

## MATERIAL ADICIONAL

### Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra o el número de pacientes necesarios en el ensayo clínico se estudia previo a la comparación de la eficacia de un nuevo tratamiento *versus* un tratamiento control o placebo (realizado en la fase III).

Consideremos el caso proporcionado en el ejemplo de presión arterial diastólica (DBP) en pacientes con hipertensión (**REVISAR INFORMACIÓN BÁSICA AL FINAL DEL DOCUMENTO**). Para que el tratamiento *A* supere al tratamiento *B*, se debe de contar con una diferencia mínima entre la media de la reducción del valor de DBP del tratamiento *A* y la del tratamiento *B*, esta diferencia denotada con la letra  $\delta$  ( $\mu_A - \mu_B = \delta$ ).

$\mu_A$  Denota la reducción media de DBP con el tratamiento A

$\mu_B$  Denota la reducción media de DBP con el tratamiento B

$\delta$  se denomina **tamaño de efecto del tratamiento comparativo esperado**.

Se requiere tener claros algunos conceptos para encontrar el número de participantes en el ensayo clínico. Algunos elementos son:

- Estimación de la varianza de la variable interés (en el caso del ejemplo que se viene trabajando es la variable *d* para cada tratamiento, esto es,  $d_A$  y  $d_B$ ).
- El tamaño de la diferencia  $\delta$ . La elección de cuánto debe de ser el valor de  $\delta$  es un trabajo conjunto entre el clínico y el bioestadístico, quizá incluir otros profesionales que entiendan mejor el comportamiento de los tratamientos.
- Error tipo I ( $\alpha$ ) probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es verdadera.
- Error tipo II ( $\beta$ ) probabilidad de no rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es falsa.
- Potencia de la prueba ( $1 - \beta$ ) probabilidad de rechazar correctamente la hipótesis nula cuando es falsa.

En esta parte hacemos una pausa al tema cálculo el tamaño de la muestra y nos centramos en el cálculo de los errores tipo I y II. El error tipo I del caso del ejemplo que se ha venido desarrollando se calcula de la siguiente manera:

$$P(\text{rechazar } H_0 | H_0 \text{ es verdadera}) = P(\bar{X}_1 - \bar{X}_2 > x^* | \mu_A - \mu_B = 0)$$

$x^*$  Corresponde a la región de rechazo para el ejemplo anterior considerando la hipótesis nula  $\mu_A - \mu_B = 0$ . La región de rechazo para el ejemplo es:

$$x^* = 0 + t_{0.05, 20+20-2} * s_p * \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = t_{0.05, 38} * \sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{1}{20} + \frac{1}{20}}$$

$$= 1.69 * \sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{1}{10}} = 1.45$$

La región de rechazo es:

Se rechaza la hipótesis nula para valores mayores a 1.45, mientras no se rechaza para valores inferiores.

**Nota:** recuerde que la hipótesis alternativa es unilateral derecha.

De modo que el cálculo del error tipo I es:

$$\begin{aligned} \text{Error tipo I} &= P(\bar{X}_1 - \bar{X}_2 > 1.45 \mid \mu_A - \mu_B = 0) = P\left(\frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_A - \mu_B)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}} > \frac{(1.45) - (0)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}}\right) \\ P(t_{20+20-2} > 1.69) &= P\left(\frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_A - \mu_B)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}} > 1.69\right) = P(t_{20+20-2} > 1.69) \\ P(t_{38} > 1.69) &= 0.05 \end{aligned}$$

Pensemos que de manera hipotética se cree que la diferencia en la reducción promedio del valor DBP del tratamiento A y B es 5 ( $\mu_A - \mu_B = 5$ ) el cual es un valor del parámetro que pertenece a la región de la hipótesis alternativa, entonces la probabilidad cometer el error tipo II es:

$$\begin{aligned} \text{Error tipo II} &= P(\bar{X}_1 - \bar{X}_2 < 1.45 \mid \mu_A - \mu_B = 5) = P\left(\frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_A - \mu_B)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}} < \frac{1.45 - (5)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}}\right) \\ &= P\left(t_{20+20-2} < \frac{1.45 - (5)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}}\right) = P(t_{20+20-2} < -4.15) \\ P(t_{38} < -4.15) &= 0.0001 \end{aligned}$$

Si empleamos la región de rechazo anterior, cuando la diferencia de media poblacional es de 5 la probabilidad de cometer error tipo II es 0.0001, mientras que el poder de la prueba, esto es, la probabilidad de rechazar correctamente la hipótesis nula siendo que no es verdadera es  $1 - 0.0001 = 0.999$ . Ahora piense que se cree que la diferencia promedio entre los tratamientos sea 2 ( $\mu_A - \mu_B = 2$ ) en el valor de DBP, entonces la probabilidad cometer error tipo II es:

$$\begin{aligned} \text{Error tipo II} &= P(\bar{X}_1 - \bar{X}_2 < 1.45 \mid \mu_A - \mu_B = 2) = P\left(\frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_A - \mu_B)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}} < \frac{1.45 - (2)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}}\right) \\ &= P\left(t_{20+20-2} < \frac{1.45 - (2)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}}\right) = P(t_{20+20-2} < -0.65) \end{aligned}$$

$$\text{Error tipo II} = P(t_{38} < -0.65) = 0.26$$

Si empleamos la región de rechazo anterior, cuando la diferencia de media poblacional es de 2 la probabilidad de cometer error tipo II es 0.26. La probabilidad aumento de cometer error tipo II. **Cuando la diferencia de las medias de los tratamientos es pequeña la probabilidad de cometer error tipo II aumenta considerablemente, por este motivo cuando se piensa que la diferencia entre dos tratamientos es pequeña, pero que es importante, entonces conviene de algún modo tener seguridad de que con cierta probabilidad de error tipo I y error tipo II se puede detectar alguna diferencia pequeña pero importante para el estudio.** He aquí la importancia del cálculo del tamaño de individuos para asegurar una detección de la diferencia de medias con determinada probabilidad de cometer error tipo I y error tipo II.

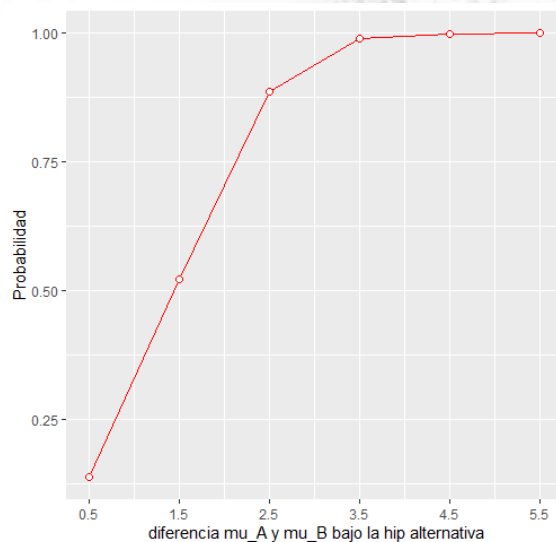
Aprovechando que abordamos el tema del cálculo del error tipo II de la prueba, entonces obtengamos el cálculo del poder dicha prueba para una diferencia ( $\delta$ ) específica en la hipótesis alternativa (Ver tabla en la parte inferior). Con base a lo anterior es fácil representar la potencia de la prueba. Y la ecuación que nos proporciona el poder de dicha prueba es:

$$\text{poder}_{\text{prueba}} = 1 - \text{Error tipo II} = 1 - P(\bar{X}_1 - \bar{X}_2 < 1.45 \mid \mu_A - \mu_B = \theta > 0)$$

$$\text{poder}_{\text{prueba}} = 1 - P\left(t_{38} < \frac{1.45 - (\delta)}{\sqrt{7.33} * \sqrt{\frac{2}{20}}} \mid H_a\right)$$

$\delta$	$\text{poder}_{\text{prueba}}$
0.5	0.137
1.5	0.523
2.5	0.886
3.5	0.989
4.5	0.999
5.5	1

La gráfica de la tabla anterior se muestra enseguida:



El código en R para el cálculo de la potencia de la prueba y gráfico es el siguiente:

```
####potencia de la prueba####
x<-c(0.5:6)
po<-function(x,f)
{
  p<- 1-pt((1.45-x)/(sqrt(7.33)*sqrt(2/(20))),f)
  return(round(p,3))
}
y<-po(x,38)
da<-data.frame(x,y)
####grafica de la potencia de la prueba#####
library(ggplot2)
ggplot(da,aes(x,y)) + scale_x_continuous(breaks =x)+
geom_line(colour="red") +
geom_point( size=2, shape=21, fill="white", colour="red") + xlab(" diferencia mu_A y
mu_B bajo la hip alternativa")+ylab("Probabilidad")
theme_minimal()
```

Retomando nuevamente al cálculo del tamaño de la muestra. Suponiendo que el equipo de investigación específica que le interesa detectar una diferencia de al menos 6, de modo que,  $\mu_A - \mu_B = \delta = 6$ . La varianza se debe de estimar de alguna manera, por lo general se estima a partir de datos de algún estudio previo pero similar a la población objetivo que se tiene en el actual estudio. Supongamos que cuidadosamente de un estudio piloto se obtuvo una estimación de la desviación estándar igual a  $s = 8$ . Considerando un valor del error tipo I igual a 0.05 y una potencia igual a 0.80, los cuales son lo más comunes. La ecuación para determinar el número de participantes es la siguiente:

$$n \geq \frac{12}{\left(\frac{\mu_A - \mu_B}{\sigma}\right)^2}$$

Sustituyendo los valores correspondientes al denominador queda:

$$n \geq \frac{12}{\left(\frac{6}{8}\right)^2} = \frac{12}{0.56} = 21.333 \approx 21$$

En cada grupo se requerirán de al menos 21 participantes para lograr detectar la diferencia de 6 con un poder de la prueba igual 0.8 (80%) y una probabilidad de cometer error tipo I igual a 0.05 (5%).

## ANEXO. Utilice los datos de presión arterial diastólica (DBP.xlsx).

La presión arterial diastólica (DBP) de cada paciente fue medida al inicio del estudio, el paciente se colocaba en posición supina (posición corporal acostado boca arriba) para después medir su presión diastólica ( $y_1$ ). Después de la anterior medición, se realizó la asignación aleatoria de dos tratamientos ( $A$  y  $B$ ) en un total de 40 pacientes, a 20 participantes se les asignó el tratamiento  $A$  y los restantes 20 el tratamiento  $B$ . A los cuatro meses después de haber consumido los tratamientos y bajo supervisión continua de los participantes por parte los investigadores del estudio, se realizaron nuevamente mediciones de DBP ( $y_2$ ).

El objetivo principal de este ensayo clínico FASE III es investigar si el tratamiento  $A$  (nuevo medicamento) reduce de forma más efectiva la DBP comparado con el tratamiento  $B$  (control), es decir se tiene un estudio de superioridad.

El método estadístico para verificar si el tratamiento  $A$  tiene mayor capacidad en reducir el valor de DBP que el tratamiento placebo es la prueba clásica de  $t$  de student.

La prueba  $t$  de *student* es usada para comparar la media de dos grupos generados por los tratamientos, requiere que la variable respuesta sea continua y con distribución normal.

Sin embargo, para llevar a cabo el análisis de si el tratamiento  $A$  tiene mayor efectividad en el valor de DBP comparado con tratamiento  $B$  se **construye una nueva variable**, la cual consiste en la diferencia del valor de  $y_{1i}$  versus  $y_{2i}$ .

$$d_{Ai} = y_{1i} - y_{2Ai}$$

$$i = 1, 2, \dots, 20$$

$y_{1i}$  Denota la medición de la presión diastólica en la persona  $i$  al inicio del estudio y antes de consumir el medicamento  $A$

$y_{2Ai}$  Denota la medición de la presión diastólica en la persona  $i$  después de los cuatro meses y tras haber consumido el tratamiento  $A$ .

$d_{Ai}$  Denota la reducción del DBP bajo el tratamiento  $A$

De la misma manera para el tratamiento o medicamento  $B$

$$d_{Bi} = y_{1i} - y_{2Bi}$$

$$i = 21, 22, \dots, 40$$

$y_{2i}$  Denota la medición de la presión diastólica en la persona  $i$  al inicio del estudio y antes de consumir el medicamento  $B$ .

$y_{2Bi}$  Denota la medición de la presión diastólica en la persona  $i$  después de los cuatro meses y tras haber consumido el tratamiento  $B$ .

$d_{Bi}$  Denota la reducción del DBP bajo el tratamiento  $B$



Se forman dos grupos  $d_B$  y  $d_A$  de modo que la idea es comparar las medias de dichos grupos. En otras palabras, con la prueba  $t$  se comprobará la media de las diferencia o reducción del DBP de los dos tratamientos.

sujeto	trat	DBP_inicial	DBP_final	$d_i$	
1	A	114	105	9	} $d_A$
2	A	116	101	15	
3	A	119	98	21	
4	A	115	101	14	
5	A	116	105	11	
6	A	117	102	15	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	} $d_B$
36	B	119	111	8	
37	B	116	109	7	
38	B	116	112	4	
39	B	117	115	2	
40	B	118	115	3	

La hipótesis de investigación que se tiene es la siguiente:

**“El tratamiento A tiene más capacidad reductora en el valor de DBP que el tratamiento B”.**

Las hipótesis estadísticas a someter son:

$$H_0: \mu_A - \mu_B = 0 \quad Vs \quad H_0: \mu_A - \mu_B > 0 \quad (1)$$

Lo que equivale a estampar lo siguiente:

$$H_0: \mu_A = \mu_B \quad Vs \quad H_0: \mu_A > \mu_B \quad (2)$$

$\mu_A$  Denota la reducción media del DBP con el tratamiento A

$\mu_B$  Denota la reducción media del DBP con el tratamiento B

Sean:

$\bar{X}_A$  Denota la reducción media muestral del DBP con el tratamiento A

$\bar{X}_B$  Denota la reducción media muestral del DBP con el tratamiento B

$S_A^2$  Denota la varianza del DBP con el tratamiento A

$S_B^2$  Denota la varianza del DBP con el tratamiento B

$n_A$  Denota el número de participantes en el tratamiento A

$n_B$  Denota el número de participantes en el tratamiento B

$S_p^2$  Estimador de la varianza conjunta, es una manera de estimar la varianza del estudio cuando se tiene que la varianza de la variable de interés es la misma en ambos grupos tratamientos.

La información muestral es:

$$\bar{X}_A = 15.2$$

$$\bar{X}_B = 4.8$$

$$S_A^2 = 8.80$$

$$S_B^2 = 5.85$$

$$n_A = 20$$

$$n_B = 20$$

$$S_p^2 = \frac{(20 - 1) * 8.80 + (20 - 1) * 5.85}{20 + 20 - 2} = 7.33$$