1, 0), (2, 2), (0, 2), (1, 1), (2, 0)\}$	No	$\{(0, 2), (0, 1)\}$	Sí
$c = 3$	$\chi - \{(0, 0)\}$	No	$\chi - \{(0, 0), (1, 0)\}$	No
$c = 4$	χ	Sí	χ	Sí

Tabla 3.4: Regiones críticas para las estadísticas T y $T_{\text{máx}}$.

De la tabla anterior se puede concluir que la redefinición propuesta falla en la construcción de regiones críticas que siempre sean conjuntos convexos de Barnard y por esta razón se descarta.

3.3.2. Análisis de una segunda redefinición

De la propuesta anterior parece natural establecer la siguiente redefinición

$$T_{new}(x_1, x_2) = \text{máx}\{T(x_1, x_2), T_{new}(x_1 - 1, x_2), T_{new}(x_1, x_2 + 1)\}, \quad (3.3)$$

considerando el proceso en forma secuencial comenzando en la esquina superior izquierda.

Aplicando esta nueva redefinición a la estadística T dada en la sección anterior, se parte del punto $(0, 2)$ y se obtiene que

(x_1, x_2)	(0,2)	(0,1)	(0,0)	(1,2)	(1,1)	(1,0)	(2,2)	(2,1)	(2,0)
$T_{new}(x_1, x_2)$	2	2	4	3	3	4	3	3	4

Tabla 3.5: Valores de la estadística T_{new} .

	2	2	3	1
x_2	1	1	2	3
	0	4	1	2
		0	1	2
			x_1	

	2	2	3	3
x_2	1	2	3	3
	0	4	4	4
		0	1	2
			x_1	

Figura 3.4: Valores de la estadística T y T_{new} , respectivamente.

La región crítica para cada valor de c se muestra a continuación.

CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS

	$R_{T(c)}$	¿Es $R_{T(c)}$ un CCB?	$R_{T_{new}(c)}$	¿Es $R_{T_{new}(c)}$ un CCB?
$c = 1$	$\{(0, 1), (1, 0), (2, 2)\}$	No	\emptyset	Sí
$c = 2$	$\{(0, 1), (1, 0), (2, 2), (0, 2), (1, 1), (2, 0)\}$	No	$\{(0, 2), (0, 1)\}$	Sí
$c = 3$	$\chi - \{(0, 0)\}$	No	$\chi - \{(0, 0), (1, 0), (2, 0)\}$	Sí
$c = 4$	χ	Sí	χ	Sí

Tabla 3.6: Regiones críticas para las estadísticas T y T_{new} .

Con esta redefinición, las regiones críticas en este ejemplo siempre son conjuntos convexos de Barnard. Ahora, comparemos las regiones críticas R_T y $R_{T_{new}}$.

- Para $c = 1$ tenemos que $R_T(1) = \{(0, 1), (1, 0), (2, 2)\}$ y $R_{T_{new}}(1) = \emptyset$, en ese caso la región crítica de $R_{T_{new}}(1)$ pierde todos sus puntos.
- Para $c = 2$ la región crítica de $R_{T_{new}}(2)$ pierde cuatro de sus puntos.
- Para $c = 3$ la región crítica de $R_{T_{new}}(3)$ pierde dos puntos.
- Para $c = 4$ la región crítica de $R_{T_{new}}(4)$ conserva todos sus puntos.

Podemos apreciar que para los valores de $c = 1, 2, 3$, $R_{T_{new}}$ se reduce, mientras que para $c = 4$ se mantiene igual que la región crítica de la estadística original, el hecho de que la nueva estadística remueva puntos de la región crítica de la estadística original no es conveniente puesto que existen puntos para los cuales la estadística original rechaza la hipótesis nula, mientras que la nueva estadística no rechaza la hipótesis nula para esos mismos puntos. En otras palabras con la nueva estadística de prueba pierde potencia.

3.3.3. Determinación de propiedades convenientes

Con base en los ejemplos presentados anteriormente se observa que es conveniente que la nueva estadística preserve los puntos de la región crítica original, en caso de que incremente puntos a la región crítica, admitimos que se incremente la menor cantidad de puntos posibles, es decir, admitir sólo los puntos necesarios para que la región crítica modificada corresponda a un CCB. Esta idea se expresa en la siguiente definición.

Definición 3.3.4. Una redefinición \bar{T} de una estadística dada T será llamada

1. *B-convexificación de T si $R_{\bar{T}(c)}$ es un conjunto convexo de Barnard para toda c .*
2. *Envolvente de T , si $R_{T(c)} \subseteq R_{\bar{T}(c)}$ para todo c .*

Así, en términos de la definición previa y con base en el análisis presentado en la sección anterior, dada una estadística T , nuestro objetivo es construir una redefinición, que denotaremos por \bar{T} , de tal forma que \bar{T} sea una B-convexificación envolvente de T .

Proposición 3.3.5. Sea \bar{T} una redefinición envolvente de T tal que $\beta_{\bar{T}}(p_1, p_2) \leq \beta_T(p'_1, p'_2)$ para todo $(p_1, p_2) \in \Theta_0$ y para todo $(p'_1, p'_2) \in \Theta_a$. Si T es insesgada, entonces \bar{T} es insesgada.

Demostración. Sea $(p_1, p_2) \in \Theta_0$ y $(p'_1, p'_2) \in \Theta_a$, por hipótesis T es insesgada, esto es, $\beta_T(p_1, p_2) \leq \beta_T(p'_1, p'_2)$. Como la función potencia es

$$\beta_T(p_1, p_2) = \sum_{(x_1, x_2) \in R_T(c)} \binom{n_1}{x_1} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2} (1 - p_2)^{n_2 - x_2}$$

y \bar{T} es una redefinición envolvente de T , entonces $\beta_T(p_1, p_2) \leq \beta_{\bar{T}}(p_1, p_2)$ para todo $(p_1, p_2) \in \Theta$. Así, se tiene que $\beta_T(p_1, p_2) \leq \beta_{\bar{T}}(p_1, p_2) \leq \beta_T(p'_1, p'_2) \leq \beta_{\bar{T}}(p'_1, p'_2)$. \square

3.4. B-convexificación de estadísticas

Como una aproximación para construir una B-convexificación envolvente de la estadística T proponemos la siguiente estrategia.

Rechazar $(x_1, x_2) \in \chi$ si existe $(x'_1, x'_2) \in](x_1, x_2)[$ tal que $T(x'_1, x'_2) \leq c$, esto es, $(x'_1, x'_2) \in R_T$ con $x'_1 \geq x_1, x'_2 \leq x_2$; en otras palabras, si existe $(x'_1, x'_2) \in R_T$ tal que $(x_1, x_2) \in [(x'_1, x'_2)]$.

Sea $\langle R_{T(c)} \rangle = \{(x_1, x_2) \in \chi : \text{existe } (x'_1, x'_2) \in](x_1, x_2)[\text{ con } T(x'_1, x'_2) \leq c\}$.

La siguiente proposición asegura que el conjunto $\langle R_{T(c)} \rangle$ cumple las condiciones de B-convexificación envolvente. Más aún, 2) afirma que $\langle R_{T(c)} \rangle$ no solo es un conjunto convexo de Barnard, sino que es justamente la cápsula convexa de Barnard de la región crítica $R_{T(c)}$.

Proposición 3.4.1. *Para todo número real c se cumplen las siguientes afirmaciones.*

1. $R_{T(c)} \subseteq \langle R_{T(c)} \rangle$.
2. $[R_{T(c)}] = \langle R_{T(c)} \rangle$.

Demostración. 1. Se probará que $R_{T(c)} \subseteq \langle R_{T(c)} \rangle$. Sea $(x_1, x_2) \in R_{T(c)}$, entonces $T(x_1, x_2) \leq c$, más aún como $(x_1, x_2) \in](x_1, x_2)[$ entonces $(x_1, x_2) \in \langle R_{T(c)} \rangle$, así se ha probado que $R_{T(c)} \subseteq \langle R_{T(c)} \rangle$.

3.4. B-CONVEXIFICACIÓN DE ESTADÍSTICAS

2. Si $R_{T(c)} = \emptyset$, entonces $\forall (x_1, x_2) \in \mathcal{X}$, $T(x_1, x_2) \leq c$, por lo tanto $\langle R_{T(c)} \rangle = \emptyset$, y de la Proposición 2.2 de Almendra-Arao (2011), $[\emptyset] = \emptyset$ se tiene que para ese caso $[R_{T(c)}] = \langle R_{T(c)} \rangle$.

Ahora, considerando el caso $R_{T(c)} \neq \emptyset$. De 1) $R_{T(c)} \subseteq \langle R_{T(c)} \rangle$, se probará que $\langle R_{T(c)} \rangle$ es un CCB.

Sea $(x_1, x_2) \in \langle R_{T(c)} \rangle$, entonces existe $(x'_1, x'_2) \in](x_1, x_2)[$ con $T(x'_1, x'_2) \leq c$ entonces para $(x_1 - 1, x_2)$ se tiene que $(x'_1, x'_2) \in](x_1 - 1, x_2)[$ y $T(x'_1, x'_2) \leq c$, por lo tanto $(x_1 - 1, x_2) \in \langle R_{T(c)} \rangle$.

Similarmente para $(x_1, x_2 + 1)$ se tiene que $(x'_1, x'_2) \in](x_1, x_2 + 1)[$ y $T(x'_1, x'_2) \leq c$ puesto que $(x_1, x_2 + 1) \in \langle R_{T(c)} \rangle$.

Así se ha probado que $\langle R_{T(c)} \rangle$ es un CCB que contiene a $R_{T(c)}$.

Finalmente, se probará que $\langle R_{T(c)} \rangle$ es el mínimo conjunto convexo de Barnard que contiene a $R_{T(c)}$.

Sea B un CCB con $R_{T(c)} \subseteq B \subseteq \langle R_{T(c)} \rangle$.

Sea $(x_1, x_2) \in \langle R_{T(c)} \rangle$ entonces existe $(x'_1, x'_2) \in](x_1, x_2)[$ con $T(x'_1, x'_2) \leq c$, por lo tanto $(x'_1, x'_2) \in R_{T(c)} \subseteq B$ más aún, $(x'_1, x'_2) \in](x_1, x_2)[$ implica $x'_1 \geq x_1, x'_2 \leq x_2$ y como $(x'_1, x'_2) \in B$ y B es un CCB se tiene que $(x_1, x_2) \in B$. Por lo tanto, $\langle R_{T(c)} \rangle \subseteq B$ y consecuentemente $\langle R_{T(c)} \rangle = B$.

Así, se ha probado que $\langle R_{T(c)} \rangle$ es el mínimo conjunto convexo de Barnard que contiene a $R_{T(c)}$, por lo tanto $\langle R_{T(c)} \rangle$ debe ser la cápsula convexa de Barnard de $R_{T(c)}$, es decir, $[R_{T(c)}] = \langle R_{T(c)} \rangle$.

□

Basados en la proposición anterior, se tiene que los conjuntos del tipo $\langle R_{T(c)} \rangle$ satisfacen las condiciones de redefinición envolvente y B-convexificación.

CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS

La pregunta que surge de manera natural es: ¿existe una redefinición de T de tal forma que la región crítica de esta redefinición corresponda a conjuntos de la forma $\langle R_{T(c)} \rangle$?

El hecho de que la región crítica $\langle R_{T(c)} \rangle$ pueda ser descrita por una redefinición \bar{T} ; implicaría que podría construirse vía una estadística, en este caso se tiene que

$$\langle R_{T(c)} \rangle = R_{\bar{T}(c)} = \{(x_1, x_2) \in \chi : \bar{T}(x_1, x_2) \leq c\}.$$

A continuación se establece una redefinición de T la cual se denota por $[T]$ y en la siguiente proposición se ve que $[T]$ satisface las condiciones deseables.

Puesto que $T : \chi \rightarrow \mathbb{R}$ y χ es finito, entonces la imagen I_T de la función T , es un conjunto finito, sea $I_T = \{t_1, t_2, \dots, t_k\}$ con $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ y $\chi_i = T^{-1}(t_i) = \{(x, y) \in \chi : T(x, y) = t_i\}$ con $i = 1, \dots, k$, claramente χ_1, \dots, χ_k es una partición del espacio muestral χ .

Con base en T , se define $[T] : \chi \rightarrow \mathbb{R}$ como

$$[T](x, y) = t_i \forall (x, y) \in [\chi_i] - [\chi_{i-1}] \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, k, \quad \text{donde } [\chi_0] = \emptyset.$$

En la siguiente proposición se establece que la región crítica para $[T]$ corresponde a conjuntos de la forma $\langle R_{[T](c)} \rangle$ de acuerdo a la Proposición (3.4.1).

Proposición 3.4.2. $R_{[T](c)} = [R_{T(c)}]$ para todo $c \in I_T$.

Demostración. Si $c < t_1$, entonces $[R_{T(c)}] = [\emptyset] = \emptyset = R_{[T](c)}$.

3.4. B-CONVEXIFICACIÓN DE ESTADÍSTICAS

Si $t_1 \leq c < t_k$, entonces existe $c^* \in \{1, 2, \dots, k-1\}$ tal que $t \in [t_{c^*}, t_{c^*+1})$

$$\begin{aligned} R_{[T](c)} &= \{(x, y) \in \chi : [T](x, y) \leq c\} = \{(x, y) \in \chi : [T](x, y) \leq t_{c^*}\} \\ &= \cup_{i=1}^{c^*} \{(x, y) \in \chi : [T](x, y) = t_i\} = \cup_{i=1}^{c^*} ([\chi_i] - [\chi_{i-1}]) = \cup_{i=1}^{c^*} [\chi_i] \end{aligned}$$

y por la propiedad (1) de la proposición 2.4 de Almendra-Arao (2011) se tiene que $R_{[T](c)} = [\cup_{i=1}^{c^*} \chi_i]$; por otra parte $R_{T(c)} = \{(x, y) \in \chi : T(x, y) \leq c\} = \{(x, y) \in \chi : T(x, y) \leq t_{c^*}\} = \cup_{i=1}^{c^*} \chi_i$ por lo tanto $[R_{T(c)}] = [\cup_{i=1}^{c^*} \chi_i] = R_{[T](c)}$.

Si $c \geq t_k$, entonces $R_{[T](c)} = \cup_{i=1}^k [\chi_i] = [\cup_{i=1}^k \chi_i] = [R_{T(c)}]$.

□

La proposición previa dice que para construir la región crítica de la estadística $[T]$ basta obtener la cápsula convexa de Barnard de la región crítica T .

Ejemplo 3.4.3. *Considerando nuevamente la estadística T como en los ejemplos anteriores, se nota que el comportamiento de la redefinición $[T]$ de T cumple con las condiciones deseables establecidas.*

(x_1, x_2)	(0,2)	(0,1)	(0,0)	(1,2)	(1,1)	(1,0)	(2,2)	(2,1)	(2,0)
$T(x_1, x_2)$	2	1	4	3	2	1	1	3	2
$[T](x_1, x_2)$	1	1	1	1	1	1	1	2	2

Tabla 3.7: Valores de una estadística T y una estadística $[T]$.

La región crítica $R_{[T]}(c)$ se muestra a continuación

CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS

	$R_{T(c)}$	¿Es $R_{T(c)}$ un CCB?	$R_{[T](c)}$	¿Es $R_{[T](c)}$ un CCB?
$c = 1$	$\{(0, 1), (1, 0), (2, 2)\}$	No	$\chi - \{(2, 0), (2, 1)\}$	Sí
$c = 2$	$\{(0, 1), (1, 0), (2, 2),$ $(0, 2), (1, 1), (2, 0)\}$	No	χ	Sí
$c = 3$	$\chi - \{(0, 0)\}$	No	χ	Sí
$c = 4$	χ	Sí	χ	Sí

Tabla 3.8: Regiones críticas para las estadísticas T y $[T]$.

3.5. Ejemplo de aplicación

Considere la estadística de prueba clásica asintótica de Blackwelder dada por

$$T(x_1, x_2) = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - d_0}{\hat{\sigma}}, \quad (3.4)$$

donde d_0 es una constante positiva y $\hat{p}_i = X_i/n_i$ son los estimadores de máxima verosimilitud de p_i para $i = 1, 2$ y $\hat{\sigma}$ es el estimador de la desviación estándar de $\hat{d} = \hat{p}_1 - \hat{p}_2$, dado por $\hat{\sigma} = \left(\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2} \right)^{1/2}$.

Esta estadística se usa para probar no-inferioridad mediante el contraste de hipótesis (3.1) cuando $g(p_1) = p_1 - d_0$, y debido a que tiene una distribución asintótica normal estándar, su región crítica es

$$R_T(-z_\alpha) = \{(x_1, x_2) \in \{0, \dots, n_1\} \times \{0, \dots, n_2\} < -z_\alpha\},$$

donde α es tal que $P(Z > z_\alpha) = \alpha$.

En la Figura 3.5 se muestran las regiones críticas de las estadística T y la estadística redefinida $[T]$, para $n_1 = 43$, $n_2 = 10$, $\alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$.

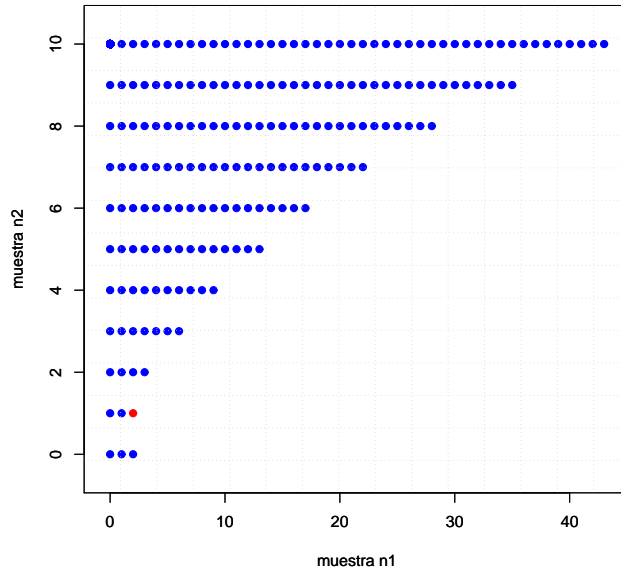


Figura 3.5: R_T : puntos en azul y $R_{[T]}$: puntos en azul unión punto en rojo.

Note que R_T no es un CCB, mientras que $R_{[T]}$ sí lo es. En la Tabla 3.9 se muestran en azul los valores que toma la estadística T y en la Tabla 3.10 se muestran en azul y en rojo los valores que toma la redefinición $[T]$ de T , tanto las gráficas de región crítica como los valores de la redefinición de la estadística fueron obtenidos mediante un programa escrito en el ambiente **R** por los autores.

*CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS*

10	-107.07	-46.85	-32.80	-26.52	-22.73	-20.12	-18.18	-16.65	-15.40	-14.36	-13.46	-12.69	-12.00	-11.39	-10.84
9	-10.54	-10.01	-9.52	-9.07	-8.66	-8.28	-7.92	-7.59	-7.27	-6.98	-6.69	-6.42	-6.16	-5.92	-5.68
8	-7.12	-6.82	-6.54	-6.27	-6.02	-5.78	-5.55	-5.32	-5.11	-4.90	-4.70	-4.51	-4.32	-4.13	-3.95
7	-5.52	-5.29	-5.08	-4.87	-4.67	-4.47	-4.28	-4.10	-3.92	-3.75	-3.58	-3.41	-3.25	-3.09	-2.94
6	-4.52	-4.32	-4.13	-3.95	-3.77	-3.59	-3.42	-3.26	-3.10	-2.94	-2.79	-2.63	-2.49	-2.34	-2.19
5	-3.79	-3.61	-3.43	-3.26	-3.09	-2.92	-2.76	-2.60	-2.45	-2.30	-2.15	-2.01	-1.86	-1.72	-1.58
4	-3.23	-3.04	-2.87	-2.69	-2.53	-2.36	-2.20	-2.05	-1.89	-1.74	-1.59	-1.45	-1.30	-1.16	-1.02
3	-2.76	-2.57	-2.38	-2.20	-2.03	-1.86	-1.69	-1.53	-1.37	-1.21	-1.06	-0.90	-0.75	-0.61	-0.46
2	-2.37	-2.15	-1.94	-1.74	-1.54	-1.35	-1.17	-0.99	-0.82	-0.64	-0.48	-0.31	-0.15	0.02	0.18
1	-2.11	-1.81	-1.53	-1.27	-1.02	-0.78	-0.56	-0.34	-0.12	0.08	0.28	0.48	0.68	0.87	1.06
0	-9.82	-3.34	-1.67	-0.78	-0.16	0.33	0.75	1.12	1.45	1.76	2.06	2.34	2.62	2.89	3.16
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
10	-10.34	-9.87	-9.45	-9.06	-8.69	-8.35	-8.02	-7.72	-7.43	-7.15	-6.89	-6.64	-6.40	-6.18	-5.96
9	-5.45	-5.23	-5.01	-4.80	-4.60	-4.40	-4.20	-4.01	-3.83	-3.64	-3.46	-3.28	-3.10	-2.92	-2.74
8	-3.78	-3.61	-3.44	-3.27	-3.11	-2.95	-2.79	-2.63	-2.47	-2.32	-2.16	-2.01	-1.86	-1.71	-1.55
7	-2.78	-2.63	-2.48	-2.34	-2.19	-2.05	-1.90	-1.76	-1.62	-1.48	-1.34	-1.20	-1.06	-0.92	-0.78
6	-2.05	-1.91	-1.77	-1.63	-1.50	-1.36	-1.23	-1.09	-0.96	-0.82	-0.69	-0.55	-0.42	-0.29	-0.15
5	-1.44	-1.31	-1.17	-1.04	-0.90	-0.77	-0.64	-0.50	-0.37	-0.24	-0.11	0.03	0.16	0.29	0.43
4	-0.88	-0.75	-0.61	-0.47	-0.34	-0.20	-0.07	0.07	0.20	0.34	0.47	0.61	0.75	0.88	1.02
3	-0.32	-0.17	-0.03	0.11	0.26	0.40	0.54	0.68	0.82	0.97	1.11	1.26	1.40	1.55	1.70
2	0.33	0.49	0.65	0.81	0.96	1.12	1.28	1.43	1.59	1.75	1.91	2.07	2.24	2.41	2.58
1	1.25	1.43	1.62	1.81	1.99	2.18	2.37	2.56	2.75	2.95	3.15	3.35	3.56	3.78	3.99
0	3.42	3.69	3.96	4.23	4.51	4.80	5.09	5.40	5.72	6.05	6.40	6.77	7.16	7.58	8.04
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
10	-5.74	-5.54	-5.35	-5.16	-4.99	-4.82	-4.67	-4.53	-4.42	-4.36	-4.37	-4.56	-5.36	-9.67	
9	-2.56	-2.39	-2.21	-2.03	-1.85	-1.66	-1.48	-1.28	-1.09	-0.89	-0.68	-0.46	-0.24	0.00	
8	-1.40	-1.25	-1.09	-0.93	-0.78	-0.62	-0.45	-0.29	-0.12	0.05	0.23	0.41	0.60	0.79	
7	-0.64	-0.49	-0.35	-0.21	-0.06	0.09	0.24	0.39	0.55	0.71	0.87	1.03	1.20	1.38	
6	-0.01	0.12	0.26	0.40	0.54	0.69	0.83	0.98	1.13	1.28	1.44	1.60	1.77	1.94	
5	0.56	0.70	0.84	0.98	1.12	1.27	1.41	1.56	1.71	1.87	2.03	2.19	2.36	2.53	
4	1.16	1.30	1.45	1.59	1.74	1.89	2.05	2.20	2.36	2.53	2.69	2.87	3.04	3.23	
3	1.85	2.00	2.16	2.32	2.48	2.64	2.81	2.99	3.16	3.35	3.53	3.73	3.93	4.14	
2	2.75	2.93	3.11	3.29	3.48	3.68	3.88	4.09	4.30	4.53	4.76	5.01	5.26	5.53	
1	4.22	4.45	4.70	4.95	5.21	5.49	5.78	6.08	6.41	6.75	7.12	7.52	7.96	8.43	
0	8.53	9.08	9.68	10.36	11.13	12.03	13.09	14.39	16.03	18.22	21.37	26.58	38.15	87.58	
	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	

Tabla 3.9: Valores de T , para $n_1 = 43, n_2 = 10, \alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$.

3.5. EJEMPLO DE APLICACIÓN

10	-107.07	-46.85	-32.80	-26.52	-22.73	-20.12	-18.18	-16.65	-15.40	-14.36	-13.46	-12.69	-12.00	-11.39	-10.84
9	-10.54	-10.01	-9.52	-9.07	-8.66	-8.28	-7.92	-7.59	-7.27	-6.98	-6.69	-6.42	-6.16	-5.92	-5.68
8	-9.82	-6.82	-6.54	-6.27	-6.02	-5.78	-5.55	-5.32	-5.11	-4.90	-4.70	-4.51	-4.32	-4.13	-3.95
7	-9.82	-5.29	-5.08	-4.87	-4.67	-4.47	-4.28	-4.10	-3.92	-3.75	-3.58	-3.41	-3.25	-3.09	-2.94
6	-9.82	-4.32	-4.13	-3.95	-3.77	-3.59	-3.42	-3.26	-3.10	-2.94	-2.79	-2.63	-2.49	-2.34	-2.19
5	-9.82	-3.61	-3.43	-3.26	-3.09	-2.92	-2.76	-2.60	-2.45	-2.30	-2.15	-2.01	-1.86	-1.72	-1.58
4	-9.82	-3.34	-2.87	-2.69	-2.53	-2.36	-2.20	-2.05	-1.89	-1.74	-1.59	-1.45	-1.30	-1.16	-1.02
3	-9.82	-3.34	-2.38	-2.20	-2.03	-1.86	-1.69	-1.53	-1.37	-1.21	-1.06	-0.90	-0.75	-0.61	-0.46
2	-9.82	-3.34	-1.94	-1.74	-1.54	-1.35	-1.17	-0.99	-0.82	-0.64	-0.48	-0.31	-0.15	0.02	0.18
1	-9.82	-3.34	-1.67	-1.27	-1.02	-0.78	-0.56	-0.34	-0.12	0.08	0.28	0.48	0.68	0.87	1.06
0	-9.82	-3.34	-1.67	-0.78	-0.16	0.33	0.75	1.12	1.45	1.76	2.06	2.34	2.62	2.89	3.16
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
10	-10.34	-9.87	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67
9	-5.45	-5.23	-5.01	-4.80	-4.60	-4.40	-4.20	-4.01	-3.83	-3.64	-3.46	-3.28	-3.10	-2.92	-2.74
8	-3.78	-3.61	-3.44	-3.27	-3.11	-2.95	-2.79	-2.63	-2.47	-2.32	-2.16	-2.01	-1.86	-1.71	-1.55
7	-2.78	-2.63	-2.48	-2.34	-2.19	-2.05	-1.90	-1.76	-1.62	-1.48	-1.34	-1.20	-1.06	-0.92	-0.78
6	-2.05	-1.91	-1.77	-1.63	-1.50	-1.36	-1.23	-1.09	-0.96	-0.82	-0.69	-0.55	-0.42	-0.29	-0.15
5	-1.44	-1.31	-1.17	-1.04	-0.90	-0.77	-0.64	-0.50	-0.37	-0.24	-0.11	0.03	0.16	0.29	0.43
4	-0.88	-0.75	-0.61	-0.47	-0.34	-0.20	-0.07	0.07	0.20	0.34	0.47	0.61	0.75	0.88	1.02
3	-0.32	-0.17	-0.03	0.11	0.26	0.40	0.54	0.68	0.82	0.97	1.11	1.26	1.40	1.55	1.70
2	0.33	0.49	0.65	0.81	0.96	1.12	1.28	1.43	1.59	1.75	1.91	2.07	2.24	2.41	2.58
1	1.25	1.43	1.62	1.81	1.99	2.18	2.37	2.56	2.75	2.95	3.15	3.35	3.56	3.78	3.99
0	3.42	3.69	3.96	4.23	4.51	4.80	5.09	5.40	5.72	6.05	6.40	6.77	7.16	7.58	8.04
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
10	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67	-9.67
9	-2.56	-2.39	-2.21	-2.03	-1.85	-1.66	-1.48	-1.28	-1.09	-0.89	-0.68	-0.46	-0.24	0.00	
8	-1.40	-1.25	-1.09	-0.93	-0.78	-0.62	-0.45	-0.29	-0.12	0.05	0.23	0.41	0.60	0.79	
7	-0.64	-0.49	-0.35	-0.21	-0.06	0.09	0.24	0.39	0.55	0.71	0.87	1.03	1.20	1.38	
6	-0.01	0.12	0.26	0.40	0.54	0.69	0.83	0.98	1.13	1.28	1.44	1.60	1.77	1.94	
5	0.56	0.70	0.84	0.98	1.12	1.27	1.41	1.56	1.71	1.87	2.03	2.19	2.36	2.53	
4	1.16	1.30	1.45	1.59	1.74	1.89	2.05	2.20	2.36	2.53	2.69	2.87	3.04	3.23	
3	1.85	2.00	2.16	2.32	2.48	2.64	2.81	2.99	3.16	3.35	3.53	3.73	3.93	4.14	
2	2.75	2.93	3.11	3.29	3.48	3.68	3.88	4.09	4.30	4.53	4.76	5.01	5.26	5.53	
1	4.22	4.45	4.70	4.95	5.21	5.49	5.78	6.08	6.41	6.75	7.12	7.52	7.96	8.43	
0	8.53	9.08	9.68	10.36	11.13	12.03	13.09	14.39	16.03	18.22	21.37	26.58	38.15	87.58	
	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	

Tabla 3.10: Valores de $[T]$, para $n_1 = 43$, $n_2 = 10$, $\alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$.

En la Figura 3.6 se muestra la gráfica de la función potencia para la prueba de Blackwelder bajo la configuración de parámetros descrita anteriormente y además se muestra la gráfica del plano que pasa por la curva $g(p_1) = p_1 - d_0$ y

CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS

es perpendicular al plano xy , donde la curva $g(p_1) = p_1 - d_0$ corresponde a la frontera del espacio paramétrico nulo. En dicha gráfica se puede apreciar que el máximo de la función potencia sobre el espacio paramétrico nulo se alcanza en un punto de la frontera, es decir, el máximo se alcanza en un punto sobre la curva $g(p_1) = p_1 - d_0$.

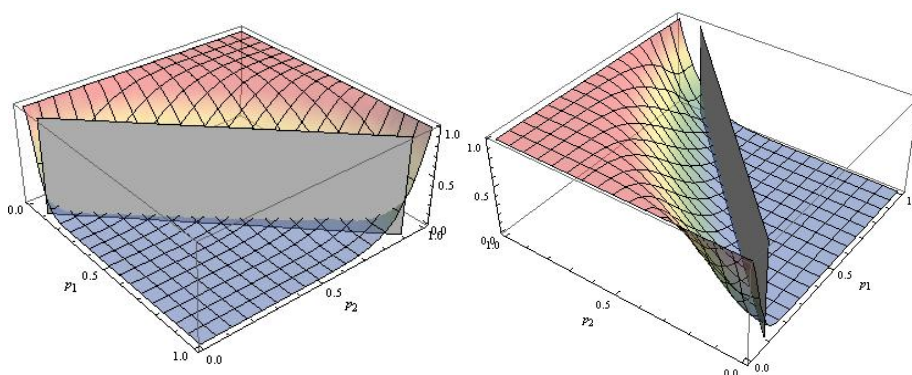


Figura 3.6: Función potencia para la prueba de Blackwelder con $n_1 = 43$, $n_2 = 10$, $\alpha = 0.05$ y $d_0 = 0.1$.

En la Figura 3.7 se muestra la gráfica de las funciones potencia $\beta_T(p_1)$ y $\beta_{\bar{T}}(p_1)$, las cuales corresponden a la función potencia de la prueba de Blackwelder y la función potencia de la prueba modificada bajo la configuración $n_1 = 43$, $n_2 = 10$ y $d_0 = 0.1$.

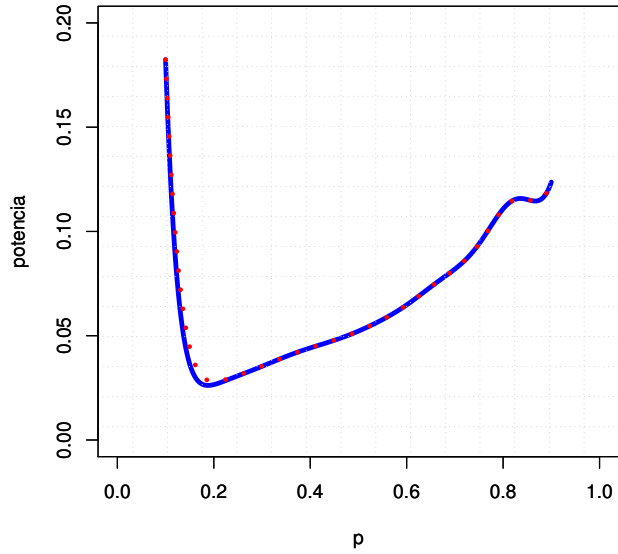


Figura 3.7: Función potencia de la prueba de Blackwelder en azul y función potencia de la prueba redefinida de Blackwelder en rojo para $p_2 = p_1 + d_0$.

*CAPÍTULO 3 CONSTRUCCIÓN DE PRUEBAS DE NO-INFERIORIDAD
Y SUPERIORIDAD PARA DOS PROPORCIONES INDEPENDIENTES
CON REGIONES CRÍTICAS CONVEXAS*

Capítulo 4

Conjuntos convexos de Barnard para una comparación triple

4.1. Introducción

En el área de ensayos clínicos existen situaciones de interés que tienen como objetivo principal probar no inferioridad en una comparación triple. Este escenario puede involucrar a uno o dos tratamientos nuevos, uno o dos tratamientos estándar y un placebo.

Se denotará por T al tratamiento nuevo, S al tratamiento estándar y P a un placebo, Skipka (2003) establece los siguientes casos de interés clínico.

1. NI de T_1 con respecto a S_1 y con respecto a S_2 : El nuevo tratamiento debe de ser al menos tan efectivo como los dos estándares.
2. NI de T_1 con respecto a S_1 o con respecto a S_2 : El nuevo tratamiento debe de ser al menos tan efectivo como uno de los dos o ambos estándares.
3. NI de T_1 o T_2 con respecto a S_1 : Uno de los dos o ambos tratamientos nuevos deben ser al menos tan efectivos como el estándar.
4. NI de T_1 y T_2 con respecto a S_1 : Ambos tratamientos nuevos deben ser al menos tan efectivos como el estándar respectivamente.
5. NI de T_1 con respecto a S_1 y la superioridad de S_1 con respecto a P : El tratamiento nuevo debe ser al menos tan efectivo como el estándar y simultáneamente el estándar debe de ser relevantemente más efectivo que el placebo.
6. NI de T_1 con respecto a S_1 y la superioridad del T_1 con respecto a P : El nuevo tratamiento debe de ser al menos tan efectivo como el estándar y simultáneamente relevantemente más efectivo que el placebo.

Si se consideran tres muestras con resultados binarios (éxito, fracaso), entonces los casos de interés clínico mencionados anteriormente se pueden representar por medio de los siguientes contrastes de hipótesis. Los casos 1, 4 y 5 se establecen mediante el contraste de hipótesis

$$H_0^A : p_3 \leq g_1(p_1) \quad o \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^A : p_3 > g_1(p_1) \quad y \quad p_3 > g_2(p_2), \quad (4.1)$$

los casos 2 y 3 son del tipo

$$H_0^B : p_3 \leq g_1(p_1) \quad y \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^B : p_3 > g_1(p_1) \quad o \quad p_3 > g_2(p_2), \quad (4.2)$$

por último, el caso 6 se representa por el contraste de hipótesis

$$H_0^C : p_3 \leq g_1(p_2) \quad o \quad p_3 \geq g_2(p_1) \quad vs \quad H_1^C : p_3 > g_1(p_2) \quad y \quad p_3 < g_2(p_1), \quad (4.3)$$

donde p_i representan las verdaderas probabilidades de respuesta del tratamiento aplicado a la muestra i , con $i = 1, 2, 3$; g_1 y g_2 corresponden a funciones margen de no-inferioridad para una comparación doble (dos muestras).

El contraste H_0^B vs H_1^B , no será analizado en este trabajo, debido a que este tipo de hipótesis corresponde a prueba de tipo unión intersección y se requiere hacer uso de procedimientos de comparación múltiple para su estudio, por lo cual este trabajo se limita a estudiar los contrastes H_0^A vs H_1^A y H_0^C vs H_1^C . Debido a que ambos contrastes corresponden a las pruebas de intersección unión (*PIU*) para fines de estudio, solo se considera el contraste H_0^A vs H_1^A . Dicho contraste tiene la característica de que la hipótesis nula

H_0^A es una unión finita de sub-hipótesis, es decir, esta hipótesis es de la forma

$$H_0 : \theta \in \bigcup_{i=1}^k \Theta_i \quad vs \quad H_1 : \theta \in \bigcap_{i=1}^k \Theta_i^c, \quad (4.4)$$

donde Θ_i es el espacio nulo de la sub-hipótesis H_i . La región crítica R para el contraste (4.4) es de la forma $R = \bigcap_{i=1}^k R_i$, es decir, la hipótesis nula se rechaza si y sólo si cada sub-hipótesis H_i es rechazada. Además, el teorema 2.2.1 afirma que si T_i es una prueba de nivel α de H_i para $i = 1, 2, \dots, k$, entonces la prueba intersección unión es una prueba de nivel α .

En este capítulo se considera el contraste de hipótesis (4.1) con funciones margen de no inferioridad como la razón de proporciones y la razón de momios para establecer no inferioridad para una comparación triple utilizando la prueba de razón de verosimilitudes.

4.2. Marco teórico

Sean X_1, X_2, X_3 variables aleatorias con distribución binomial, es decir, $X_i \sim Bin(n_i, p_i)$, para $i = 1, 2, 3$, donde p_i denota la probabilidad verdadera de éxito del tratamiento aplicado en el grupo i . Considere el contraste de hipótesis (4.1), donde $g_i : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ es la función margen de no-inferioridad para contrastar dos muestras binomiales, g_i es una función continua no decreciente diferente de la función constante 1 y g_i es una función dos veces diferenciable, con $i = 1, 2$. Casos particulares de g_i puede ser la razón de proporciones (g_{RR}) o la razón de momios (g_{OR}), donde $g_{RR}(p_1) = p_1 r_0$, con $0 < r_0 < 1$ y $g_{OR}(p_1) = \frac{p_1}{r_0 + p_1(1 - r_0)}$ con $r_0 > 1$.

Sea $f(x_i, n_i, p_i) = \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i}$ la función de masa de probabilidad

de X_i . El espacio muestral es $\chi = \{0, 1, \dots, n_1\} \times \{0, 1, \dots, n_2\} \times \{0, 1, \dots, n_3\}$ y el espacio paramétrico se puede representar convenientemente por $\Theta = [0, 1]^3$.

Así, la función de verosimilitud conjunta de X_1, X_2, X_3 está dada por

$$L(p_1, p_2, p_3) = \prod_{i=1}^3 \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i}. \quad (4.5)$$

Entonces dada una prueba estadística T , la función potencia asociada a la prueba T es

$$\beta_T(p_1, p_2, p_3) = \sum_{(x_1, x_2, x_3) \in R_T} L(p_1, p_2, p_3),$$

donde para $c \in \mathbb{R}$, $R_T(c) = \{(x_1, x_2, x_3) \in \chi : T(x_1, x_2, x_3) \leq c\}$ denota la región crítica de la prueba estadística T . Para un nivel de significancia nominal α el tamaño de la prueba está dado por

$$\sup_{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta_0} \beta_T(p_1, p_2, p_3),$$

donde Θ_0 es el espacio nulo, $\Theta_0 = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 \leq g_1(p_1) \vee p_3 \leq g_2(p_2)\}$.

Sea $p = (p_1, p_2, p_3)$ un punto en Θ , se denota a $\hat{p} = (\hat{p}_1, \hat{p}_2, \hat{p}_3)$ como el estimador de máxima verosimilitud de p , esto es, $\hat{p}_i = x_i/n_i$, para $i = 1, 2, 3$. Sea \hat{p}^* el estimador de máxima verosimilitud restringido en Θ_0 , dado por

$$\hat{p}^* = \operatorname{argmax}_{p \in \Theta_0} L(p).$$

La prueba de razón de verosimilitud está dada por

$$\lambda := \frac{\sup_{p \in \Theta_0} L(p)}{\sup_{p \in \Theta} L(p)} = \frac{L(\hat{p}^*)}{L(\hat{p})}.$$

Debido a que Θ_0 corresponde al espacio nulo de una prueba intersección unión, entonces Θ_0 se puede representar como $\Theta_0 = \Theta_1 \cup \Theta_2$, donde $\Theta_1 = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 \leq g_1(p_1)\}$ es el espacio nulo del contraste

$$H_0 : p_3 \leq g_1(p_1) \quad vs \quad H_1 : p_3 > g_1(p_1); \quad (4.6)$$

y $\Theta_2 = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 \leq g_2(p_2)\}$ es el espacio nulo del contraste

$$H_0 : p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1 : p_3 > g_2(p_2). \quad (4.7)$$

Considere $\Theta_1^* = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_1(p_1)\}$, $\Theta_2^* = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_2(p_2)\}$ y $g_i^{-1}(x)$ denota la imagen inversa de x bajo la función g_i para $i = 1, 2$. A continuación se establecen los siguientes conjuntos, los cuales forman la frontera del espacio nulo ($\partial\Theta_0$).

$$\begin{aligned} B_1 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_2 = 0, p_3 \leq g_1(p_1)\}, \\ B_2 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_1 = 0, p_3 \leq g_2(p_2)\}, \\ B_3 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : (p_1, p_2, p_3) \in \{1\} \times [0, 1] \times [0, g_1(1)]\}, \\ B_4 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : (p_1, p_2, p_3) \in [0, 1] \times \{1\} \times [0, g_2(1)]\}, \\ B_5 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : (p_1, p_2, p_3) \in [g_1^{-1}(0), 1] \times [0, 1] \times \{0\} \cup \\ &\quad [0, 1] \times [g_2^{-1}(0), 1] \times \{0\}\}, \\ B_6 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 = g_1(p_1), p_3 \geq g_2(p_2)\}, \\ B_7 &= \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 = g_2(p_2), p_3 \geq g_1(p_1)\} \end{aligned}$$

Así, la frontera de Θ_0 es

$$\partial\Theta_0 = \bigcup_{i=1}^7 B_i.$$

Si se toma a λ_1 como la prueba de razón de verosimilitudes para probar no-inferioridad entre el grupo 3 y 1, y de manera similar, se toma a λ_2 como la prueba de razón de verosimilitudes para probar no-inferioridad entre el grupo 3 y 2. Entonces la prueba λ rechaza la hipótesis H_0^A si y sólo si λ_1 rechaza la sub-hipótesis (4.6), y λ_2 rechaza la sub-hipótesis (4.7) i.e. la región crítica de λ es $R_\lambda = R_{\lambda_1} \cap R_{\lambda_2}$. Skipka (2003) probó que

$$\max_{p \in B_6 \cup B_7} L(p) = \max\{\max_{\theta_1^*} L(p), \max_{\theta_2^*} L(p)\},$$

de esto p_2 , no está restringido en Θ_1^* y p_1 no está restringido en Θ_2^* . Así, el estimador de máxima verosimilitud restringido bajo H_0^A es

$$\tilde{p} = \max\{\tilde{p}_{\Theta_1^*}, \tilde{p}_{\Theta_2^*}\},$$

donde

$$\begin{aligned} \tilde{p}_{\Theta_1^*} &= (\tilde{p}_{n_1, n_3, x_1, x_3, g_1}, \hat{p}_2, g_1(\tilde{p}_{n_1, n_3, x_1, x_3, g_1})), \\ \tilde{p}_{\Theta_2^*} &= (\hat{p}_1, \tilde{p}_{n_2, n_3, x_2, x_3, g_2}, g_2(\tilde{p}_{n_2, n_3, x_2, x_3, g_2})). \end{aligned}$$

Además, se tiene que

$$T = -2 \log \lambda(X) = \min\{-2 \log \lambda_1(X), -2 \log \lambda_2(X)\},$$

por lo cual T rechaza a H_0^A asintóticamente a un nivel α si T es mayor que el $(1 - \alpha)$ - cuantil de la distribución $1/2 + 1/2F_{\chi_1^2}$.

4.3. Conjuntos convexos de Barnard tridimensionales

En esta sección se define el concepto de 3D-conjunto convexo de Barnard para el caso tridimensional. Más aún, se establece una generalización para el caso 3D del Teorema 2 establecido en Almendra-Arao y Sotres-Ramos (2012), el cual afirma que para calcular los tamaños de prueba es suficiente calcular el máximo de la función potencia restringido a una parte de la frontera del espacio nulo para el caso bidimensional.

Definición 4.3.1. *Un conjunto $C \subseteq \chi$ será nombrado 3D-conjunto convexo de Barnard (CCB-3D) si C cumple con las siguientes tres condiciones.*

i) Si $(x_1, x_2, x_3) \in C$, entonces $(x_1 - 1, x_2, x_3) \in C$ para todo $x_1 \in \{1, 2, \dots, n_1\}$; $x_2 \in \{0, 1, \dots, n_2\}$ y $x_3 \in \{0, 1, \dots, n_3\}$.

ii) Si $(x_1, x_2, x_3) \in C$, entonces $(x_1, x_2 - 1, x_3) \in C$ para todo $x_1 \in \{0, 1, \dots, n_1\}$; $x_2 \in \{1, 2, \dots, n_2\}$ y $x_3 \in \{0, 1, \dots, n_3\}$.

iii) Si $(x_1, x_2, x_3) \in C$, entonces $(x_1, x_2, x_3 + 1) \in C$ para todo $x_1 \in \{0, 1, \dots, n_1\}$; $x_2 \in \{0, 1, \dots, n_2\}$ y $x_3 \in \{0, 1, \dots, n_3 - 1\}$.

Para ilustrar la forma de un conjunto convexo de Barnard 3D, se presenta el siguiente ejemplo.

Ejemplo 4.3.2. *Considera $\chi = \{0, 1, \dots, n_1\} \times \{0, 1, \dots, n_2\} \times \{0, 1, \dots, n_3\}$ con $n_1 = n_2 = n_3 = 6$. La Figura 4.1 muestra un CCB-3D formado por los puntos en azul.*

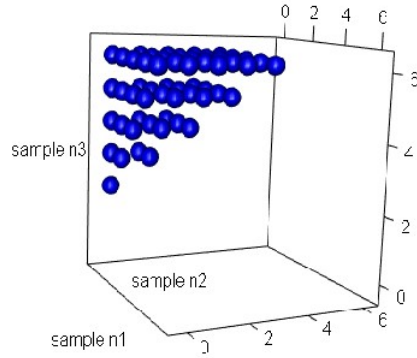


Figura 4.1: CCB-3D.

Definición 4.3.3. Dado un conjunto $A \subseteq \chi$. La cápsula convexa de Barnard de A , denotada por $[A]$, es definida como el conjunto más pequeño entre los conjunto convexos de Barnard 3D contenidos en χ y que contiene a A .

Si Υ es una prueba estadística con región crítica $R_\Upsilon \neq \emptyset$, se considera lo siguiente

1. $c = \min\{x_3 : (x_1, x_2, x_3) \in R_\Upsilon\}$.
2. Para $x_3 \in \{0, 1, \dots, n_3\}$ fijo, se define el conjunto R_{x_3} como $R_{x_3} = \{x_2 : (x_1, x_2, x_3) \in R_\Upsilon\}$. Si $R_{x_3} \neq \emptyset$, entonces se considera $b(x_3) = \max R_{x_3}$.
3. Sean $x_3 \in \{0, 1, \dots, n_3\}$ y $x_2 \in \{0, 1, \dots, n_2\}$ fijos. Se define el conjunto R_{x_2, x_3} como $R_{x_2, x_3} = \{x_1 : (x_1, x_2, x_3) \in R_\Upsilon\}$. Si $R_{x_2, x_3} \neq \emptyset$, entonces se considera $a(x_2, x_3) = \max R_{x_2, x_3}$.

Observación 4.3.4. Si una prueba estadística Υ con $R_\Upsilon \neq \emptyset$ tal que R_Υ es

un CCB-3D, entonces la función potencia correspondiente a Υ está dada por

$$\beta_T(p_1, p_2, p_3) = \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} \sum_{x_1=0}^{a(x_2, x_3)} f(x_1, n_1, p_1) f(x_2, n_2, p_2) f(x_3, n_3, p_3).$$

Observación 4.3.5.

$$\frac{\partial f(x, n, p)}{\partial p} = n[f(x-1, n-1, p) - f(x, n-1, p)].$$

Proposición 4.3.6. Si $R_\Upsilon \neq \emptyset$ es un CCB-3D, entonces el gradiente de $\beta_T(p_1, p_2, p_3)$ es diferente de $\mathbf{0} = (0, 0, 0)$, para todo (p_1, p_2, p_3) en Θ_0 .

Demostración. Si $p = (p_1, p_2, p_3) \in \text{Int } \Theta_0$, entonces $p_i \neq 0$ y $p_i \neq 1$ para todo $i = 1, 2, 3$. Esto implica que $f(x_i, n_i, p_i) \neq 0$ para todo $i = 1, 2, 3$. Entonces por las observaciones 4.3.4 y 4.3.5 se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{\partial \beta_T(p)}{\partial p_1} &= \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} \sum_{x_1=0}^{a(x_2, x_3)} \frac{\partial f(x_1, n_1, p_1)}{\partial p_1} f(x_2, n_2, p_2) f(x_3, n_3, p_3) \\ &= \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} [-n_1 f(a(x_2, x_3), n_1 - 1, p_1)] f(x_2, n_2, p_2) f(x_3, n_3, p_3) < 0. \end{aligned}$$

De forma similar se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{\partial \beta_T(p)}{\partial p_2} &= \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} \sum_{x_1=0}^{a(x_2, x_3)} \frac{\partial f(x_2, n_2, p_2)}{\partial p_2} f(x_1, n_1, p_1) f(x_3, n_3, p_3) \\ &= \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} \sum_{x_1=0}^{a(x_2, x_3)} [-n_2 f(b(x_3), n_2 - 1, p_2)] f(x_1, n_1, p_1) f(x_3, n_3, p_3) < 0, \end{aligned}$$

4.3. CONJUNTOS CONVEXOS DE BARNARD TRIDIMENSIONALES

$$\begin{aligned} \frac{\partial \beta_T(p)}{\partial p_3} &= \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} \sum_{x_1=0}^{a(x_2, x_3)} \frac{\partial f(x_3, n_3, p_3)}{\partial p_3} f(x_1, n_1, p_1) f(x_2, n_2, p_2) \\ &= \sum_{x_3=c}^{n_3} \sum_{x_2=0}^{b(x_3)} \sum_{x_1=0}^{a(x_2, x_3)} [n_3 f(c-1, n_3-1, p_3)] f(x_1, n_1, p_1) f(x_2, n_2, p_2) > 0. \end{aligned}$$

Así, finalmente se tiene que gradiente de $\beta(p_1, p_2, p_3)$ diferente de $\mathbf{0}$ para todo $(p_1, p_2, p_3) \in \Theta_0$. \square

La siguiente proposición es una consecuencia directa de la anterior.

Proposición 4.3.7. *Si $R_\Upsilon \neq \emptyset$ y R_Υ es un CCB-3D, entonces para todo $p = (p_1, p_2, p_3) \in \text{Int } \Theta_0$ $\beta(p)$ se cumple lo siguiente.*

1. $\beta(p_1, p_2, p_3)$ es decreciente con respecto a p_1 .
2. $\beta(p_1, p_2, p_3)$ es decreciente con respecto a p_2 .
3. $\beta(p_1, p_2, p_3)$ es creciente con respecto a p_3 .

Teorema 4.3.8. *Sea $\Theta_0 = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 \leq g_1(p_1) \text{ o } p_3 \leq g_2(p_2)\}$ un conjunto cerrado, y sean g_1, g_2 dos funciones margen de no-inferioridad. Si la región crítica de la prueba estadística Υ es no vacía y tal que R_Υ es un CCB-3D, entonces el $\sup_{\Theta_0} \beta(p_1, p_2, p_3)$ es un máximo, más aún, éste se alcanza en un punto frontera sobre $\partial\Theta_0 - \bigcup_{j=1}^5 B_j = B_6 \cup B_7$.*

$$\sup_{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta_0} \beta(p_1, p_2, p_3) = \max_{(p_1, p_2, p_3) \in \partial\Theta_0 - \bigcup_{j=1}^5 B_j} \beta(p_1, p_2, p_3).$$

Demostración. La función $\beta(p_1, p_2, p_3) : \Theta_0 \rightarrow \mathbb{R}$ es continua en p_1, p_2, p_3 y está definida en un conjunto cerrado, entonces por el teorema de Weiers-

trass¹ se concluye que β tiene un máximo en Θ_0 , por lo cual se tiene que $\sup_{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta_0} \beta(p_1, p_2, p_3) = \max_{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta_0} \beta(p_1, p_2, p_3)$. El resto de la demostración consiste en probar que el máximo es alcanzado en un punto sobre $\partial\Theta_0$, particularmente en $\partial\Theta_0 - \bigcup_{j=1}^5 B_j = B_6 \cup B_7$.

Suponga que el máximo de la función β es alcanzado en un punto interior de Θ_0 , es decir, existe $q = (q_1, q_2, q_3) \in \text{Int}(\Theta_0) = \Theta_0 - \partial\Theta_0$, tal que $\beta(q_1, q_2, q_3)$ es un máximo. Por otro lado, $\text{Int}(\Theta_0)$ es un conjunto abierto, entonces existe $r > 0$ tal que el disco abierto $D(q, r) \subset \text{Int}(\Theta_0)$. Por esta razón es posible elegir $q' = (q'_1, q'_2, q'_3) \in D(q, r)$ tal que cumple con $q'_1 < q_1, q'_2 < q_2, q'_3 > q_3$. por la Proposición 4.3.7, β es decreciente en ambas variables q_1 y q_2 , y β es creciente en la variable q_3 , entonces se tiene que $\beta(q) < \beta(q')$ lo cual es una contradicción puesto que el supuesto fue que $\beta(q)$ es el máximo. Por lo tanto, β alcanza su máximo en $p^* = (p_1^*, p_2^*, p_3^*) \in \partial\Theta_0$.

Ahora se demostrará que β alcanza su máximo en $\partial\Theta_0 - \bigcup_{j=1}^5 B_j = B_6 \cup B_7$.

Caso 1: si $p^* \in B_1$, por el Teorema 3.2 en Almendra-Arao y Sotres-Ramos (2012), se tiene que $p^* \in \Theta_1^* = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_1(p_1)\} \subset B_6$.

Caso 2: de formar análoga al caso 1, si $p^* \in B_2$, se tiene que $p^* \in \Theta_2^* = \{(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1]^3 : p_3 = g_2(p_2)\} \subset B_7$.

Caso 3: si $p^* \in B_3 = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : (p_1, p_2, p_3) \in \{1\} \times [0, 1] \times [0, g_1(1)]\}$, por la Proposición 4.3.7, se tiene que $\beta(p_1, p_2, p_3)$ es decreciente respecto a p_2 y creciente respecto a p_3 , por tal razón se cumple que para todo $(p_1, p_2, p_3) \in B_3$, $\beta(p_1, p_2, p_3) \leq \beta(1, 0, g_1(p_1))$. Esto implica que $p^* = (1, 0, g_1(p_1)) \in B_6$.

Caso 4: de forma análoga al caso 3, se tiene que, para todo $(p_1, p_2, p_3) \in B_4$,

¹El teorema de Weierstrass establece que una función continua en un intervalo cerrado y acotado de números reales alcanza sus valores máximo y mínimo en puntos del intervalo.

$\beta(p_1, p_2, p_3) \leq \beta(0, 1, g_2(p_2))$. Esto implica que $p^* = (0, 1, g_2(p_2)) \in B_7$.

Caso 5: si $p^* \in B_5 = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : (p_1, p_2, p_3) \in [g_1^{-1}(0), 1] \times [0, 1] \times \{0\} \cup [0, 1] \times [g_2^{-1}(0), 1] \times \{0\}\}$.

Si $p^* \in [g_1^{-1}(0), 1] \times [0, 1] \times \{0\}$, por la Proposición 4.3.7, se tiene que, para todo $(p_1, p_2, p_3) \in [g_1^{-1}(0), 1] \times [0, 1] \times \{0\}$, $\beta(p_1, p_2, p_3) \leq \beta(g_1^{-1}(0), 0, 0)$. Esto implica que $p^* = (g_1^{-1}(0), 0, 0) \in B_6$.

De forma análoga, Si $p^* \in [0, 1] \times [g_2^{-1}(0), 1] \times \{0\}$, por la Proposición 4.3.7, se tiene que, para todo $(p_1, p_2, p_3) \in [0, 1] \times [g_2^{-1}(0), 1] \times \{0\}$, $\beta(p_1, p_2, p_3) \leq \beta(0, g_2^{-1}(0), 0)$. Esto implica que $p^* = (0, g_2^{-1}(0), 0) \in B_7$.

Finalmente se tiene que, β alcanza su máximo en $p^* \in \partial\Theta_0 - \bigcup_{j=1}^5 B_j = B_6 \cup B_7$. \square

4.4. Ejemplo

En esta sección se presentan dos ejemplos, en ellos el objetivo principal es probar no inferioridad en una comparación triple para el contraste de hipótesis (4.1) usando la prueba de razón de verosimilitudes considerando a la razón de momios y a la razón de proporciones como funciones margen de no-inferioridad.

Razón de momios

Para la razón de momios se considera el contraste de hipótesis

$$H_0^A : p_3 \leq g_1(p_1) \quad o \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad vs \quad H_1^A : p_3 > g_1(p_1) \quad y \quad p_3 > g_2(p_2),$$

donde $g_1(p_1) = p_1/(r_1 + p_1(1 - r_1))$ y $g_2(p_2) = p_2/(r_2 + p_2(1 - r_2))$ con $r_1 \geq 1$ y $r_2 \geq 1$. El espacio nulo es $\Theta_0 = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 \leq g_1(p_1) \quad o \quad p_3 \leq$

$g_2(p_2)\}$.

Note que si la prueba estadística λ es igual a λ_1 , entonces los estimadores de máxima verosimilitud restringidos $(\tilde{p}_1, \tilde{p}_2, \tilde{p}_3)$ para (p_1, p_2, p_3) están dados por

$$\tilde{p}_1 = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}, \quad \tilde{p}_3 = \tilde{p}_1 / (r_1 + \tilde{p}_1(1 - r_1)), \quad \tilde{p}_2 = \hat{p}_2 = x_2/n_2,$$

donde $a = n_1(r_1 - 1)$, $b = -(n_3 - x_1 - x_3 + r_1(n_1 + x_1 + x_3))$, $c = r_1(x_1 + x_3)$.

Por otro lado, si la prueba estadística λ es igual λ_2 , entonces los estimadores de máxima verosimilitud restringidos $(\tilde{p}_1, \tilde{p}_2, \tilde{p}_3)$ para (p_1, p_2, p_3) están dados por

$$\tilde{p}_2 = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}, \quad \tilde{p}_3 = \tilde{p}_2 / (r_2 + \tilde{p}_2(1 - r_2)), \quad \tilde{p}_1 = \hat{p}_1 = x_1/n_1,$$

donde $a = n_2(r_2 - 1)$, $b = -(n_3 - x_2 - x_3 + r_2(n_2 + x_2 + x_3))$, $c = r_2(x_2 + x_3)$.

Caso razón de proporciones

De forma similar para el caso de razón de proporciones se considera el contraste de hipótesis

$$H_0^A : p_3 \leq g_1(p_1) \quad \text{o} \quad p_3 \leq g_2(p_2) \quad \text{vs} \quad H_1^A : p_3 > g_1(p_1) \quad \text{y} \quad p_3 > g_2(p_2),$$

donde $g_1(p_1) = r_1 p_1$ y $g_2(p_2) = r_2 p_2$ con $r_1 < 1$ y $r_2 < 1$. El espacio nulo $\Theta_0 = \{(p_1, p_2, p_3) \in \Theta : p_3 \leq g_1(p_1) \quad \text{o} \quad p_3 \leq g_2(p_2)\}$. Si la prueba estadística λ es igual a λ_1 , entonces los estimadores de máxima verosimilitud restringidos

$(\tilde{p}_1, \tilde{p}_2, \tilde{p}_3)$ para (p_1, p_2, p_3) están dados por

$$\tilde{p}_1 = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}, \quad \tilde{p}_3 = r_1 \tilde{p}_1, \quad \tilde{p}_2 = \hat{p}_2 = x_2/n_2,$$

donde $a = r_1(n_1 + n_3)$, $b = -(n_1 + x_3 + r_1(n_3 + x_1))$, $c = x_1 + x_3$.

Si la prueba estadística λ es igual a λ_2 , entonces los estimador de máxima verosimilitud restringidos $(\tilde{p}_1, \tilde{p}_2, \tilde{p}_3)$ para (p_1, p_2, p_3) están dados por

$$\tilde{p}_1 = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}, \quad \tilde{p}_3 = r_2 \tilde{p}_2, \quad \tilde{p}_1 = \hat{p}_1 = x_1/n_1,$$

donde $a = r_2(n_2 + n_3)$, $b = -(n_2 + x_3 + r_2(n_3 + x_2))$, $c = x_2 + x_3$.

Con el fin de aplicar el Teorema 4.3.8 en el siguiente ejemplo se considera una comparación triple para la razón de momios usando la prueba de razón de verosimilitud.

Ejemplo 4.4.1. *Considere $T_1 = -2 \ln(\lambda_1(x))$ y $T_2 = -2 \ln(\lambda_2(x))$ con λ_j la prueba de razón de verosimilitud para probar no-inferioridad entre el grupo j y el grupo 3 para $j = 1, 2$ utilizando la razón de momios como margen de no-inferioridad. Además, considere la prueba estadística $T = \min\{T_1, T_2\}$, con la siguiente configuración de parámetros, $n_1 = n_2 = n_3 = 20$, $r_1 = 2.25$, $r_2 = 2.2$ y un nivel de significancia nominal $\alpha = 0.05$. Así la región crítica de T se muestra en la Figura 4.2.*

En este caso, la región crítica de Υ es un CCB-3D. De acuerdo al Teorema 4.3.8, el máximo de la función potencia se alcanza en un punto frontera de Θ_0 , con el fin de ilustrar esta afirmación, usando un programa en Mathematica escrito por los autores, se calculó el máximo de la función potencia sobre todo el espacio nulo Θ_0 y se mostró que el máximo se alcanzó en $\partial\Theta_0 - \bigcup_{j=1}^5 B_j$.

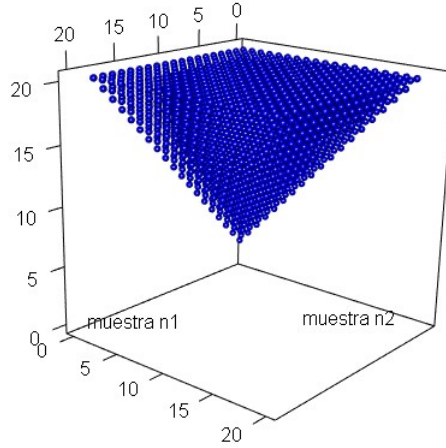


Figura 4.2: Región crítica de T para la razón de momios.

Para ilustrar esto, en la Figura 4.3 se muestra el espacio Θ_0 y también el punto $p = (p_1, p_2, p_3) \in B_6 \cup B_7 \subset \mathbb{R}^3$ (punto rojo) que maximiza la función potencia sobre Θ_0

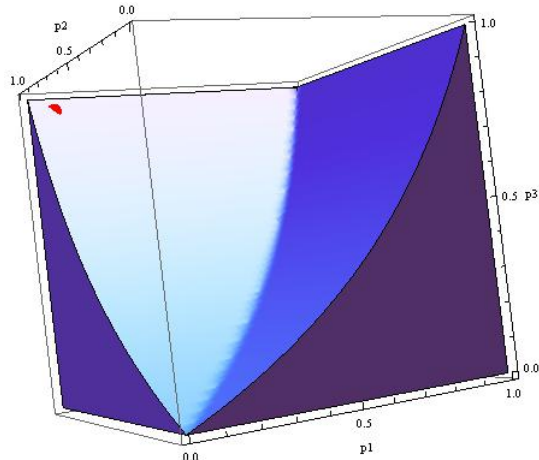


Figura 4.3: Espacio Θ_0 y punto $p = (p_1, p_2, p_3) \in B_6 \cup B_7$ (punto rojo) que maximiza la función potencia sobre Θ_0 .

4.4. EJEMPLO

Ejecutando el mencionado programa, se obtienen los siguientes valores que se presentan en la Tabla 4.1, los cuales corresponden a los tamaños de prueba para la prueba de razón de verosimilitud usando la razón de momios como margen de no-inferioridad para una triple comparación, con un nivel de significancia α .

n	tamaño de prueba	p_1	p_2	p_3	$p_3 = g_1(p_1)$	$p_3 = g_2(p_2)$
20	0.07204800	2.6506×10^{-8}	0.18232500	0.10030700		0.10030671
30	*	*	*	*	*	*
40	0.00293635	0.99780300	0.00087932	0.99505500	0.99507029	0.00043985
50	0.05518930	0.97418700	0.38688800	0.94362000	0.94373617	0.23983952
60	*	*	*	*	*	*
70	*	*	*	*	*	*
80	*	*	*	*	*	*
90	0.05270190	0.90054500	0.02929940	0.80246400	0.80096948	0.01486750
100	*	*	*	*	*	*

Tabla 4.1: Tamaños de prueba para diseños balanceados $n = n_1 = n_2 = n_3$, $\alpha = 0.05$, $r_1 = 2.25$ y $r_2 = 2.2$.

*: el programa muestra la leyenda “Failed to converge to the requested accuracy or precision within 100 iterations”.

En los casos donde aparece * es porque el programa después de 100 iteraciones no encuentra la solución óptima, lo cual se debe al comando Maximize. En los otros casos el máximo se alcanza en un punto $p = (p_1, p_2, p_3)$ tal que se cumple alguna de las ecuaciones $p_3 = g(p_1)$ o $p_3 = g(p_2)$.

De la misma forma en el siguiente ejemplo se considera una comparación triple para la razón de proporciones usando la prueba de razón de verosimilitud.

Ejemplo 4.4.2. Considere $T_1 = -2 \ln(\lambda_1(x))$ y $T_2 = -2 \ln(\lambda_2(x))$ con λ_j la prueba de razón de verosimilitudes para probar no-inferioridad entre el grupo j y el grupo 3 para $j = 1, 2$ usando la razón de proporciones como margen

CAPÍTULO 4 CONJUNTOS CONVEXOS DE BARNARD PARA UNA
COMPARACIÓN TRIPLE

de no-inferioridad. Y considere el estadístico de prueba $T = \min\{T_1, T_2\}$, con $n_1 = n_2 = n_3$ y un nivel de significancia $\alpha = 0.05$.

Las Tablas 4.2 y 4.3 muestran los tamaños de prueba para dos diferentes configuraciones considerando $r_1 = 0.9, r_2 = 0.9$ y $r_1 = 0.9, r_2 = 0.95$, respectivamente.

n	tamaño de prueba	p_1	p_2	p_3	$g_1(p_1)$	$g_2(p_2)$
20	0.121576	1	0.678472	0.9	0.9	
30	0.0713077	0.967152	0.341609	0.870437	0.8704368	
40	0.0574444	0.894431	0.648161	0.808518	0.8049879	
50	**	**	**	**	**	**
60	0.072564	0.0002355	0.99153	0.895234		0.892377
70	0.0573117	0.25566	0.956056	0.862268		0.8604504
80	0.05597	0.821754	0.509874	0.74104	0.7395786	
90	**	**	**	**	**	**
100	*	*	*	*	*	*

Tabla 4.2: Tamaños de prueba para diseños balanceados $n = n_1 = n_2 = n_3$, $\alpha = 0.05$, $r_1 = 0.9$ y $r_2 = 0.9$

n	tamaño de prueba	p_1	p_2	p_3	$p_3 = g_1(p_1)$	$p_3 = g_2(p_2)$
20	0.121577	1	0.152805	0.9	0.9	
30	0.0423912	1	0.988837	0.9	0.9	
40	0.0789544	0.86171	0.988731	0.937858		0.93929445
50	*	*	*	*	*	*
60	0.0636591	0.876527	1	0.955134		0.95
70	0.0580759	0.899313	0.946887	0.901754		0.89954265
80	0.250468	0.930283	0.998056	0.966547		0.9481532
90	0.0911505	0.997924	0.989406	0.943475		0.9399357
100	0.237928	0.962763	0.996759	0.968785		0.94692105

Tabla 4.3: Tamaños de prueba para diseños balanceados $n = n_1 = n_2 = n_3$, $\alpha = 0.05$, $r_1 = 0.9$ y $r_2 = 0.95$

Conclusiones y trabajo futuro

Motivados por el hecho de establecer una metodología que permita construir pruebas estadísticas cuyas regiones críticas siempre sean CCB a partir de una prueba estadística dada, en el capítulo 3 se introdujo una lista de propiedades que la redefinición de una prueba estadística debe de cumplir para garantizar que la nueva región crítica sea un CCB, más aún, se estableció un método para poder redefinir una prueba estadística que cumpla con las propiedades deseadas, garantizando que para la nueva prueba estadística, su región crítica es un CCB, lo cual permite calcular el tamaño de la prueba de no inferioridad de forma eficiente, puesto que, como se evidenció en el Capítulo 3, si la región crítica es un CCB, entonces el tamaño de la prueba es igual al máximo de la función potencia sobre la frontera del espacio nulo.

En el Capítulo 3 se consideraron regiones críticas de la forma $R_{T(c)} = \{(x_1, x_2) \in \chi : T(x_1, x_2) \leq c\}$, pero esta misma estrategia funciona si se consideran regiones críticas de la forma $R_{T(c)} = \{(x_1, x_2) \in \chi : T(x_1, x_2) \geq c\}$. Más aún, dicha metodología se puede aplicar tanto a pruebas de no-inferioridad como a pruebas de superioridad; tanto a pruebas exactas como asintóticas para dos proporciones binomiales independientes.

Debido a la importancia que tienen las regiones críticas convexas, en el

Capítulo 4 se introdujo la definición de un conjunto convexo de Barnard 3D para referir a un conjunto convexo de Barnard para el caso de una comparación triple y con ello se obtuvieron propiedades teóricas que fueron de utilidad para probar un teorema que permite calcular los tamaños de prueba para no-inferioridad en una comparación triple de forma práctica, lo cual reduce el tiempo de cómputo que se invierte en realizar dichos cálculos.

El autor de la presente tesis escribió un programa en Mathematica que permite calcular los tamaños de prueba haciendo uso de la prueba de razón de verosimilitudes para tres muestras binomiales. Haciendo uso del programa mencionado se presentaron dos ejemplos numéricos (caso razón de proporciones y caso razón de momios), que ilustran el buen funcionamiento del teorema establecido.

Finalmente este trabajo contribuyó al desarrollo de la teoría general para no-inferioridad y superioridad bajo el marco teórico considerado.

Trabajo a futuro

1. Extender la metodología de construcción regiones críticas convexas para el caso de comparación triple.
2. Establecer un algoritmo para la construcción de la cápsula convexa de Barnard tridimensional.
3. Estudiar no-inferioridad para una comparación triple para tres muestras con distribución Poisson.
4. Establecer no-inferioridad para el contraste de hipótesis H_0^B vs H_1^B mediante Métodos de comparación múltiple.

5. Extender el Teorema 4.3.8 para el caso de comparación múltiple.

Bibliografía

Almendra-Arao, F. (2009). A study of the classical noninferiority test for two binomial proportions. *Drug Information*, 43:547–571.

Almendra-Arao, F. (2011). Barnard convex sets. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 40(14):2574–2582.

Almendra-Arao, F. (2012). Efficient calculation of test sizes for non-inferiority. *Computational Statistics and Data Analysis*, 56:4138–4145.

Almendra-Arao, F., Castro-Alva, J. J., y Reyes-Cervantes, H. (2013). Convergence of test sizes for the Blackwelder’s non-inferiority test. *Advanced and Applications in Statistics*, 32(1):15–31.

Almendra-Arao, F., Castro-Alva, J. J., y Reyes-Cervantes, H. (2016a). Constructing convenient boundary functions for anti-infective trials. *Journal of Biostatistics*, 13(2):135–154.

Almendra-Arao, F., Castro-Alva, J. J., y Reyes-Cervantes, H. (2016b). Constructing tests to compare two proportions whose critical regions guarantee to be Barnard convex sets. *Statistical Methodology*, 33:160–171.

Almendra-Arao, F., Reyes-Cervantes, H., y Castro-Alva, J. (2017). A new

- margin function for anti-infective trials. *International Journal of Statistics and Probability*, 6(3):204–212.
- Almendra-Arao, F. y Sotres-Ramos, D. (2012). Some properties of non inferiority tests for two independent probabilities. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 41:1636–1646.
- Almendra-Arao, F. y Sotres-Ramos, D. (2014). On the importance in clinical trials that critical regions for comparing 2 independent proportions must be Barnard convex sets. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 48:208–212.
- Berger, R. (1997). Likelihood ratio tests and intersection-union tests. *Advances in Statistical Decision Theory and Applications*, pp. 225–237.
- Berger, R. L. (1982). Quality multiparameter hypothesis testing and acceptance sampling. *Taylor & Francis, Ltd.*
- Blackwelder, W. C. (1982). “Proving the null hypothesis” in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 3(4):345 – 353.
- Castro-Alva, J., Almendra-Arao, F., Reyes-Cervantes, H., y Tajonar-Sanabria, F. (2018). Barnard convex sets in three-arm comparison. *En preparación.*
- CPMP (2004a). *Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*. London: Committee For Proprietary Medicinal Products. Assessed April 22, 2004 at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055895en.pdf>).
- CPMP (2004b). *Points to consider in the choice of non-inferiority margin. Draft*. Committee for Proprietary of Medical Products.

- CPMP (2005). *Guideline on the choice of the non-inferiority margin*. London: Committee For Proprietary Medicinal Products. Accessed July 27, at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>).
- FDA (2001). *Guidance on choice of control group and related design and conduct issues in clinical trials*. Food and Drug Administration. (Assessed May 14, 2001 at <http://www.fda.gov/cder/guidance/4155fml.pdf>).
- FDA (2010). *Guidance for Industry. Antibacterial products: use of non-inferiority trials to support approval. Draft*. Food and Drug Administration.
- ICH (2010). International conference of harmonisation. En *E10*.
- Martín Andrés, A. y Herranz Tejedor, I. (2004a). Asymptotical tests on the equivalence, substantial difference and non-inferiority problems with two proportions. *Biometrical Journal*, 46:305–3119.
- Martín Andrés, A. y Herranz Tejedor, I. (2004b). Exact unconditional non-classical tests on the difference of two proportions. *Computational Statistics & Data Analysis*, 45(2):373–388.
- Phillips, K. F. (2003). A new test of non-inferiority for anti-infective trials. *Statistics in Medicine*, 22:201–212.
- Röhmel, J. y Mansmann, U. (1999). Unconditional non-asymptotic one-sided tests for independent binomial proportions when the interest lies in showing non-inferiority and/or superiority. *Biometrical Journal*, 41:149–170.
- Skipka, G. (2003). The likelihood ratio test for order restricted hypotheses in non-inferiority trials.
- Zhang, Z. (2006). Non-inferiority testing with a variable margin. *Biometrical Journal*, 48:948–965.