

METAANÁLISIS

1. – ASPIRINA (Fleiss 1993, The statistical basis of m-a, Stat. Met. In Med.Res;2:121-145)

Estudio	Aspirina		Control	
	n ₁	p ₁	n ₂	p ₂
1	615	0.0797	624	0.1074
2	758	0.0580	771	0.0830
3	832	0.1226	850	0.1482
4	317	0.1009	309	0.1230
5	810	0.1049	406	0.1281
6	2267	0.1085	2257	0.0970
7	8587	0.1828	8600	0.2000

- 1.- Bajo el modelo de efectos fijos, realizar PH e IC del efecto global.
- 2.- Bajo el modelo de efectos fijos, probar si el efecto del estudio 6 es diferente.
- 3.- Realizar PH e IC bajo el modelo de efectos aleatorios.

2.- UN METAANÁLISIS DE ANTIHISTAMÍNICOS.

La institución reguladora del medicamento en los Estados Unidos (Food and Drug Administration) estableció un grupo de trabajo para investigar la eficacia de los antihistamínicos (en la prevención de los síntomas del catarro común (estornudos, congestión nasal, moqueo,...)).

Decidieron realizar un metaanálisis basado en ensayos clínicos que cumplieran los siguientes criterios: (1) EC doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, (2) el antihistamínico no debía ir asociado a otro medicamento, (3) el catarro común no debía tener más de dos días de antigüedad, (4) los pacientes debían tener, al menos, una intensidad moderada de síntomas a nivel basal (antes de ninguna medicación), y (5) debía existir una evaluación de esta sintomatología entre las 24 y las 48 horas de iniciada la medicación. D'agostino and Weintraub (1995) recopilaron 9 ensayos clínicos. En la tabla a continuación aparecen los resultados para la variable cuantitativa "Decremento respecto al valor basal de sintomatología".

Estudio	Tratados		Placebo		S ₂
	n ₁	\bar{X}_1	n ₂	\bar{X}_2	
1	11	0,273	16	-0,188	0,834
2	128	0,932	136	0,810	0,556
3	63	0,730	64	0,578	0,773
4	22	0,350	22	0,339	0,744
5	16	0,422	15	-0,017	1,374
6	39	0,256	41	0,537	1,614
7	21	2,831	21	1,396	1,285
8	13	2,687	8	1,625	2,089
9	194	0,490	193	0,264	0,828

Se le pide que realice un metaanálisis de estos resultados.

3.- OTRO METAANÁLISIS DE ANTIHISTAMÍNICOS.

Los mismos estudios anteriores pueden ser analizados considerando si el enfermo ha reducido su nivel basal de síntomas en un 50% o más a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

La tabla muestra, tras el total de casos por grupo ('n'), el número ('obs') y la proporción ('P') de casos de cada estudio y grupo que han alcanzado este criterio.

Estudio	ANTIHISTAMÍNICOS			PLACEBO		
	n ₁	Obs ₁	P ₁	n ₂	Obs ₂	P ₂
1	11	3	0,273	12	1	0,083
2	128	54	0,422	136	45	0,331
3	63	10	0,159	64	9	0,141
4	22	13	0,591	22	7	0,318
5	16	1	0,063	15	1	0,067
6	39	1	0,026	41	5	0,122
7	21	10	0,476	21	3	0,143
8	13	10	0,769	8	2	0,250
9	194	47	0,242	193	29	0,150

Realice los metaanálisis de efectos fijos y aleatorios mediante los odds ratios y los riesgos relativos.

4.- UN M-A SOBRE LA VACUNA DE LA TUBERCULOSIS.

Emerson, Hoaglin y Mosteller (Stat in Med, 1996; 15: 1465-1488) presentan un metaanálisis de 7 Ensayos Clínicos sobre la eficacia del la vacuna BCG en la prevención de la Tuberculosis (TBC).

La metodología del último estudio es algo diferente. Se trata de un estudio, realizado en la India, que pretendía establecer definitivamente el efecto de esta vacuna. El número de casos estudiados coincide en ambos grupos ya que se trata de estimaciones, al desconocerse el número exacto de pacientes estudiados. Para dar entrada a un número de casos tan elevado, los criterios diagnósticos para establecer la TBC se basaron en pruebas menos fiables.

Tratados					Controles			Año inicio				
	n	TBC	P(TBC)		n	TBC	P(TBC)					
1	306	6	0,0196		303	29	0,0957			1933		
2	123	4	0,0325		139	11	0,0791			1935		
3	231	3	0,0130		220	11	0,0500			1937		
4	13598	63	0,0046		12867	248	0,0193			1950		
5	2545	8	0,0031		629	10	0,0159			1966		
6	7499	29	0,0039		7277	45	0,0062			1964		
7	88391	504	0,0057		88391	495	0,0056			1968		
RR	I _{RR}	V(I _{RR})	L.I.	L.S.	W _C		OR	I _{OR}	V(I _{OR})	L.I.	L.S.	W _C
0,20	-1,59	0,19	-2,45	-0,72	5,14		0,19	-1,67	0,21	-2,56	-0,77	4,80
0,41	-0,89	0,33	-2,01	0,23	3,07		0,39	-0,94	0,36	-2,11	0,23	2,80
0,26	-1,35	0,42	-2,61	-0,08	2,41		0,25	-1,39	0,43	-2,68	-0,10	2,31
0,24	-1,43	0,02	-1,70	-1,15	50,62		0,24	-1,44	0,02	-1,72	-,16	49,85
0,20	-1,62	0,22	-2,55	-0,70	4,48		0,20	-1,63	0,23	-2,57	-0,70	4,41
0,63	-0,47	0,06	-0,94	0,00	17,72		0,62	-0,47	0,06	-0,94	0,00	17,55
1,02	0,02	0,00	-0,11	0,14	251,15		1,02	0,02	0,00	-0,11	0,14	248,32

En las dos primeras tablas figuran: el número total de casos expuestos (n), el número de casos que desarrollan la enfermedad (TBC), la proporción que representan (P(TBC)), el riesgo relativo (RR), su logaritmo (ln(RR)), varianza (V(ln)), límite inferior (L.I) y superior (L.S.) de su intervalo de confianza al 95% y los pesos para la ponderación en el modelo de efectos fijos (Wc); y los valores correspondientes para el odds ratio.

Las dos últimas tablas resumen los metaanálisis de efectos fijos y de efectos aleatorios basados en el riesgo relativo y en el odds ratio, con los resultados logotransformados (ln) y en la escala original. Aparecen el estadístico de chisquadrado de heterogeneidad (Q) y su nivel de significación (p), el promedio (W) y la varianza (S^2_w) de los pesos; los estadísticos necesarios para la estimación de efectos aleatorios y los valores de las varianzas (D) en ambos modelos.

Riesgo Relativo

	ln(RR)	SE(ln())	LI(ln)	LS(ln)	RR	LI(RR)	LS(RR)
Efectos Fijos	-0,291	0,055	-0,398	-0,184	0,748	0,672	0,832
Efectos Aleat	-1,000	0,361	-1,708	-0,293	0,368	0,181	0,746
Q=110,04	\bar{W} =47,799		U=137,297			Ef Fijos D=0,000	
P=0,000	S^2_w =8336,82		(Q-(C-1))/U=0,758			Ef Aleat D=0,758	

Odds Ratio

	ln(OR)	SE(ln)	LI(ln)	LS(ln)	OR	LI(OR)	LS(OR)
Efectos Fijos	-0,293	0,055	-0,401	-0,185	0,746	0,670	0,831
Efectos Aleat	-1,024	0,362	-1,735	-0,314	0,359	0,176	0,731
Q=111,13	\bar{W} =47,149		U=134,577			Ef Fijos D=0,000	
P=0,000	S^2_w =8158,38		(Q-(C-1))/U=0,781			Ef Aleat D=0,781	

Opine sobre la eficacia de la vacuna BCG.

5.- EFECTO DE LA ASPIRINA.

Se ha hablado mucho sobre el efecto de la aspirina para prevenir el riesgo de accidentes cardiovasculares (infarto, ictus,...) Peto, Collins y Gray realizaron un metaanálisis para estimar el efecto de la aspirina y fármacos similares en la prevención de cualquier evento vascular en el cerebro y en el corazón. En la tabla siguiente (y en eval003.xls) figuran los resultados de los 11 ensayos cinicos sobre este tema localizados por los autores.

Ensayo	Tratados			Control		
	n	obs	Prop	n	obs	Prop
Cardiff I	615	58	0,094	624	76	0,122
Cardiff II	847	129	0,152	878	185	0,211
Paris I	1620	244	0,151	406	77	0,190
Paris I	1563	154	0,099	1565	218	0,139
Amis	2267	395	0,174	2257	427	0,189
CDP-A	758	88	0,116	771	110	0,143
Gamis	317	39	0,123	309	49	0,159
Art	813	102	0,125	816	130	0,159
Aris	365	38	0,104	362	57	0,157
Micristin	672	65	0,097	668	106	0,159
Roma	40	9	0,225	40	19	0,475

Utilice como medida de asociación el odds ratio.

- Ponga a prueba la hipótesis de que todos los tratamientos estudiados tienen el mismo efecto.
- Asumiendo que el efecto es el mismo, estime por intervalo su odds ratio
- Asumiendo que el efecto del tratamiento varía de un estudio a otro, estima la varianza del logaritmo natural del odds ratio.
- Un punto débil del metaanálisis es que, al disponer de tantos casos, cualquier diferencia, por pequeña que sea, resulta estadísticamente significativa ($P < 0.05$). Es decir: detecta efectos que son muy pequeños desde el punto de vista clínico y que no justifican la administración del fármaco. Esta crítica, ¿es tan válida si los resultados se presentan únicamente en forma de prueba de hipótesis como si se presentan únicamente con intervalos de confianza?

6.- OTRO SOBRE ACIDO ACETILSALICILICO.

Un grupo de investigación le hace llegar un extracto de su trabajo acerca de la evidencia científica del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención de diversas dolencias de tipo cardíaco, con la intención de que efectúe los comentarios oportunos. El trabajo consiste en una revisión de la bibliografía sobre el tema, de la cual se citan entre otros los siguientes:

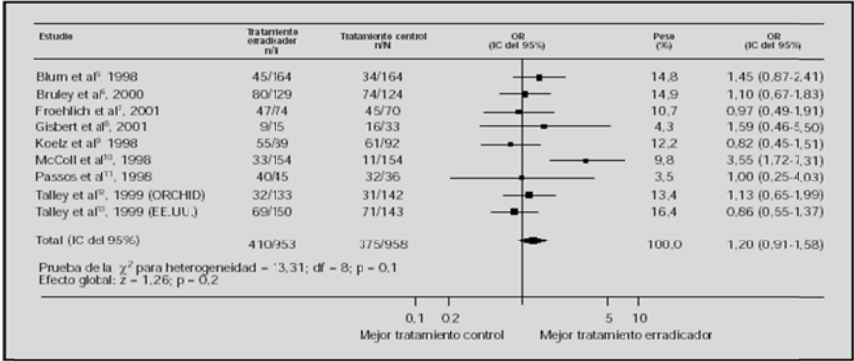
Ref.	Diseño	Dosis AAS	Pacientes	Acontecimientos	OR (IC)
A:	Ensayo clínico	326 mg/48 h	11037 (AAS)	139 (AAS)	0.58
			11034 (no AAS)	239 (no AAS)	(0.47, 0.72)
B:	Cohorte	1-6 comp. / semana	22698 (AAS)	80 (AAS)	1,18
			52630 (no AAS)	157 (no AAS)	(0.90, 1.55)

El punto clave del trabajo es “buscar actuaciones relativas al uso esporádico —diferente de diario— del ácido acetil salicílico o AAS” (cuyo sentido se precisa en la columna Dosis AAS para cada referencia). Aclaran también que el ensayo clínico se realizó en hombres, y el estudio de cohorte sobre mujeres.

- Se le pide que reproduzca, puntualmente y por intervalo del 95%, la estimación conjunta del OR común de ambos estudios bajo la óptica de efectos fijos.
- ¿Cómo debería interpretar este resultado?
- Los autores resumen sus conclusiones del metaanálisis, bajo la hipótesis de efectos fijos y bajo la hipótesis de efectos aleatorios, con el siguiente comentario: “El metaanálisis mostró una OR protectora que era estadísticamente significativa para el análisis de efectos fijos pero no en el de efectos aleatorios”. Responda sin necesidad de hacer los cálculos: ¿cómo interpreta Vd. que debe ser la estimación bajo el modelo de efectos aleatorios?
- Dadas las características de los estudios comparados, qué le parece más adecuado, ¿un modelo de efectos fijos o aleatorios?

7 – INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI. METANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR

Con la ayuda de la tabla resumen, valide los resultados proporcionados por los autores de este metaanálisis (OR=1'20, IC_{95%}=0'91 a 1'58)



	Wc	Wc-Yc	Wc(Yc-Y) ²	Wc ²	V(Y*)	W*c	W*c-Yc
Suma	90'69	13'91	13'29	1165'38		49'76	8'91

FUNDAMENTO: Para establecer un nexo de causalidad entre infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia funcional es preciso demostrar que la erradicación del microorganismo se sigue de una mejoría de los síntomas dispépticos, cuestión que aún no está aclarada. Nuestro objetivo ha sido realizar un metaanálisis de los estudios aleatorizados que comparan el efecto sobre la dispepsia funcional del tratamiento erradicador de *H. pylori* frente al tratamiento con fármacos sin efecto alguno sobre la infección.

PACIENTES Y MÉTODO: *Estrategia de búsqueda:* Internet (PubMed), Registro de Ensayos Clínicos de la Colaboración Cochrane y resúmenes de comunicaciones a congresos hasta 2001. *Criterios de selección:* a) estudios en los que se evaluaba a pacientes con dispepsia funcional e infección por *H. pylori*; b) ensayos clínicos aleatorizados que compararan el tratamiento erradicador y el tratamiento control sin efecto sobre *H. pylori*, y c) seguimiento de al menos 6 meses. La calidad de los estudios se evaluó mediante una escala validada. *Estudio estadístico:* la «variable de resultado» fue el porcentaje de pacientes que mejoraron en cada grupo terapéutico. Se realizó un metaanálisis combinando las *odds ratio* (OR) de los estudios individuales en una OR global.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 estudios que cumplían los criterios de inclusión. Globalmente, 953 pacientes recibieron tratamiento erradicador, mientras que 958 correspondían al grupo control. El porcentaje global de pacientes con mejoría de los síntomas dispépticos en el grupo de tratamiento erradicador fue del 43% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 40-46%) y del 39% en el grupo control (IC del 95%, 36-42%). La OR para el efecto del tratamiento erradicador frente al control fue de 1,20 (IC del 95%, 0,91-1,58). El NNT (número necesario a tratar) con terapia erradicadora para conseguir la mejoría sintomática de uno de ellos fue de 25. Se evidenció heterogeneidad en los resultados, que desapareció al excluir el único estudio que comunicaba resultados positivos claramente discordantes, con lo que el porcentaje de pacientes con mejoría sintomática en el grupo de tratamiento erradicador fue del 47% (IC del 95%, 43-50%) y del 45% en el grupo control (IC del 95%, 41-48%) (OR = 1,06; IC del 95%, 0,85-1,31; NNT = 50).

CONCLUSIONES: El tratamiento erradicador de *H. pylori* no se asocia con una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas en los pacientes con dispepsia funcional.

8.- PARA PENSAR

Cara a realizar un metaanálisis, que le parece más oportuno: ¿incluir todos los ensayos clínicos o sólo aquellos que hubieran dado significativo?

¿Qué cree más práctico, interpretable, cómodo y “fácil de vender”: un tratamiento cuyo efecto se estime por un metaanálisis de efectos fijos o bien por un m-a de efectos aleatorios?

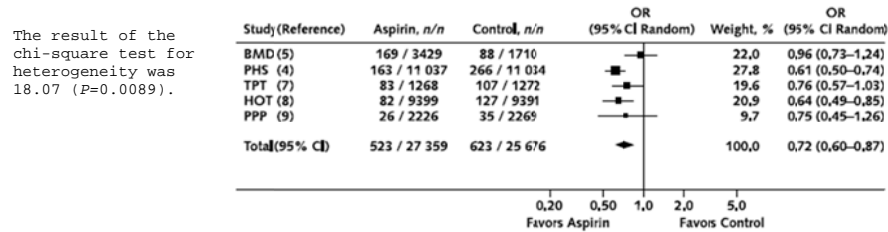
La Epidemiología establece relación causal trabajando con datos no experimentales –por ejemplo entre el cáncer de pulmón y el tabaco. ¿Es un error?, ¿es posible?, ¿en qué se basa?

¿Concuerdan los factores de Hill con la definición formal de causalidad y sus premisas?

¿Concuerdan los criterios de la CE con los factores de Hill?

9.- Meta-Analysis of Total Coronary Heart Disease Events

Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events (Ann Intern Med. 2002;136:161-172). El empleo de aspirina para prevenir acontecimientos de enfermedad cardiovascular en pacientes sin historia de enfermedades cardiovasculares es polémico. Con este metaanálisis se pretendió examinar las ventajas y los daños de la aspirina. Cinco pruebas examinaron el efecto de aspirina sobre acontecimientos cardiovasculares.



Comente los resultados

DISEÑOS CON INTERCAMBIO (CROSS-OVER)

1.- VARIANZA INTRA Y ENTRE: ¿Qué cabe esperar respecto a σ^2_{τ} >, =, < σ^2_{ϵ} ?

2.- INVENTAR DISEÑO: Inventar los datos de un diseño con intercambio en el que el efecto residual sea significativo.

3.- UN SÍNDROME RARO: Los datos de la tabla representan los resultados de un diseño -aleatorio y doble ciego- con intercambio del tratamiento ('crossover') 2x2 para la comparación de Nicardipina (N) y Placebo (P) en pacientes con Síndrome de Raynaud, enfermedad que cursa con dolores momentáneos y repetitivos. Los

datos representan el número de crisis en dos semanas. Entre la administración de ambos tratamientos hubo un periodo de lavado de una semana, considerado suficiente por los investigadores para eliminar posibles efectos tardíos del tratamiento.

La tabla muestra las medias y las desviaciones típicas de las variables dl (diferencia entre los resultados del primer y segundo tratamiento) y sl (suma).

Orden	Casos	d		s	
		\bar{d}	S_d	\bar{s}	S_s
NP	10	-1.0	9.87	49	25
PN	10	12.0	16.34	56.6	30.24

- a) ¿Existe efecto -diferencial con placebo- de Nicardipina en el número de crisis?
- b) Halle un intervalo de confianza al 95% para el efecto que tiene el tratamiento sobre el placebo
- c) Es conocido que un tratamiento clásico (probadísimo) disminuye en promedio en 4 el número de crisis sobre el efecto del placebo. La Agencia del Medicamento le aceptará el registro del nuevo tratamiento si el efecto de éste es por lo menos el 80% del efecto del tratamiento clásico. Se le pide que justifique la conveniencia o no de pedir el registro de Nicardipina.

4.- ASPIRINA A GRANDES DOSIS

Para evaluar el efecto que dos preparaciones diferentes de aspirina tienen en el sangrado gástrico, evaluado por un método radioactivo de cuantificación del mismo, dos grupos de 8 pacientes han recibido ambos preparados en diferentes secuencias (AB o BA) con un conveniente periodo intermedio de descanso o lavado.

La tabla siguiente muestra las medias (\bar{X}) y las desviaciones típicas (S) de las sumas (+) y las restas (-) de los resultados alcanzados con cada tratamiento.

Orden	Casos	\bar{X}_+	S_+	\bar{X}_-	S_-
AB	8	7.2625	3.1645	1.4875	1.4904
BA	8	6.1375	2.5309	-0.3625	1.3575

Poner a prueba los efectos directo y tardío del tratamiento y el efecto período (el efecto tardío, a nivel de ejercicio, ya que, recuerdese, es condición para este diseño, no una conclusión del estudio). Estimar por intervalo el efecto directo del tratamiento.

5.- UN EJEMPLO DE BOLTON (1994).

La patente de un nuevo medicamento expira a los 20 años, momento en el que otros laboratorios farmacéuticos pueden comercializar sus propias preparaciones (o “genéricos”) del mismo medicamento. Para autorizar su registro, la Agencia del Medicamento exige que los niveles sanguíneos de ambos preparados sean similares. En concreto, pide que el “área bajo la curva”

(ABC) de la concentración del nuevo preparado (N) sea entre 0'8 y 1'25 veces el valor ABC del preparado clásico (C).

Dado que se acepta que

$$\log(ABC_N) - \log(ABC_C) = \log(ABC_N/ABC_C) \rightarrow \text{Normal}$$

la Agencia del Medicamento pide demostrar ($\alpha=0'05$) que

$$\log(0'8) < E[\log(ABC_N) - \log(ABC_C)] < \log(1'25)$$

Un laboratorio interesado en la comercialización de un genérico ha realizado un diseño con intercambio (*crossover*) con un periodo de lavado suficiente para eliminar efectos tardíos del tratamiento, cuyos resultados figuran en la tabla siguiente. ¿Se cumplen los criterios de la Agencia?. (Trabájese con logaritmos naturales o neperianos).

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Orden	CN	NC	CN	CN	NC	NC	CN	NC	NC	CN	CN	NC
C	290	201	187	168	200	151	294	97	228	250	293	154
N	210	163	116	77	220	133	140	190	168	161	240	188

Hoja de cálculo:

C	N	ln(C)	ln(N)	ln(N/C)	C	N	ln(C)	ln(N)	ln(C/N)
290	210	5,670	5,347	-0,323	201	163	5,303	5,094	0,210
187	116	5,231	4,754	-0,478	200	220	5,298	5,394	-0,095
168	77	5,124	4,344	-0,780	151	133	5,017	4,890	0,127
294	140	5,684	4,942	-0,742	97	190	4,575	5,247	-0,672
250	161	5,521	5,081	-0,440	228	168	5,429	5,124	0,305
293	240	5,680	5,481	-0,200	154	188	5,037	5,236	-0,199
$\bar{X}=$				-0,4937					-0,0542
$S=$				0,2292					0,3568

SAS:	ORDEN	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
	1	6	-0.493663	0.229159	0.093554	-0.780159	-0.199534
	2	6	-0.054208	0.356802	0.145664	-0.672313	0.305382

6.- REANALIZANDO EL EJEMPLO DE BOLTON (1994).

Ahora estamos interesados en estudiar los efectos tardíos del tratamiento. Para ello, hemos realizado la suma de las observaciones en ambos periodos y realizamos la prueba sobre si esta suma tiene la misma media en ambas secuencias de tratamiento.

Pero dado el consejo de trabajar con logaritmos, hemos decidido realizar la prueba de hipótesis de las formas que se indican, observándose los niveles de significación adjuntos:

t-test con los datos originales:	P=0,3016
t-test con los datos logotransformados:	P=0,2980
Mann-Whitney con los datos originales:	P=0,5128
Mann-Whitney con los datos logotransformados:	P=0,3785

¿Qué opina?

7.- EL EJEMPLO DE SENN (1993)

Suponga que debe realizar un diseño con intercambio AB/BA para comparar dos broncodilatadores para detectar una diferencia entre ambos tratamientos de 30 litros/min en el flujo máximo expiratorio (Peak Expiratory Flow: PEF).

La diferencia entre dos determinaciones del PEF en un mismo individuo tiene una desviación típica de 45 l/min.

¿Cuántos casos se necesitan ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$)?

NOTA: Suponga que no existe efecto periodo ni efecto tardío del tratamiento, por lo que el cálculo se reduce al cálculo habitual para datos apareados].

8.- CASOS NECESARIOS PARA UN ESTUDIO CON INTERCAMBIO.

El Colesterol Total (CT) tiene una variabilidad intraindividual $\sigma_1=20$ unidades. Si se desea realizar un diseño con intercambio para establecer un efecto igual o superior a 15 unidades.

¿Cuántos casos se necesitan ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$) en cada secuencia de tratamiento?

[Supóngase que finalmente se usará este valor $\sigma_1=20$ y, por lo tanto, se usará la distribución normal en lugar de la t de Student].

9.- TAMAÑO DISTINGUIENDO ENTRE VARIABILIDAD ENTRE E INTRA.

Se desea diseñar un EC que tenga una potencia del 80% para detectar (con un $\alpha=0.05$) una diferencia entre el efecto de dos tratamientos de 10 unidades en una variable que tiene una varianza entrecasos (σ_1^2) de 10^2 unidades² y una varianza intracasos (σ_2^2) de 10^2 unidades².

¿Cuántos casos se necesita para un diseño paralelo y para un diseño con intercambio?

10.- EFECTO PERIODO

Imagínese que al realizar el análisis estadístico de unos datos procedentes de un estudio con intercambio (“crossover”) obtiene un efecto periodo significativo. Discuta qué implicaciones tiene este descubrimiento en el momento de realizar el estudio del efecto directo del tratamiento en cuestión, y justifique su respuesta.

11.- DISEÑO CON INTERCAMBIO PARA COMPARAR A Y B

En un diseño con intercambio para comparar dos tratamientos (A y B) se ha observado:

Secuencia	AB		Secuencia	BA	
Periodo	1	2	Periodo	2	1
Caso	A	B	Caso	A	B
1	12	8	5	12	9
2	11	7	6	10	7
3	10	7	7	10	6
4	11	8	8	11	8

a) Halle un intervalo de confianza al 95% para el efecto diferencial entre los tratamientos

b) Para los resultados de la tabla anterior, estime puntualmente el valor de la variancia intraindividual σ_e^2 y la variancia interindividual σ_1^2 .

12.- ENEURESIS.

Recibe el nombre de enuresis la prolongación, más allá del periodo habitual y razonable, de las micciones nocturnas. Para comparar, respecto a placebo, el efecto de un nuevo tratamiento farmacológico, se ha comparado en 29 adolescentes, mediante un diseño con intercambio del tratamiento (*cross-over*), el número de noches –sobre un total de catorce- sin enuresis. Los resultados figuran en la tabla.

Gr1	Caso	1	3	4	6	7	9	11	13	16	18	19	21	22	24	25	27	28
Perd.1	Frmco	8	14	8	9	11	3	6	0	13	10	7	13	8	7	9	10	2
Perd.2	Pcbo	5	10	0	7	6	5	0	0	12	2	5	13	10	7	0	6	2
Gr2	Caso	2	5	8	10	12	14	15	17	20	23	26	29					
Perd1	Pcbo	12	6	13	8	8	4	8	2	8	9	7	7					
Perd2	Frmco	11	8	9	8	9	8	14	4	13	7	10	6					

Nota: Asuma que la variable respuesta es normal. (Ejemplo de Armitage and Hill, 1979.) Para facilitar el seguimiento de la respuesta, incluya resultados intermedios, resalte la respuesta final y comente las premisas necesarias.

a) Estime por intervalo el efecto tardío del tratamiento

b) Estime por intervalo el efecto directo del tratamiento

c) Suponga que además de los efectos farmacológicos y mecánicos del tratamiento (bajar la cantidad de orina, aumentar la presión efectiva de los esfínteres,...) existe, en el caso de haber sido eficaz, un efecto psicológico derivado del aumento de autoconfianza y autoestima (“esto yo ya lo tengo superado”). ¿De qué forma podríamos evaluar la magnitud de este fenómeno en un *cross-over*? Si este fenómeno fuera muy importante, ¿invalidaría este tipo de diseño?

13.- MÉTODO DOCENTE

Para poner a prueba una nueva metodología docente, se ha montado el siguiente experimento. Se ha dividido a los alumnos en dos grupos al azar, de forma que un grupo de alumnos (AN_BC) ha realizado el tema A (que va antes en el temario) con la nueva metodología docente y el tema B con la clásica, mientras que el otro (BN_AC) lo ha hecho al revés. [Nótese que este diseño es una ligera adaptación del *cross-over* clásico en el que los efectos tema y periodo son ‘alias’: están totalmente confundidos.] Posteriormente, se les realiza un examen (puntuado de 0 a 10) para cada tema en ambos grupos.

En la tabla figuran las notas obtenidas por los alumnos de cada grupo, así como las medias y desviaciones típicas de las variables suma y diferencia de las notas obtenidas en cada tema por el mismo alumno. Se pide:

1) Estime, por intervalo, el efecto de la nueva metodología docente.

2) ¿Cómo (no la haga) estimaría, si en algún tema (=periodo) se obtienen mejores notas?

- 3) ¿Cómo (no la haga) estimaría si el hecho de hacer el primer tema con la metodología clásica o nueva afecta al rendimiento en el segundo tema?
- 4) Calcule la correlación entre las notas obtenidas en ambos temas.

Grupo AN_BC	A	B	Suma	Difer	n
Media	7,00	5,10	12,10	1,90	10
desv tip			2,10	0,60	
Grupo BN_AC	A	B	Suma	Difer	
media	7,20	6,00	13,20	1,20	10
desv tip			2,00	0,70	

14.- DISEÑO CON INTERCAMBIO PARA COMPARAR A Y B (2)

Sean los siguientes datos de un estudio cross-over sobre dos tratamientos A y B.

Grupo AB	A (Per=1)	B (Per=2)	Suma	Difer	-Difer
	4	2	6	2	-2
	3	1	4	2	-2
	4	1	5	3	-3
	5	2	7	3	-3
media	4,000	1,500	5,500	2,500	-2,500
desv tip	0,816	0,577	1,291	0,577	0,577
Grupo BA	A (Per=2)	B (Per=1)	Suma	Difer	Difer
	3	1	4	2	2
	3	0	3	3	3
	4	1	5	3	3
	5	2	7	3	3
media	3,750	1,000	4,750	2,750	2,750
desv tip	0,957	0,816	1,708	0,500	0,500

- Estime el efecto directo del tratamiento, de forma puntual y por intervalo.
- Estime el efecto periodo, de forma puntual y por intervalo.
- Estime el efecto tardío del tratamiento, de forma puntual y por intervalo.
- Estime la varianza, sus componentes (intra y entre individuos) y la fiabilidad.

15.- MÁS DE JAQUECAS

La escala de dolor X tiene una variabilidad entresujetos (σ^2_E), que marca diferencias entre unos y otros, y otra intrasujetos (σ^2_I), resultado de la no fiabilidad absoluta del cuestionario o de variaciones naturales de los pacientes. Para evaluar el efecto que dos analgésicos para la jaqueca tiene en X, dos grupos de 10 pacientes han recibido ambos en diferentes secuencias (AB o BA) con un conveniente período intermedio de descanso o lavado. La tabla siguiente muestra medias (\bar{X}) y desviaciones típicas (S) de las sumas (+) y las restas (-) de los resultados alcanzados con cada tratamiento.

Orden	Casos	\bar{X}_+	S+	\bar{X}_-	S -
AB	10	87	29	24	14
BA	10	76	21	- 2	16

- Ponga a prueba y estime por intervalo el efecto directo del tratamiento.
- Ponga a prueba y estime por intervalo el efecto tardío del tratamiento.
- Indique cómo estimaría por intervalo el efecto periodo.
- Estime puntualmente los valores de σ^2_E y σ^2_I
- Calcule la correlación entre los resultados alcanzados con cada tratamiento

BIO-EQUIVALENCIA

1.- UN HIPOTENSOR CON MENOS EFECTOS SECUNDARIOS.

Un laboratorio farmacéutico ha desarrollado una pequeña variante en un producto químico que hace desaparecer los efectos secundarios, no deseables, del mismo. Antes de decidir su venta, quiere comprobar que este cambio químico no ha modificado las propiedades positivas del fármaco, un hipotensor. Deciden declarar ambos productos como equivalentes siempre que la diferencia entre sus efectos hipotensores no alcance los 10 mmHg.

Tras un diseño con datos apareados en 20 individuos obtienen, para la variable diferencia (Referencia menos Nuevo) entre ambos hipotensores: $X_D = 3$ y $S_D = 10$. ¿Qué opina sobre la equivalencia del nuevo hipotensor respecto al clásico?.

2.- MISMO HIPOTENSOR PERO MENOS CASOS.

¿Qué conclusión sacaría si la muestra fuera de 5 casos?

3.- MISMO HIPOTENSOR PERO DIFERENTE HIPÓTESIS.

¿Qué conclusión sacaría –con la muestra de 5 casos- si la hipótesis fuera que el viejo hipotensor no supera al nuevo en 10mmHg o más? [Recuérdese que un hipotensor pretende bajar la presión: interesan resultados negativos).

4.- GENÉRICOS.

Una posibilidad para abaratar los costes de la Sanidad es autorizar a una empresa la venta de un fármaco de otra empresa una vez hayan transcurrido los 20 años de vigencia de la patente. Los “genéricos” son fármacos que tienen el mismo principio activo (la misma sustancia química, por ejemplo) pero han sido fabricados por una empresa diferente.

Para poder comercializar un genérico, la administración suele exigir que se demuestre que el cociente de los niveles en sangre de ambos productos se encuentre entre 0'8 y 1'25. En concreto pide que la media geométrica de dichos cocientes esté entre ambos valores. Nótese que ello equivale a pedir que la media aritmética de la diferencia entre ambos logaritmos se sitúe entre $\log(0'8)$ y $\log(1'25)$. En un diseño con 12 casos apareados, se analizan las concentraciones en

sangre de esta sustancia química obtenidas por ambos productos y se estudia la variable “diferencia de los logN” obteniéndose: $\bar{X}_{DL} = 0.1$, $S_{DL} = 0.2$.

- ¿Se cumplen los criterios de Bioequivalencia?
- ¿A qué variable(s) aplica la premisa de normalidad necesaria?
- ¿Le parece suficiente este criterio de equivalencia? En concreto, ¿qué opinaría de un genérico que tuviera la misma media de la distribución en sangre, pero con una mayor dispersión?

5.- COMPARACIÓN DE PRUEBAS, GRÁFICOS (1)

Sea $-\Delta_1 = \Delta_2 = 20u$

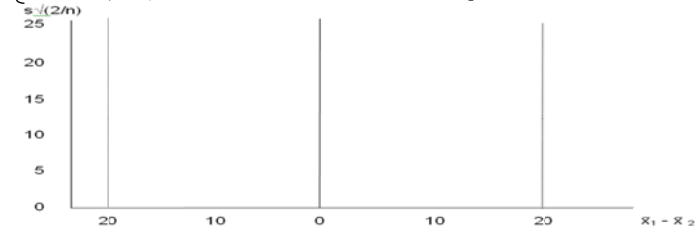
Dibujar un gráfico con: $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ en abscisas (desde -25u hasta +25u)

$s\sqrt{(2/n)}$ en ordenadas (desde 0 hasta 25u)

Marque los límites de la región crítica de la Prueba Doblemente Unilateral (PDU) de equivalencia e interprete las conclusiones a las que se llegaría en cada una de las zonas resultantes, indicando la conclusión para cada zona del gráfico.

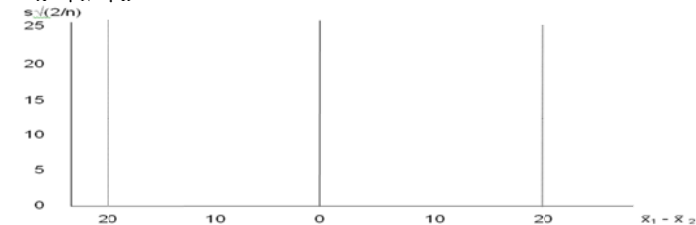
[Asúmase que el número de grados de libertad permite utilizar la distribución normal]

$$\begin{cases} H_0: \mu_N - \mu_R \leq \varepsilon_1 \text{ ó } \mu_N - \mu_R \geq \varepsilon_2 \rightarrow \text{No equivalencia} \\ H_A: \varepsilon_1 < \mu_N - \mu_R < \varepsilon_2 \rightarrow \text{Equivalencia} \end{cases}$$



Ídem para la Prueba clásica de diferencias.

$$\begin{cases} H_0: \mu_N - \mu_R = 0 \rightarrow \text{Diferencias} \\ H_A: \mu_N - \mu_R \neq 0 \rightarrow \text{No diferencias} \end{cases}$$



Superponga ahora ambas regiones y comente qué zonas representan resultados que podrían parecer, a primera vista paradójicos. Y, a partir de ellos, justifique las ventajas de plantear la PDU si el objetivo es demostrar equivalencia.

