



COLEGIO DE POSTGRADUADOS

INSTITUCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS AGRÍCOLAS

CAMPUS MONTECILLO

SOCIOECONOMÍA, ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA
ESTADÍSTICA

PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA COMO PROBLEMAS DE DECISIÓN BAJO INCERTIDUMBRE

DALILA LÓPEZ SÁNCHEZ

T E S I S

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

MONTECILLO, TEXCOCO, EDO. DE MÉXICO
2014

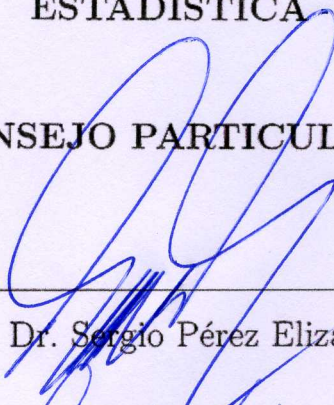
La presente tesis titulada: **PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA COMO PROBLEMAS DE DECISIÓN BAJO INCERTIDUMBRE**, realizada por el alumno: **DALILA LÓPEZ SÁNCHEZ**, bajo la dirección del Consejo Particular indicado ha sido aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS

**SOCIOECONOMÍA, ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA
ESTADÍSTICA**

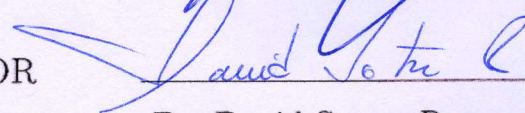
CONSEJO PARTICULAR

CONSEJERO



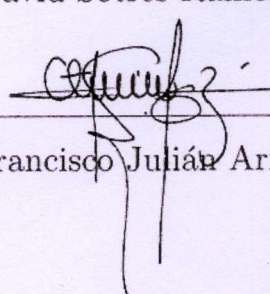
Dr. Sergio Pérez Elizalde

ASESOR



Dr. David Sotres Ramos

ASESOR



Dr. Francisco Julián Ariza Hernández

Montecillo, Texcoco, México, Noviembre de 2014

Pruebas de bioequivalencia como problemas de decisión bajo incertidumbre

Dalila López Sánchez

Resumen

Para la comercialización de un fármaco de prueba requiere el establecimiento de bioequivalencia entre éste y uno de referencia. En este trabajo se propone un enfoque bayesiano para los estudios de bioequivalencia basados en la diferencia de las medias poblacionales, $\theta = \mu_P - \mu_R$, de variables farmacocinéticas. La declaración de bioequivalencia puede ser descrita como un problema de decisión bajo incertidumbre donde las acciones alternativas son: declarar no bioequivalencia o declarar bioequivalencia. La decisión óptima es aquella que minimiza la pérdida esperada *a posteriori*. Se proponen funciones de pérdida y distribuciones *a priori* apropiadas para el problema de bioequivalencia en los casos en que las varianzas de las variables farmacocinéticas de prueba y referencia son iguales. Se observa que con el enfoque de toma de decisiones se obtiene una interpretación directa, en términos de utilidad esperada, de los resultados de un estudio de bioequivalencia.

Palabras clave: bioequivalencia, parámetro, pérdida esperada, análisis de decisión, semiconjugada.

Bioequivalence trials as decision problems under uncertainty

Dalila López Sánchez

Abstract

In order to establish by statistical bioequivalence between a test and reference drug a bioequivalence trial is required. A Bayesian approach to bioequivalence studies related to the difference of population means, $\theta = \mu_P - \mu_R$, of pharmacokinetic variables is proposed. The bioequivalence statement can be described as a decision problem under uncertainty where the alternative actions are: reject bioequivalence or accept bioequivalence. The optimal decision is such that the posteriori expected loss is minimized. Loss functions and prior distributions appropriated to bioequivalence problem are proposed considering equal variances of the test and reference pharmacokinetic variables. It is observed that the decision-making approach, a straightforward interpretation, in terms of expected utility, about the results of bioequivalence studies is obtained.

Keywords: bioequivalence, parameter, expected loss, decision analysis, semi-conjugacy.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por su apoyo económico brindado durante mis estudios de posgrado.

Al Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT) por el apoyo económico brindado para la culminación del presente trabajo.

Al Colegio de Postgraduados, por haberme brindado la oportunidad de seguir mi formación académica en sus aulas.

A los integrantes de mi Consejo Particular:

Dr. Sergio Pérez Elizalde, por su excelente dirección y apoyo desinteresado para la realización del presente trabajo.

Dr. David Sotres Ramos por el apoyo desinteresado en la culminación del presente trabajo.

Dr. Francisco J. Ariza Hernández por sus observaciones y sugerencias para la realización del presente trabajo.

A mis profesores, amigos y compañeros de clases.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Introducción	1
1.2. Objetivos	4
1.2.1. Objetivo general	4
1.2.2. Objetivos particulares	4
1.3. Descripción del problema	5
2. Antecedentes pruebas de bioequivalencia	6
2.1. Bioequivalencia	6
2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia	
Promedio	7
2.2.1. Diseño cruzado	9
2.2.2. Método de dos pruebas unilaterales	12
2.2.3. Métodos Bayesianos	14
2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión	18
2.3.1. Familias conjugadas de distribuciones iniciales	18

ÍNDICE

2.3.2.	Intervalos de credibilidad	20
2.3.3.	Análisis de decisión	21
2.3.4.	Contraste de hipótesis y estimación puntual	22
2.3.5.	Pérdida esperada	25
3.	Prueba de bioequivalencia como problemas de decisión	27
3.1.	Planteamiento del problema	27
3.2.	Construcción de las pruebas	28
3.2.1.	Función de pérdida de Lindley	28
3.2.2.	Función de pérdida 0 – 1	38
3.3.	Ejemplo	40
3.3.1.	Prueba TOST	40
3.3.2.	Método bayesiano propuesto	42
4.	Análisis frecuentista	47
4.1.	Caso I. Varianza conocida	48
4.2.	Caso II. Varianza desconocida	48
4.3.	Simulación	49
4.3.1.	Función de pérdida de Lindley	51
4.3.2.	Función de pérdida 0 – 1	53
4.3.3.	Prueba Doble Unilateral	55

ÍNDICE

5. Discusión	56
6. Conclusiones	58
Referencias	60
A. Apéndice	63
A.1. Pérdida Esperada para el caso de varianzas desconocidas	63
B. Apéndice B	65
B.1. Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida de Lindley	65
B.2. Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida 0-1	68
B.3. Prueba TOST: Criterio $\pm 20\%$ de la media de referencia	70

Índice de tablas

3.1. Resultados de los parámetros farmacocinéticos evaluados del medicamento de Prueba y Referencia	41
3.2. Intervalos de confianza para los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente	41
3.3. Intervalos de credibilidad al 95 % para los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente	43
3.4. Pérdida esperada, probabilidades <i>a posteriori</i> para θ en $(-\Delta, \Delta)$ e intervalos de credibilidad al 95 % criterio $\pm 20\%$ de μ_R	45

Índice de figuras

2.1. Parámetros farmacocinéticos del perfil concentración-tiempo.	9
2.2. Diseño cruzado 2 x 2. Tomada de (Chow y Liu, 2008).	11
3.1. Distribución <i>a priori</i> para θ con distribución normal con media 0 y varianza τ_0^2	31
3.2. Muestra gráfica de la función de pérdida para distintos tamaños de muestra $n = 3, 9, 12, 18, 24, 30, 40, 60$ y $\Delta = 20$, establecida por Lindley (1998).	33
3.3. Curva concentración plasmática-tiempo para medir la biodisponibili- dad de los medicamentos de prueba y referencia.	41
3.4. Función de pérdida para los datos de la tabla 3.1 para los tres paráme- tros farmacocinéticos.	42
3.5. Pérdida esperada -0.0436, -0.0436,-0.0485 para $ABC_{0,12}$, $ABC_{0,\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ respectivamente.	43
3.6. Representación de la densidad <i>a posteriori</i> , <i>a priori</i> y verosimilitud de los datos usando la regla (0.8,1.25).	45
3.7. Representación de la densidad <i>a posteriori</i> , <i>a priori</i> y verosimilitud de los datos usando la regla $\pm 20\% \mu_R$	46

ÍNDICE DE FIGURAS

4.1. Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10,15,20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.	51
4.2. Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10,15,20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.	52
4.3. Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10,15,20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.	53
4.4. Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10, 15, 20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.	54
4.5. Potencia de la Prueba para la prueba TOST con diferentes niveles de σ y tamaños de muestra.	55

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

La necesidad de aplicar un método estadístico para inferir sobre cierta cantidad de interés, implica que dicho método, debe ofrecer aproximaciones confiables del valor verdadero del parámetro usando la información proporcionada por los datos. En el campo de la medicina, los denominados ensayos de bioequivalencia, resultan de importancia, ya que se refieren a pruebas que se realizan a medicamentos de prueba o genéricos antes de salir al mercado, para establecer si son bioequivalentes a uno de referencia; principalmente para evitar el riesgo de daño a la salud para los consumidores de tales fármacos.

Por ello, las industrias farmacéuticas y las instancias que regulan y controlan la salida y distribución de medicamentos en el mercado, centran su atención en los métodos estadísticos usados para determinar bioequivalencia, respecto a la biodisponibilidad promedio en la población, principalmente.

La agencia estadounidense para la regulación de fármacos y alimentos [FDA \(2003\)](#) define Bioequivalencia como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y cantidad a la que un ingrediente o principio activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción del fármaco cuando es administrado a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente. Esto es, sus efectos en términos de eficacia y seguridad serán

1.1. Introducción

esencialmente los mismos. La FDA también define Biodisponibilidad como la velocidad y el grado a la que el ingrediente o fracción activa es absorbida de un fármaco e inicia su disponibilidad en el sitio de acción.

Algunos procedimientos empleados en estudios de bioequivalencia son: pruebas unilaterales doble (TOST) establecidas por [Schuirmann \(1987\)](#), pruebas de Unión intersección(UIT) por [Berger y Hsu \(1996\)](#) entre otras, aunque de mayor uso ha sido la primera. Sin embargo, también han surgido críticas hacia el procedimiento TOST considerándolo como liberal y además que muestra un tamaño de prueba mas grande que el nivel de significancia, la primera compromete la seguridad del consumidor, la última pone una carga excesiva sobre el fabricante ([Berger y Hsu, 1996](#)).

El interés del presente trabajo radica en el uso del enfoque bayesiano en Estudios de Bioequivalencia(EB), la teoría estadística frecuentista ha sido empleada hasta la actualidad, sin embargo debido a la falta de ajuste de las pruebas existentes en determinado conjunto de datos, origina que nuevos métodos sean buscados.

En este trabajo se propone evaluar Bioequivalencia (BE) como un problema de decisión. Esto es, si un medicamento genérico o de Prueba (P) es ó no bioequivalente a un medicamento estándar (o de Referencia, R). De esta forma, [Lindley \(1998\)](#) propone considerar el caso simple de toma de decisiones: Aceptar o rechazar bioequivalencia. Además, considera que no es obvio que la mejor forma de rechazar una decisión sea a través de pruebas de significancia o intervalos de confianza. Más allá de encontrar una prueba óptima, la cual consiste en la región crítica óptima como aquella con mayor potencia para un cierto nivel de significación; esto es, el conjunto de resultados más probable cuando la hipótesis nula es falsa. Como comúnmente se realiza, es seguramente más relevante para las industrias farmacéuticas y las instituciones reguladoras, encontrar un procedimiento de decisión óptima, es decir que muestre la pérdida o el riesgo de tomar cierta decisión. También, explica que el estudio basado en decisión sugiere que las pruebas de significancia no son la mejor forma de actuar en estos casos porque dichos procedimientos usan suposiciones posiblemente inapropiadas y no reconocidas sobre la estructura de la función de pérdida. Así, el ensayo de bioequivalencia podría basarse en la toma de una decisión bajo incertidumbre.

Por ello, en este trabajo se desarrolla una prueba de análisis de decisión, a partir del enfoque propuesto por [Lindley \(1998\)](#). La cantidad de interés o parámetro sobre el cual depende la decisión, es la diferencia de las medias (θ) de las variables farma-

1.1. Introducción

cocinéticas transformadas logarítmicamente (considerándose normales) para evaluar Bioequivalencia promedio en un diseño cruzado. Berger y Hsu (1996) mencionan que en el diseño cruzado a dicho parámetro se debe asignar una función de pérdida que mida la pérdida o el costo cuando el valor verdadero del parámetro es θ y su estimación sea un valor específico del estimador del parámetro, se considera a la estadística suficiente el promedio de las diferencias entre las realizaciones de los medicamentos R y P para cada sujeto de la muestra (\bar{d}). En este trabajo se asignó una función de pérdida con características similares a la densidad normal pero invertida, además se asignaron distribuciones *a priori* apropiadas en los casos en que las varianzas de las variables farmacocinéticas de los medicamentos de prueba y referencia son iguales. Se consideraron los casos de varianza conocida y desconocida.

El enfoque que se propone está dirigido principalmente a estudios cruzados, sin embargo la metodología de toma de decisiones, puede emplearse a estudios en paralelo. Se selecciona el diseño dependiendo de las características del fármaco, principalmente la variabilidad de las sustancias o ingredientes activos.

La teoría bayesiana de toma de decisiones enfocada a problemas de bioequivalencia marcan su diferencia respecto al enfoque frecuentista al obtener una interpretación directa, en términos de la utilidad esperada, pues en este contexto el procedimiento busca minimizar la pérdida esperada a posteriori, más allá de limitarse a pruebas de significancia como se ha mencionado anteriormente.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

- Proponer una prueba de bioequivalencia óptima basada en la teoría bayesiana de toma de decisiones.

1.2.2. Objetivos particulares

- Usar como función de pérdida continua con forma de una densidad normal pero invertida que permite de forma coherente formular la prueba de bioequivalencia como un problema de toma de decisiones.
- Evaluar bioequivalencia como un problema de toma de decisiones usando la función de pérdida cero uno.
- Extender el análisis considerando casos de varianza conocida y desconocida.
- Comparar las propiedades frecuentistas de los procedimientos propuestos con el método de dos pruebas unilaterales.

1.3. Descripción del problema

En el desarrollo de nuestras actividades es común enfrentarse a situaciones que demandan tomar decisiones. Sin embargo, para llegar a tomar una decisión correcta se deben considerar varios aspectos, desde las posibles causas hasta las consecuencias resultantes de dicha decisión. Debido a esto, nos enfrentamos a la búsqueda de algún método que asegure con mayor grado de certeza si la decisión elegida es correcta.

Cada decisión elegida conlleva consecuencias, en algunos casos no existen daños como por ejemplo: la elección del color de la vestimenta a usar en un cierto día; por el contrario, al elegir un medicamento que se administrará para contrarrestar un padecimiento, quien toma la decisión tiene en sus manos la salud y seguridad de los individuos.

Dentro del campo de la medicina es necesario establecer un método que nos garantice resultados altamente confiables, ya que se pone en riesgo la seguridad de las personas que participan en los estudios, y además se busca reducir el riesgo para quienes consumirán dicho medicamento en el futuro.

Aunque existen métodos ya establecidos en Normas Nacionales e Internacionales, el propósito de este trabajo es el método alternativo al análisis tradicional en estudios de bioequivalencia. Basado en la teoría de toma de decisiones, considerando que la elección entre un medicamento de prueba y uno de referencia es un problema de decisión bajo incertidumbre. Es decir, se propone un procedimiento de decisión óptima que es de interés para la empresas farmacéuticas e instituciones reguladoras.

Capítulo 2

Antecedentes pruebas de bioequivalencia

2.1. Bioequivalencia

Un estudio de Bioequivalencia involucra la comparación entre un medicamento de Prueba o Genérico(P) y uno de Referencia(R). También pueden utilizarse estas pruebas en extensiones de la línea de medicamentos, como la dosificación, nuevas formas de dosis(por ejemplo, los cambios de liberación inmediata a liberación prolongada) y nuevas vías de administración ([FDA, 2001](#)). Las dos formulaciones(P y R) son consideradas bioequivalentes si tienen la misma biodisponibilidad tras la administración de las mismas dosis molares en idénticas condiciones.

Por otro lado, es importante conocer que Biodisponibilidad es definida como la cantidad de fármaco que llega de forma activa a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede a ésta. Dos especialidades farmacéuticas serán bioequivalentes, si tanto la concentración de fármaco activo como la velocidad a la que éste accede a la circulación sistémica difieren o se encuentran dentro de unos límites específicos ([FDA, 2003](#)).

Para entender a que nos referimos cuando hablamos de medicamento de prueba y medicamento de referencia, de acuerdo con [Wellek \(2003\)](#) se definen como sigue:

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

Definición 2.1 *Medicamento de Referencia: Se refiere al producto con la sustancia activa del cual el fabricante posee la patente o el registro para poder ser comercializado y prescripto.*

Definición 2.2 *Medicamento Genérico: Es una imitación de un fármaco en específico de algún fabricante primario que ya ha sido aprobado para su venta en el mercado y es prescripto para propósitos terapéuticos por muchos años pero no es protegido por tiempo prolongado por la patente. En cuanto a los ingredientes activos biológicamente, tal fármaco genérico es químicamente idéntico al producto original.*

[Wellek \(2003\)](#) indica que el efecto biológico real de una droga depende de múltiples factores adicionales que se refieren al proceso completo de la preparación farmacéutica de una droga, algunos ejemplos son: concentraciones y propiedades químicas de excipientes, tipo de procedimiento mecanizado, elección del tipo de recubrimiento de tabletas, y el tiempo y la fuerza de la compresión aplicada durante la manufactura.

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

En Bioestadística, un ensayo que se realiza con el propósito de demostrar que no existe diferencia relevante entre dos tratamientos (o quizá más), es denominado ensayo de equivalencia. La construcción rigurosa de un procedimiento de prueba para el análisis confirmatorio en un ensayo de equivalencia requiere de herramientas matemáticas avanzadas.

Bioequivalencia promedio consiste en comparar estadísticamente la biodisponibilidad promedio de cada población que recibe la fórmula del medicamento. Es decir, evaluar si las respuestas promedio entre los individuos en las dos formulaciones son similares.

En este contexto la hipótesis a probar se refiere a algún parámetro θ de valor real, el cual provee una medida del grado de disimilaridad de las distribuciones de probabilidad involucradas, como lo explica ([Wellek, 2003](#)). Por ejemplo, en el caso específico de un diseño en paralelo usado para prueba de bioequivalencia de dos tratamientos X y Y con medias μ_x y μ_y desconocidas, una selección obvia $\theta = \mu_x - \mu_y$. La hipótesis

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

de equivalencia, cuya compatibilidad con los datos quiere asegurarse, especifica que θ está contenido en una vecindad de algún valor de referencia θ_0 .

La agencia estadounidense para la regulación de fármacos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) (FDA, 2001) establece que el procedimiento general es construir un intervalo de confianza al 90 % para la cantidad de interés $\mu_P - \mu_R$ (μ_P denota la media poblacional del producto de prueba y μ_R la media poblacional del producto de referencia) y concluir bioequivalencia promedio si dicho intervalo está contenido en un intervalo $[\theta_L, \theta_U]$. Debido a la naturaleza de la teoría normal de intervalos de confianza, esto es equivalente a llevar a cabo dos pruebas unilaterales (TOST , Two One-Sided Test) a un nivel de significancia del 5 %.

Las variables que se consideran para probar bioequivalencia son: Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el último tiempo (ABC_0^t), el área bajo la curva medida desde el tiempo 0 hasta el infinito (ABC_0^∞) y la Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) (EMEA, 2000; FDA, 2003). Las variables farmacocinéticas estan definidas a continuación:

ABC_0^t : Área Bajo la Curva de la Concentración en sangre, plasma o suero de la formulación individual medida del tiempo 0 hasta el tiempo t, donde t es el último punto de tiempo, la cual es calculada por regla trapezoidal.

ABC_0^∞ : Área Bajo la Curva de la Concentración en sangre, plasma o suero, de la formulación individual medida del tiempo 0 al infinito. Es decir, se calcula por extrapolación con base en la prolongación de la recta en la fase de eliminación. Se expresa como $ABC_0^\infty = ABC_0^t + C_t/\lambda_z$, C_t es la última concentración de la droga medida hasta el tiempo t y λ_z es la constante de la tasa de eliminación terminal.

$C_{m\acute{a}x}$: Concentración plasmática máxima. Representa la concentración plasmática alcanzada luego de la administración extravascular de un fármaco y está relacionado con la cantidad de medicamento absorbido; se alcanza a un tiempo conocido como tiempo máximo de la concentración pico ($T_{m\acute{a}x}$).

Pueden observarse gráficamente los parámetros farmacocinéticos en la figura 2.1.

El tipo de diseño para comparar las variables farmacocinéticas en estudios de bioequivalencia, dependerá de las características de los medicamentos, una de ellas es la variabilidad de las observaciones, principalmente porque los sujetos de manera indi-

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

vidual pueden diferir ampliamente en sus respuestas a las sustancias de los fármacos. Como un resultado, un criterio para escoger un diseño apropiado es que el diseño seleccionado pueda o no identificar, estimar y aislar la variabilidad intersujeto en el análisis de datos. Algún diseño que puede remover esta variación de la comparación en biodisponibilidad promedio entre formulaciones sería el apropiado. Algunos tipos de diseños pueden ser: diseños completos al azar (o diseños en paralelo), diseños de bloques aleatorizados, los diseños cruzados, diseños en cuadrados latinos y diseños de bloques incompletos (balanceados) (Chow y Liu, 2008).

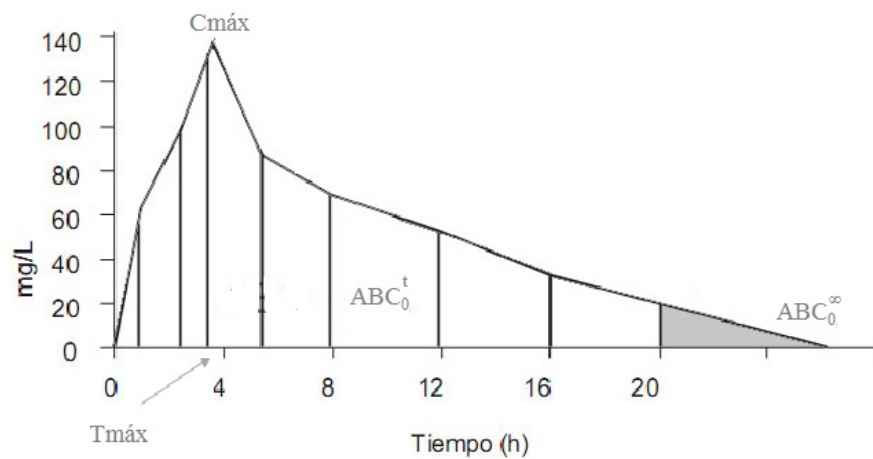


Figura 2.1: Parámetros farmacocinéticos del perfil concentración-tiempo.

En este trabajo abordaremos un poco acerca del diseño cruzado.

2.2.1. Diseño cruzado

En los estudios de Bioequivalencia es más común emplear, aunque no es más simple, un diseño cruzado, el cual posee la característica que cada individuo participante actúa como su propio control proporcionando así una manera de reducir la cantidad de error que surge de la varianza natural entre individuos.

En este tipo de diseño, un grupo de m sujetos en el primer periodo recibe el medicamento de referencia, y después de un periodo de lavado (tiempo necesario, considerado antes del establecimiento del estudio, para remover un efecto de arrastre), para el pe-

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

riodo dos recibe el tratamiento de prueba (Secuencia 1). Por otro lado un segundo grupo de n sujetos recibe los medicamentos en el orden opuesto (Secuencia 2).

Una ventaja de este tipo de diseño respecto a un diseño en paralelo es que exige menos participantes, haciendo que el proceso sea mucho más ágil y menos complicado en cuanto a los recursos. Pero no solamente eso, sino que este diseño bien planificado permite al investigador controlar el efecto de los individuos mucho más fácilmente y reducir la posibilidad de que las diferencias individuales distorsionen resultados (esto es, permite controlar la variabilidad intersujeto de la comparación entre formulaciones).

Aunque también tienen sus desventajas; una de ellas es el problema del efecto de arrastre, ya que su presencia en el estudio tiene una influencia en la inferencia estadística de biodisponibilidad entre medicamentos. Efecto de arrastre es el efecto del medicamento que persiste después de finalizar el periodo de dosificación. Dicho efecto puede controlarse desde inicios del estudio estableciendo un periodo de lavado, el cual es definido como el periodo de descanso entre los dos periodos de tratamiento para lo cual el efecto de una formulación administrada en el periodo uno no se arrastra al siguiente.

Modelo estadístico

Típicamente, después de la transformación logarítmica de las concentraciones de las variables farmacocinéticas, la respuesta del k -ésimo sujeto en el j -ésimo periodo de la i -ésima secuencia es modelada de acuerdo con (Chow y Liu, 2008) como sigue:

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(i,j)} + C_{(j-1,i)} + \epsilon_{ijk} \quad (2.1)$$

donde, μ es la media general, S_{ik} es el efecto aleatorio del sujeto, k en la secuencia i , P_j es el efecto fijo de periodo j , $F_{(i,j)}$ es el efecto fijo de la formulación administrado en el periodo j de la secuencia i , $C_{(j-1,i)}$ representa el efecto fijo de arrastre de primer orden de la formulación en la i -ésima secuencia la cual es administrada en el $(j - 1)$ ésimo periodo, donde $C_{(0,i)} = 0$ y $\sum C_{(j-1,i)} = 0$, ϵ_{ijk} error aleatorio(intrasujeto) en la observación Y_{ijk} .

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

Se asume que los S_{ijk} son independientes e idénticamente distribuidos con media 0 y varianza σ_S^2 , y ϵ_{ijk} independientes distribuidos con media 0 y varianza σ_t^2 , donde $t = 1, 2, \dots, L$ (el número de formulaciones a ser comparadas). S_{ijk} y ϵ_{ijk} se asumen mutuamente independientes. El estimador de σ_S^2 es usualmente usado para explicar la variabilidad intersujeto, y los estimadores de σ_t^2 son usados para asegurar las variabilidades intrasujeto para la t -ésima formulación.

Para más detalle sobre la teoría de este diseño puede verse [Berger y Hsu \(1996\)](#) y [Chow y Liu \(2008\)](#).

Como se ha mencionado debido a que en cada sujeto puede diferir ampliamente su respuesta a la formulación, el conocimiento de las variabilidades intersujeto e intrasujeto podría proveer información valiosa en el aseguramiento de bioequivalencia, por tanto para remover dicha variabilidad intersujeto de la comparación de biodisponibilidad entre los productos se usa el diseño cruzado, el cual es seleccionado por la mayoría de los investigadores y es aceptado por la FDA.

Otra ventaja de usar un diseño cruzado es que una aleatorización correcta proporciona una mejor estimación insesgada de la diferencia (o cociente) de las medias entre los medicamentos estudiados ([Chow y Liu, 2008](#)).

En la figura siguiente se muestra como es diseñado un estudio con dos secuencias, dos periodos.

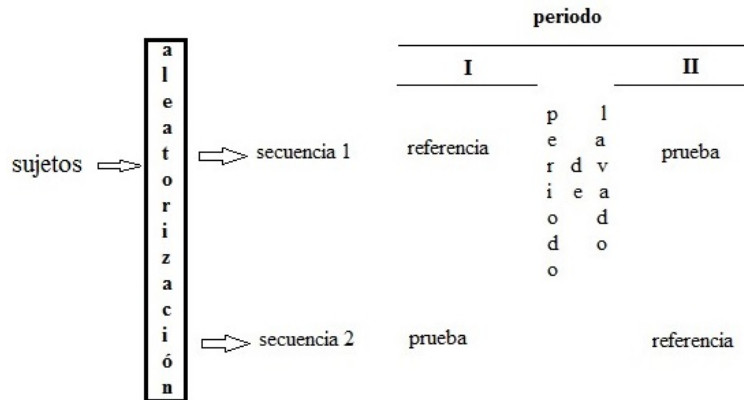


Figura 2.2: Diseño cruzado 2 x 2. Tomada de ([Chow y Liu, 2008](#)).

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

2.2.2. Método de dos pruebas unilaterales

El método de dos pruebas unilaterales (TOST) es considerado por la FDA como más apropiado y operativo para tratar los casos de bioequivalencia y deben suponer que los datos provienen de una distribución normal. También debe suponer que las varianzas intrasujetos de los productos de prueba y referencia son las mismas. Además, el estudio deber ser planificado como cruzado completo y que no se ha perdido ningún dato.

Las pruebas estadísticas empleadas en este tipo de estudios han sido revisadas y ampliadas por muchos autores, por ejemplo (Berger y Hsu, 1996) explican que para demostrar bioequivalencia, si tenemos una muestra X_1, X_2, \dots, X_n para el medicamento de prueba y Y_1, Y_2, \dots, Y_n observaciones para el medicamento de referencia, cuya distribución es lognormal (μ_T, σ^2) para las X_i y lognormal (μ_R, σ^2) para las Y_i .

$$H_o : \frac{\eta_P}{\eta_R} \leq \delta_L, \frac{\eta_P}{\eta_R} \geq \delta_U \quad \text{vs} \quad H_a : \delta_L < \frac{\eta_P}{\eta_R} < \delta_U \quad (2.2)$$

Donde los valores δ_L y δ_U se encuentran en la normas establecidas por las agencias reguladoras y que definen la cercanía a la cual los medicamentos pueden ser declarados como bioequivalentes. En la actualidad la FDA y la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA, 2000) recomiendan: $\delta_U = 1.25$ y $\delta_L = 0.80$

Considerando que las medias de los medicamentos de prueba y referencia con datos sin transformar son $\eta_T = \exp(\mu_T + \frac{\tau^2}{2})$ y $\eta_R = \exp(\mu_R + \frac{\tau^2}{2})$, usando esto en ecuación 2.2, las hipótesis quedan expresadas como

$$\delta_L < \frac{\eta_T}{\eta_R} = \exp(\mu_T - \mu_R) < \delta_U$$

Usando este hecho en 2.2, y al tomar los logaritmos de las hipótesis, finalmente quedan expresadas de la forma siguiente,

$$H_o : \mu_P - \mu_R \leq \theta_L, \mu_P - \mu_R \geq \theta_U \quad \text{vs} \quad H_a : \theta_L < \mu_P - \mu_R < \theta_U \quad (2.3)$$

donde, $\mu_T = \log(\eta_P)$, $\mu_R = \log(\eta_R)$, $\theta_U = \log(\delta_U)$ y $\theta_L = \log(\delta_L)$. Siendo los límites

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

del intervalo especificado simétricos en cero y constantes. En las hipótesis establecidas anteriormente el interés es controlar el error tipo I, el cual consiste en la probabilidad de declarar que los medicamentos son bioequivalentes, cuando de hecho no lo son, especificando un valor pequeño ($\alpha = 0.05$) dado que corresponde al máximo riesgo del consumidor. Además, también interesa controlar el error tipo II (β), pues se requiere de una potencia de la prueba de al menos 0.8 para declarar bioequivalencia (FDA, 2001).

Berger y Hsu (1996) exponen algunas de las razones por las cuales al usar datos transformados y una de estas es que los métodos paramétricos estándar son poco adecuados para hacer inferencia acerca de la proporción de los promedios, así la transformación con logaritmo modifica el problema a hacer inferencia sobre las diferencias(en escala logaritmo) de los dos promedios, para lo cual los métodos estándar son muy adecuados. La segunda es que para tamaños de muestra pequeños como los usados en estudios de bioequivalencia típicos, producirán pruebas para normalidad que tienen potencia muy baja en la escala original o en la logarítmica.

Mencionan también que si una prueba de normalidad con potencia baja rechaza la hipótesis de normalidad para los datos transformados(en general la FDA recomienda no checar normalidad para datos transformados), seguramente alguna advertencia deberá hacerse en el uso de procedimientos que asumen normalidad. En este caso, las pruebas tales como TOST, basada en la distribución t-student, son inapropiadas.

Schuirman (1987) propone las pruebas unilaterales doble (TOST) cuya metodología es considerada como estándar, así la ecuación(2.3) puede ser descompuesta en una hipótesis unilateral doble como:

$$\begin{aligned} H_{01} : \mu_P - \mu_R \leq \theta_L \quad \text{vs} \quad H_{11} : \mu_P - \mu_R > \theta_L \\ y \\ H_{02} : \mu_P - \mu_R \geq \theta_U \quad \text{vs} \quad H_{12} : \mu_P - \mu_R < \theta_U \end{aligned} \quad (2.4)$$

Lo anterior porque la hipótesis alternativa es expresada como intervalo, por lo que también se conoce como hipótesis por intervalo. Si $D = \frac{\bar{Y}_{12} - \bar{Y}_{11} + \bar{Y}_{21} - \bar{Y}_{22}}{2}$ es un estimador de $\mu_P - \mu_R$ que tiene una distribución normal como media $\theta = \mu_P - \mu_R$ y varianza σ_D y SE(D) un estimador de σ_D que es independiente de D , tal que $\frac{r(SE(D))^2}{\sigma_D^2}$ tiene una distribución χ_r^2 . Entonces, la prueba TOST está basada en los estadísticos

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

$$T_U = \frac{D - \theta_U}{SE(D)} \text{ y } T_L = \frac{D - \theta_L}{SE(D)}$$

El criterio de decisión es rechazar la hipótesis general H_0 si ambas pruebas H_{01} y H_{02} hipótesis unilaterales son rechazadas, con $T_U < -t_{\alpha,r}$ y $T_L > t_{\alpha,r}$ (r corresponde a los grados de libertad), a un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ y concluir equivalencia de μ_P y μ_R en la hipótesis general H_1 ($\theta_L < \mu_P - \mu_R < \theta_U$) (Berger y Hsu, 1996) y (Chow y Liu, 2008).

Otra manera de interpretar a las hipótesis en 2.4, en vista que la diferencia verdadera en la medias de las formulaciones podría ser algún número real entre $-\infty$ y ∞ . Bajo H_0 , θ se encuentra en $(-\infty, -\Delta]$ o $[\Delta, \infty)$, mientras que bajo H_1 podría ser algún número real entre $-\Delta$ y Δ . Sean entonces los conjuntos:

$$\Omega_0 = (-\infty, -\Delta] \cup [\Delta, \infty) \text{ y } \Omega_1 = \{(-\Delta, \Delta)\} \quad (2.5)$$

donde Ω_0 y Ω_1 usualmente se refieren con la correspondencia del espacio paramétrico de H_0 y H_1 , respectivamente. Por tanto, las hipótesis en 2.4 son equivalentes a

$$H_0 : \theta \in \Omega_0 \text{ vs } H_1 : \theta \in \Omega_1 \quad (2.6)$$

La FDA entre 1977 y 1992 para probar bioequivalencia en términos de biodisponibilidad promedio de las sustancias específicas para cada parámetro farmacocinético propuso las siguientes reglas de decisión: La regla 75/75, la regla 80/20, la regla ± 20 y la regla 80/125 para mas detalle se recomienda ver Chow y Liu (2008).

2.2.3. Métodos Bayesianos

En la actualidad, han ido surgiendo diversas propuestas que usan métodos bayesianos debido a que los métodos tradicionales han mostrado características como las mencionadas por Berger y Hsu (1996), tales como la baja potencia de la prueba sobre todo con tamaños de muestra pequeños, además de que ha mostrado que no son

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

pruebas uniformemente más potentes que las propuestas en su trabajo (Pruebas de Unión-Intersección).

Muchos estudios se han realizado con la intención de proponer nuevas metodologías en este tema de la Bioequivalencia; principalmente usando un enfoque bayesiano, ya que con el paso del tiempo surgen nuevas inquietudes por parte de los fabricantes y de las agencias que regulan los medicamentos que salen al mercado.

[Gelfand *et al.* \(1990\)](#) proponen un método bayesiano para hacer inferencia sobre datos normales usando un muestreador de gibbs, ellos asignan diferentes distribuciones de probabilidad directamente sobre los parámetros del modelo de efectos aleatorios en el diseño cruzado estándar de ecuación 2.1. Un aspecto importante que remarcan en su trabajo es que el muestreador de gibbs provee automáticamente densidades predictivas para las respuestas faltantes.

Algunos aspectos del uso de inferencia bayesiana numérica obtenida vía muestreo de gibbs es que incluye varios aspectos de importancia y que pueden presentarse en la mayoría de los análisis, tal como se verá en nuestra propuesta es común encontrarse con alguno de las situaciones siguientes: distribuciones posteriori difíciles que requieren de técnicas de aproximación sutiles, numéricas y/o analíticas sofisticadas. Además, de complejidad distribucional introducida por restricciones de orden sobre los parámetros del modelo; problemas de complejidad, típicamente, ponen fuera del alcance la implementación de otras técnicas de aproximación sofisticadas; teoría de la distribución desordenada y de difícil solución que surge de datos faltantes en experimentos diseñados; funciones generales de parámetros del modelo e inferencia predictiva difícil.

Por otra parte [Ujamaa \(2006\)](#) propuso trece diferentes distribuciones apriori sobre los parámetros de escala de los efectos aleatorios para el modelo bayesiano de efectos mixtos denotado de igual forma por la ecuación en 2.1, que pueden ser puestas sobre la varianzas interindividuales y dentro de sujetos o sobre las precisiones de estos mismos efectos, con la finalidad de asegurar la influencia que las aprioris tienen sobre las inferencias hechas del modelo. El análisis es propuesto para bioequivalencia promedio y bioequivalencia poblacional, aunque se enfoca en mayor parte a bioequivalencia individual. Explica que una de las ventajas de la aplicación de métodos bayesianos para asegurar bioequivalencia, es que el efecto de la formulación o medicamento es variable aleatoria y por tanto debe asignarse una distribución apriori. En este caso la

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

inferencia sobre si dos medicamentos son equivalentes, está basado en la distribución posterior de los parámetros del modelo.

[Chow y Liu \(2008\)](#) explica que en la práctica, es deseable proporcionar un intervalo que muestre un rango en el cual la mayoría de la distribución de un efecto directo del medicamento pertenecerá. Refiere a esto, intervalos de más alta densidad posterior (highest posterior density interval, HPD por sus siglas en inglés), también conocido como intervalo de credibilidad.

Un HPD posee las propiedades tales como: la densidad para cada punto dentro del intervalo es más grande que para aquel punto fuera del intervalo y para una distribución de probabilidad dada, el intervalo es más corto.

El método de Davis y Rodda, mencionado también por [Chow y Liu \(2008\)](#) propone una evaluación bayesiana para estimar la probabilidad de un diferencia importante clínicamente, esto es estimar la probabilidad de que el efecto directo del medicamento cae dentro de límites de bioequivalencia. Usan las suposiciones de normalidad y no efecto de arrastre, además de distribuciones *a priori* no informativas.

Es de considerarse que en el enfoque bayesiano, acorde a experimentos pasados, el investigador puede tener algo de información sobre la variabilidad intersujeto, la variabilidad intrasujeto y los rangos de área bajo la curva o $C_{m\acute{a}x}$ para las formulaciones de prueba y referencia. Esta información puede utilizarse para seleccionar una *a priori* apropiada del efecto directo del fármaco desconocido, ya que una distribución *a priori* apropiada puede reflejar la creencia del investigador sobre los fármacos bajo estudio.

De igual forma, [Wellek \(2003\)](#) explica que en la prueba bayesiana para equivalencia de θ con θ_0 rechaza no equivalencia si la probabilidad posterior del intervalo de equivalencia $(\theta_0 - \epsilon_1, \theta_0 + \epsilon_2)$ es mayor que un límite inferior, el cual es habitualmente establecido como el complemento del nivel de significancia nominal. En otras palabras, dada la distribución *a priori* $\pi(\bullet)$, la prueba bayesiana para equivalencia usa la regla de decisión:

Rechazar no equivalencia si y solo si

$$\pi^{\theta|X=x}(\theta_0 - \epsilon_1, \theta_0 + \epsilon_2) \geq 1 - \alpha \quad (2.7)$$

En estos casos es importante la selección de la *a priori* y para eliminar el subjetivismo

2.2. Métodos de Evaluación de Bioequivalencia Promedio

supuesto por seleccionarla en forma arbitraria, muchas veces resulta mejor recomendarse el uso de *a priori*s denominadas noinformativas. Una *a priori* noinformativa (puede ser impropia) es una distribución uniforme de los parámetros involucrados del modelo o de funciones paramétricas disponibles. Una opción es mediante la regla de Jeffreys donde $\pi(\bullet)$ es noinformativa si es definida de una densidad, tomada como la parte proporcional a la raíz cuadrada del determinante de la matriz de información.

Este autor hace notar la existencia de situaciones donde los intervalos de credibilidad bayesianos coinciden con los intervalos de confianza clásicos, la prueba obtenida aplicando la regla de decisión mencionada anteriormente es la misma que la prueba por inclusión del intervalo con los límites de confianza a un nivel de confianza unilateral $1 - \frac{\alpha}{2}$ más que $1 - \alpha$. La correspondencia entre pruebas por inclusión de intervalo y las pruebas unilaterales doble para equivalencia, sugiere que en aras de evitar una prueba sobreconservadora, la prueba bayesiana unilateral doble quede expresada por la siguiente regla de decisión : Rechazar no equivalencia si y solamente si:

$$\begin{aligned} \pi^{(\theta|X=x)}(\theta_0 - \epsilon_1, \infty) &\geq 1 - \alpha \\ & \quad y \\ \pi^{\theta|X=x}(-\infty, \theta_0 + \epsilon_2) &\geq 1 - \alpha \end{aligned} \tag{2.8}$$

el cual debería ser preferido a la prueba de equivalencia bayesiana directa en 2.7.

Aunque la metodología frecuentista y bayesiana en ciertos casos, se basan directamente sobre los parámetros del modelo de efectos mixtos; existe el enfoque bayesiano basado en la toma de decisiones donde se estudian los problemas clásicos de contraste de hipótesis y de estimación puntual y se demuestra que la inferencia estadística puede ser considerada como un problema de decisión cuya función de utilidad es una medida de información. Dentro de la teoría de análisis de decisiones es importante considerar una probabilidad inicial para los parámetros de interés, así como dada una muestra su verosimilitud, para obtener finalmente la distribución final de tales parámetros. Dada la distribución *a posteriori* o final, mediante la cual pueden realizarse inferencias sobre su valor verdadero y/o la obtención de intervalos de credibilidad y como es nuestro caso "No rechazar o rechazar una decisión". Por ello se expone el siguiente apartado.

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

Suponiendo que las variables X_1, \dots, X_n constituyen una muestra aleatoria de una distribución normal con media μ y varianza τ^2 . En esta situación es recomendable considerar una distribución inicial conjunta a los parámetros μ y τ^2 para estudiar la distribución final que se obtiene de los valores observados en la muestra.

2.3.1. Familias conjugadas de distribuciones iniciales

Por las condiciones del análisis, se considerará otro enfoque para construir una distribución *a priori* para la media y la varianza de una distribución normal especificando las distribuciones a priori para μ dado ϕ y ϕ para construir la a priori conjunta. Donde $\phi = \frac{1}{\tau^2}$ es considerada como la precisión; es decir, el recíproco de la varianza. Es importante en este tipo de análisis, especificar una distribución normal por medio de su media y su precisión en lugar de media y su varianza.

Se supondrá que la distribución condicional de μ para cualquier valor dado de ϕ es una distribución normal para la cual la precisión es proporcional al valor dado de ϕ , y además que la distribución marginal de ϕ es una distribución gamma. La familia de todas las distribuciones conjuntas de este tipo es una familia conjugada de distribuciones iniciales conjuntas. Si la distribución inicial conjunta de μ y ϕ pertenece a esta familia, entonces, para cualquier conjunto posible de valores observados de la muestra aleatoria, la distribución final conjunta de μ y ϕ pertenecerá también a la familia. Tal como lo indica [Degroot \(1998\)](#).

También como explica [Bernardo \(1981\)](#), si la información inicial sobre la media μ de una distribución normal con desviación típica conocida puede describirse mediante una distribución normal, entonces la correspondiente distribución final resulta ser, asimismo normal y toda la información proporcionada por la muestra podía resumirse en el par (\bar{x}, n) , este ejemplo es un caso particular de un amplia variedad de situaciones en las que la aproximación, mediante distribuciones pertenecientes a una determinada familia de la distribución que describe la información inicial, permite obtener resultados sencillos, de tipo analítico, en problemas que de otra manera requerirían técnicas de integración numérica que como veremos en este trabajo ayudará a la solución del problema.

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

Definición 2.3 Se dice que una familia de distribuciones de θ es conjugada con respecto a un determinado modelo probabilístico $p(x|\theta)$ si para cualquier distribución inicial perteneciente a tal familia se obtiene una distribución final que también pertenece a ella.

Es de consideración importante obtener de la muestra estudiada un estadístico (una función de la muestra) para hacer inferencias sobre el verdadero valor del parámetro de estudio, para ello es necesario lo siguiente

Definición 2.4 Un estadístico $t = f(x_1, \dots, x_n)$ es suficiente para hacer inferencias sobre los parámetros $\theta_1, \dots, \theta_k$ de una modelo probabilístico $p(x|\theta_1, \dots, \theta_k)$ si cualquiera que sea la distribución inicial $p(\theta_1, \dots, \theta_k)$ de estos parámetros, su distribución final depende de dicho estadístico, esto es $p(\theta_1, \dots, \theta_k|x_1, \dots, x_n) = p(\theta_1, \dots, \theta_k|t)$

donde la existencia de un estadístico está íntimamente ligada a la forma de la función de verosimilitud.

Estos resultados, al igual que las definiciones, ayudan a interpretar mejor el problema y a obtener con facilidad resultados de forma analítica, aunque solo en ciertos casos dependiendo de las características de las cantidades desconocidas que como se verá en ocasiones, es necesario el uso de aproximaciones numéricas, para la toma de una cierta decisión, ya que pueden existir diferentes criterios para la selección de aquella decisión que puede ser la óptima.

Como se ha mencionado, desde el punto de vista bayesiano, el resultado final de un problema de inferencia sobre alguna cantidad desconocida es simplemente la distribución *a posteriori* de esa cantidad. La inferencia bayesiana es un problema de decisión donde el espacio de decisiones es la clase de aquellas distribuciones de probabilidad *a posteriori* de la cantidad de interés.

Sin embargo, para facilitarle al usuario asimilar las conclusiones apropiadas, es a menudo conveniente sintetizar las información contenida en la distribución *a posteriori*, conservando tanta información como sea posible. Por ello, es conveniente proporcionar conjuntos de valores posibles de la cantidad de interés, los cuales dado los datos son más probables de estar cerca de su valor verdadero. Como una solución bayesiana es propuesto el intervalo de credibilidad, especificado como se define a continuación.

2.3.2. Intervalos de credibilidad

Definiendo un cierto modelo paramétrico de la forma general $M \equiv \{p(x|\omega), x \in \chi, \omega \in \Omega\}$, que describe las condiciones bajo el cual los datos se han generado. Y sea $\theta = \theta(\omega) \in \Theta$ algún vector de interés; sin pérdida de generalidad, el modelo M asumido puede ser reparametrizado en la forma

$$M \equiv \{p(x|\theta, \lambda), x \in \chi, \theta \in \Theta, \lambda \in \Lambda\},$$

donde λ es un vector de parámetros de ruido, frecuentemente es referido al modelo $p(x|\theta, \lambda)$. Condicionado sobre el modelo asumido, las declaraciones de inferencia bayesiana válidas acerca del valor de θ son encapsulados en su distribución posterior

$$p(\theta|x) \propto \int_{\Lambda} p(x|\theta, \lambda)p(\theta, \lambda)d\lambda,$$

la cual combina la información proporcionada por los datos x con alguna otra información acerca de θ contenida en la densidad *a priori* $p(\theta, \lambda)$.

Sin información previa de común acuerdo sobre (θ, λ) la función *a priori* para la cantidad de interés, una descripción matemática de la situación la cual maximiza la información faltante acerca de la cantidad de interés θ la cual sera denotada por $\pi(\theta)\pi(\lambda|\theta)$, será usada para obtener la correspondiente posterior de referencia

$$\pi(\theta|x) \propto \pi(\theta) \int_{\Lambda} p(x|\theta, \lambda)\pi(\lambda|\theta)d\lambda \quad (2.9)$$

Para describir el contenido inferencial, de la distribución *a posteriori* $p(\theta|x)$ de la cantidad de interés y, en particular, de la *a posteriori* de referencia $\pi(\theta|x)$, a menudo es conveniente determinar regiones expresadas como $R \subset \Theta$ de una probabilidad dada bajo la distribución *a posteriori*, que con frecuencia son llamadas regiones de credibilidad.

Esta idea puede ser extendida a problemas de predicción usando la densidad predictiva *a posterior* de cierta cantidad a ser predecida.

Una región q -creíble *a posterior* para θ es un subconjunto de $R_q(x, \Theta)$ del espacio

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

paramétrico Θ tal que,

$$R_q(x, \Theta) \in \Theta, \int_{R_q(x, \Theta)} p(\theta|x)d\theta = q, \quad 0 < q \leq 1$$

Entonces, dados los datos, el valor verdadero de θ pertenece a $R_q(x, \Theta)$ con probabilidad (*a posteriori*) q . Las regiones de credibilidad son invariantes bajo reparametrización (Bernardo, 2005).

Este apartado describe una forma para tomar una decisión sobre el problema, que como vimos al determinar una región que concentra información sobre el valor verdadero de nuestra cantidad de interés permite además concentrar la probabilidad de que esta cantidad se encuentre en dicha región.

2.3.3. Análisis de decisión

En el ámbito de la teoría de la decisión, Bernardo (1981) explica que no sólo proporciona una metodología para resolver problemas de decisión concretos sino también una base teórica que permita construir una metodología general unificada que contiene, como casos particulares, recetas clásicas cuya utilidad ha sido demostrada con el tiempo. Además, menciona en una única forma de tomar decisiones, primeramente es necesario determinar el conjunto de las decisiones posibles y el de aquellos sucesos cuya ocurrencia pueda modificar las consecuencias de la decisión tomada. Segundo, debe cuantificarse mediante probabilidades, la verosimilitud asociada por el decisor a la ocurrencia de tales sucesos. Tercero, deben describirse detalladamente las posibles consecuencias de cada una de las decisiones, y las preferencias del decisor entre ellas deben ser evaluadas y cuantificadas en términos de una magnitud común que recibe el nombre de **utilidad**, $u(a)$. Por último debe tomarse aquella decisión que, con base a las probabilidades calculadas proporcione la máxima utilidad esperada, esto es

$$u(a) = \int \int u(a, \theta, \omega) p(\theta, \omega|x) d\theta d\omega, \quad (2.10)$$

donde θ es el parámetro de interés y ω es el parámetro marginal.

La reacción natural de cualquiera que deba tomar una decisión en presencia de incer-

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

tidumbre es eliminar cuanta incertidumbre le sea posible obteniendo más información. En efecto, frente a un problema de decisión específico, el decisor empieza por precisar la información de que inicialmente se dispone sobre la incertidumbre que afectan a la situación, procura entonces obtener nuevos datos que puedan proporcionarle información relevante y, fácilmente combina esta nueva información con aquella de que inicialmente disponía, para tomar entonces la decisión más apropiada.

Usualmente, algo es conocido acerca del estado de la naturaleza, permitiendo en consideración a un conjunto de estados ser **admisibles**(o al menos teóricamente), y así descartar muchos que no lo son.

2.3.4. Contraste de hipótesis y estimación puntual

Un tipo de problema de decisión muy frecuente y extraordinariamente sencillo, es el que se presenta cuando debe decidirse si un conjunto de datos $\mathbf{x}=\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ es o no compatible con la hipótesis nula, H_0 , de que su distribución conjunta pertenece a una determinada clase P_0 de distribuciones de probabilidad. Se trata entonces de un problema de decisión en el que el espacio de alternativas, $D= \{a_0, a_1\}$ y el espacio de sucesos inciertos Θ , tiene solamente dos elementos; a_0 (trabajar como si H_0 fuera verdad) y a_1 (rechazar H_0 y buscar una explicación alternativa al comportamiento de los datos).

Las pruebas paramétricas suponen que existe una familia paramétrica $\{p(\mathbf{x}|\theta, \omega, \theta \in \Theta, \omega \in \Omega)\}$, tal que: la verdadera distribución de \mathbf{x} puede ser satisfactoriamente descrita por un elemento de esa familia, y la hipótesis nula puede identificarse con un determinado subconjunto $P_0\{p(\mathbf{x}|\theta_0, \omega), \omega \in \Omega\}$ de esa familia. En general, se supone que la densidad conjunta de probabilidad de \mathbf{x} es la forma $p(\mathbf{x}|\theta, \omega)$ y se quiere decidir si los datos $\mathbf{x}=\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ son compatibles con la hipótesis nula $\theta = \theta_0$.

El interés primordial del investigador se centra frecuentemente en determinar el valor verdadero de una magnitud desconocida θ , de forma que el espacio de decisión D coincide con el conjunto Θ de valores posibles de tal magnitud. Los problemas de decisión en los que coinciden los espacios D y Θ son generalmente denominados problemas de estimación puntual debido al hecho de que la decisión final consiste en elegir un punto $\theta \in \Theta$ que construye una estimación del verdadero y desconocido, valor

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

de θ . Para completar la descripción del problema de decisión es necesario especificar una distribución de probabilidad que describa la información del decisor sobre el parámetro desconocido θ en el momento de tomar la decisión y una función de utilidad que especifique las preferencias del decisor entre las posibles consecuencias de su decisión (Bernardo, 1985) que nos conduzca a la decisión óptima como aquella que maximiza la utilidad esperada en 2.10, donde $p(\theta, \omega | \mathbf{x}) \propto p(x|\theta, \omega)p(\theta, \omega)$, con $p(\theta, \omega)$ es la distribución inicial que describe la información de que se dispone sobre θ y ω , o bien la correspondiente distribución inicial de referencia, sino se dispone de esa información.

Dado que existen solo dos opciones posibles, es suficiente especificar la diferencia de utilidades $u(a_1, \theta, \omega) - u(a_0, \theta, \omega)$ (Bernardo, 1985). Donde, la acción óptima será a_1 (rechazar la hipótesis nula) si, y solamente si, $u(a_1) > u(a_0)$, esto si

$$\int \int \{u(a_1, \theta, \omega) - u(a_0, \theta, \omega)\} p(\theta, \omega | \mathbf{x}) d\theta d\omega > 0 \quad (2.11)$$

Un elemento clave de la teoría de decisión es la función de pérdida. Si una acción particular a_1 es tomada y θ_1 resulta ser el verdadero estado de la naturaleza, entonces se incurrirá en una pérdida. Entonces, asumiendo un función de pérdida $L(\theta, a)$ definida para todo $(\theta, a) \in \Theta X A$. Por conveniencia técnica en Berger (1985), se indica que solo la función de pérdida satisface $L(\theta, a) \geq -K > -\infty$. Esta condición se satisface para todas las funciones de pérdida de interés.

De forma alternativa, si en lugar de trabajar con la función de utilidad $u(\mathbf{a}, \omega)$ se trabaja con una función de pérdida $l(a, \omega) = f(\omega) - u(a, \omega)$ donde f es una función arbitraria y fija, la selección óptima de respuesta es un valor $a \in A$ el cual minimiza la pérdida esperada

$$\int_{\Omega} l(a, \omega) p(\omega) \quad (2.12)$$

Las formas de las utilidades esperadas o las pérdidas esperadas las cuales tienen que ser calculadas con el propósito de seleccionar una respuesta óptima, eso, si las creencias sobre el estado desconocido del mundo son proporcionar una base apropiada para la toma de decisiones en el futuro, donde hasta ahora, A y u o l pueden ser no

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

especificadas, tenemos que informar la distribución completa de las creencias $p(\omega)$.

Deberemos tener en cuenta el contexto de la inferencia paramétrica y predictivo, donde los estados desconocidos del mundo son los parámetros o valores de datos futuros (observables), y las creencias actuales, $p(w)$, por lo general se reducen a una u otra de las formas de las familias: $p(\theta)$ como las creencias iniciales acerca de un vector de parámetros, θ ; $p(\theta|\mathbf{x})$ las creencias sobre θ dados los datos x ; $p(\psi|\mathbf{x})$ las creencias sobre $\psi = g(\theta)$, dados los datos \mathbf{x} y $p(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ las creencias sobre datos futuros \mathbf{y} , dados los datos \mathbf{x} .

Funciones de pérdida

Después que los datos $\mathbf{X}=\mathbf{x}$ son observados, donde $\mathbf{X} \sim p(\mathbf{x}|\theta), (\theta \in \Omega)$ una decisión con respecto a θ es hecha. El conjunto de decisiones que especificamos con A , frecuentemente en problemas de estimación puntual resulta ser igual a Ω , el espacio paramétrico.

Se ha mencionado que las funciones de pérdida en un problema de estimación puntual refleja el hecho que si una acción a está cercana a θ , entonces la decisión a es razonable y una pérdida pequeña es incurrida. Por el contrario si a está lejos de θ , entonces una pérdida mayor es incurrida. La función de pérdida es no negativa y generalmente incrementa según la distancia entra a y θ incremente. Si θ es valor real, dos funciones de pérdida comúnmente usadas son:

1. pérdida error absoluto $l(\theta, a) = |a - \theta|$
2. pérdida error cuadrático $l(\theta, a) = (a - \theta)^2$

La pérdida error cuadrado da relativamente mas penalización a grandes discrepancias, y la pérdida error absoluto ofrece relativamente mas penalización para pequeñas discrepancias.

Otro tipo de función de pérdida en un problema de prueba de hipótesis es llamada pérdida 0 – 1 y es definida en [Casella y Berger \(2001\)](#) como

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

$$l(\theta, a_0) = \begin{cases} 0 & \text{si } \theta \in \Omega_0 \\ 1 & \text{si } \theta \in \Omega_1 \end{cases} \quad \text{y} \quad l(\theta, a_1) = \begin{cases} 1 & \text{si } \theta \in \Omega_0 \\ 0 & \text{si } \theta \in \Omega_1 \end{cases}$$

Con pérdida 0 – 1, el valor 0 es la pérdida si una decisión correcta es hecha y el valor 1 es la pérdida de una decisión incorrecta. Esta es una situación particularmente simple en la cual ambos tipos de error tienen la misma consecuencia. Una pérdida ligeramente más realista, aquella que ofrece los diferentes costos de los dos tipos de error, es la pérdida generalizada 0 – 1, por tanto

$$l(\theta, a_0) = \begin{cases} 0 & \text{si } \theta \in \Omega_0 \\ c_{II} & \text{si } \theta \in \Omega_1 \end{cases} \quad \text{y} \quad l(\theta, a_1) = \begin{cases} c_I & \text{si } \theta \in \Omega_0 \\ 0 & \text{si } \theta \in \Omega_1 \end{cases}$$

En esta pérdida, c_I es el costo de un error tipo I, el error de falso rechazo H_0 y c_{II} el costo de error tipo II, el error de falsa aceptación de H_0 . En un análisis teórico de análisis de decisión la función de riesgo (pérdida esperada) es usada para evaluar un procedimiento de prueba de hipótesis.

2.3.5. Pérdida esperada

Como ya se ha mencionado, en el caso de toma de decisiones en presencia de incertidumbre incurre una función de pérdida $l(\theta, a)$, así un método de proceder es considerar la pérdida esperada de la toma de una decisión y entonces escoger la decisión óptima con respecto a dicha pérdida esperada como se expresa en 2.12. Ahora, basándose en las creencias sobre θ dados los datos, tenemos que

Definición 2.5 Si $\pi^*(\theta)$ es la distribución de probabilidad de θ a la hora de tomar la decisión, la pérdida esperada bayesiana de una acción a es

$$p(\pi^*, a) = E^{\pi^*} l(\theta, a) = \int_{\Omega} l(\theta, a) dF^{\pi^*}(\theta)$$

Donde π^* es el distribución final (posterior) de θ después de obtenidos los datos. Siendo implícitamente que el escoger a no afectará la distribución de θ , Berger (1985). Esto es, cuando una cierta medida a tiene efecto puede cambiarse $\pi(\theta)$ ó $\pi_a^*(\theta)$.

2.3. Inferencia bayesiana y análisis de decisión

En este sentido, el problema es decidir si θ pertenece a un subconjunto del espacio de parámetros $\Omega_0 \subset \Omega$, que es la hipótesis "nula", o a su complemento $\Omega_0^c = \Omega_1$ como ha de notarse en 2.6.

La función de verosimilitud es $L(X|\theta)$ y el espacio de acciones es $A = \{a_0, a_1\}$ donde a_0 es aceptar H_0 y a_1 rechazar H_0 . Por tanto, la función de pérdida viene dada por:

	θ	$\theta \in \Omega_1$	$\theta \in \Omega_0$
a_i			
a_0		l_0	0
a_1		0	l_1

donde $l_i > 0$, para $i = 0, 1$. Entonces l_0 es la pérdida por la falsa aceptación de H_0 y l_1 la pérdida por falso rechazo de H_0 . Se supone que la pérdida incurrida por una decisión correcta es cero. Por lo tanto la función de riesgo es:

$$R(\theta, d) = \begin{cases} l_0 P(d(x) = a_0 | \theta) & \text{si } \theta \in \Omega_1 \text{ (Error de falsa aceptación de } H_0\text{)}. \\ l_1 P(d(x) = a_1 | \theta) & \text{si } \theta \in \Omega_0 \text{ (Error de falso rechazo de } H_0\text{)}. \end{cases}$$

es el riesgo de la pérdida incurrida por una decisión incorrecta multiplicada por la probabilidad de una decisión errónea. Dicha probabilidad es calculada condicionalmente para cada θ , cuando H_1 ó H_0 son correctas respectivamente. Aquí los valores de l_0 y l_1 son asignados por el tomador de decisiones (Perichi, 1998).

Capítulo 3

Prueba de bioequivalencia como problemas de decisión

3.1. Planteamiento del problema

Siguiendo el esquema básico de comparaciones pareadas para los datos a ser analizados en ensayos clínicos de bioequivalencia, el cual consiste de pares aleatorios (X, Y) , tal que X y Y representan el resultado de aplicar el tratamiento P y R a la misma unidad experimental, respectivamente. Es decir, que para el primer periodo de administración a cierto número de sujetos de la muestra se aplica el tratamiento de Prueba y a los restantes el medicamento de Referencia, después de un periodo de tiempo necesario para eliminar restos del tratamiento anterior a aquellos que les fue aplicado el tratamiento de Prueba se aplicará el de Referencia a los de Referencia el medicamento de Prueba (Chow y Liu, 2008), este tipo de diseño debe tener la característica de ser estrictamente balanceado para permitir al experimentador interpretar la diferencia intrasujeto $D = X - Y$ como la cuantificación en efectividad del tratamiento P comparado con R.

Para obtener las probabilidades de aceptación de bioequivalencia se consideraron muestras de dos poblaciones independientes: sea X_1, \dots, X_n cuya distribución es Normal (μ_P, τ_P^2) y Y_1, \dots, Y_n Normal (μ_R, τ_R^2) . Entonces que la diferencia ($d_i = X_i - Y_i$) sigue una distribución Normal $(\mu_P - \mu_R, \tau_P^2 + \tau_R^2)$ con $\mu_P \in \mathbb{R}$ y $\mu_R \in \mathbb{R}$, $\tau_P > 0$ y $\tau_R > 0$, y además considerandos que las varianzas son comunes entonces d_i es

3.2. Construcción de las pruebas

Normal($\mu_P - \mu_R, 2\tau^2$).

Por conveniencia hemos expresado como nuestra cantidad de interés a $\theta = \mu_P - \mu_R$. Como se explica en Berger y Hsu (1996) si el valor del parámetro θ se encuentra dentro de los límites establecidos entonces serán considerados como bioequivalentes, dada la simetría de dichos límites consideraremos para el procedimiento a $\theta_L = -\theta_U$ pero ahora con $\theta_U = \Delta$. Cabe aclarar, cuando $\theta = 0$ indica equivalencia perfecta entre las medias de los medicamentos.

Entonces, relacionando la teoría de decisión con la prueba de hipótesis clásica, se desarrolló desde un enfoque bayesiano una metodología para discriminar las hipótesis en 2.6, éstas se reformularon como un problema de decisión bajo incertidumbre, se tiene un conjunto de dos acciones (Bernardo, 1981) y (Lee, 1997):

$$\begin{aligned} a_0 &: \text{Declarar No Bioequivalencia} \\ &\text{vs} \\ a_1 &: \text{Declarar Bioequivalencia} \end{aligned} \tag{3.1}$$

En este sentido para tomar una decisión óptima en 3.1 el criterio es basándose en la asignación de una función de densidad *a priori* para θ , además de una función de pérdida, con la finalidad de obtener la pérdida esperada *a posteriori* usando la distribución *a posteriori*. Como se verá, en el caso de varianza conocida la pérdida esperada pudo obtenerse vía analítica, sin embargo en el caso de varianza desconocida debido a la complejidad de obtener la pérdida esperada analíticamente y directamente de la distribución *a posteriori* se utilizó integración numérica. El procedimiento se detalla enseguida.

3.2. Construcción de las pruebas

3.2.1. Función de pérdida de Lindley

La función de pérdida para el parámetro de interés es de la forma

$$l(\theta) = A - (A + B)e^{-\frac{\theta^2}{2c^2}} \tag{3.2}$$

3.2. Construcción de las pruebas

Donde las constantes A y B deben cumplir la siguiente condición:

Bajo el enfoque clásico de bioequivalencia se intenta minimizar el error tipo I que representa el error al consumidor y un error tipo II como el error máximo al productor lo que conlleva a una potencia de la prueba mayor a 0.8 a un nivel de significancia de 0.05. Sin embargo, en el enfoque de análisis de decisión para medir la dependencia de la calidad de la decisión sobre θ es a través de una función de utilidad digamos $u(a, \theta)$ la cual mide el costo o la utilidad de un cierto valor a cuando la cantidad incierta es θ , en este caso nuestra función de pérdida estará representando dos funciones de utilidad para cada una de nuestras decisiones, bajo estas condiciones es presumible que $u(a_1, \theta) > u(a_0, \theta)$ para $\theta^2 < \Delta^2$ (esto indica bioequivalencia) y lo contrario para $\theta^2 > \Delta^2$, por ello consideramos $A = 0.95$ y $B = 0.05$ indicando así que declarar bioequivalencia cuando los medicamentos son ampliamente diferentes es 19 veces más serio que rechazarla cuando de hecho son bioequivalentes.

Al igual se toma en cuenta que el valor de la función de pérdida en 3.2 en el valor crítico Δ es cero y en $\Delta = 0$ dicha función de pérdida tiene como mínimo el valor de $-B$ que corresponde entonces al minimizar la pérdida esperada (Lindley, 1998).

Berger (1985) menciona que el conocimiento de las posibles consecuencias de las decisiones puede ser cuantificado para determinar la pérdida que será incurrida para cada posible decisión y para los valores posibles de θ .

La pérdida o riesgo esperado se calcula

$$E[l(\theta, \phi)] = \int l(\theta, \phi) \pi(\theta, \phi | \underline{d}) d\phi d\theta \quad (3.3)$$

$l(\theta, \phi)$ y $\pi(\theta | \phi, \underline{d})$ representan la función de pérdida asignada y la distribución *a posteriori*, respectivamente, con ϕ como parámetro de ruido.

Dado los datos podremos declarar bioequivalencia bajo la siguiente condición: Si $u(a_1, \theta) > u(a_0, \theta)$ por lo cual entonces $l(\theta, \phi) = u(a_0, \theta) - u(a_1, \theta)$ será negativa; analizando la función de pérdida en $\theta = 0$ hay una pérdida negativa $-B$ que indica una verdadera bioequivalencia. Por tanto, se decidirá declarar bioequivalencia (a_1) si la pérdida esperada obtenida es también negativa, ya que en caso de trabajar directamente con las funciones de utilidad interesa maximizar la utilidad esperada y

3.2. Construcción de las pruebas

al usar funciones de pérdida se trata de minimizar la pérdida esperada.

A continuación se obtiene la pérdida esperada de manera analítica y/o numérica, posteriormente se realiza el estudio de simulación para obtener las probabilidades de aceptar bioequivalencia.

Caso I. Varianza conocida

En este caso dados los datos de una muestra d_1, \dots, d_n con verosimilitud de la forma

$$\begin{aligned} L(\theta|d) &\propto e^{-\frac{1}{4\tau^2} \sum_{i=1}^n (d_i - \theta)^2} \\ &\propto e^{-\frac{1}{4\tau^2} \sum_{i=1}^n [(d_i - \bar{d}) + (\bar{d} - \theta)]^2} \\ &\propto e^{-\frac{1}{4\tau^2} [n(\theta - \bar{d})^2]} \end{aligned} \tag{3.4}$$

donde τ^2 es la varianza muestral de las n observaciones en el ensayo, con \bar{d} (promedio de las observaciones en el ensayo) y como estadística suficiente.

Se asignó una distribución *a priori* para θ una Normal($0, \tau_0^2$) considerando que el conocimiento previo corresponde a un punto neutral en el que el medicamento fue pensado como probablemente a ser bioequivalente tanto como no bioequivalente, es decir que la probabilidad de declarar bioequivalencia, lo cual puede ocurrir cuando $(-\Delta < \theta < \Delta)$ lo que es lo mismo $\theta^2 < \Delta^2$, es $\frac{1}{2}$, esto es la probabilidad inicial de que H_0 sea cierta es $p_0 = \frac{1}{2}$ y que la probabilidad inicial de que H_1 sea cierta es $p_1 = 1 - p_0$. Por tanto

$$\begin{aligned} P(-\Delta < \theta < \Delta) &= \frac{1}{2} \\ P\left(\frac{-\Delta}{\tau_0} < \frac{\theta}{\tau_0} < \frac{\Delta}{\tau_0}\right) &= \frac{1}{2} \text{ estandarizando la distribución} \end{aligned} \tag{3.5}$$

Dicha probabilidad se ilustra en la figura 3.1

De ecuación 3.5 se obtiene que $\tau_0 = \frac{\Delta}{\Phi^{-1}(0.75)}$ con Φ^{-1} cuantil de la distribución normal.

3.2. Construcción de las pruebas

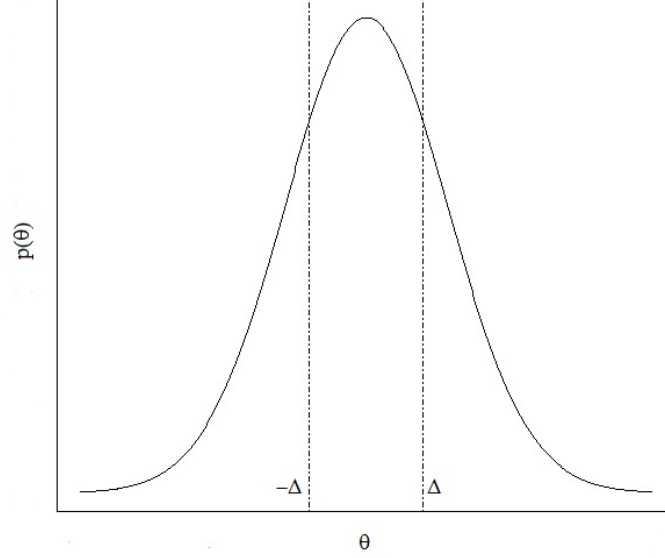


Figura 3.1: Distribución *a priori* para θ con distribución normal con media 0 y varianza τ_0^2

La verosimilitud y la función *a priori* originaron una función de distribución *a posteriori* de la forma

$$\begin{aligned}
 \pi(\theta|\underline{d}) &\propto L(\theta | \underline{d})\pi(\theta) \\
 &\propto e^{-\frac{1}{4\tau^2} [n(\bar{d}-\theta)]^2} e^{-\frac{1}{2\tau_0^2} \theta^2} \\
 &\propto e^{-\frac{1}{2} \left[\frac{1}{2\tau^2} n(\bar{d}-\theta)^2 + \frac{\theta^2}{\tau_0^2} \right]} \\
 &\propto e^{-\frac{1}{2} \left[\theta^2 \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right) - \frac{2n}{2\tau^2} \bar{d}\theta + \frac{n}{2\tau^2} \bar{d}^2 \right]} \\
 &\propto e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right) \left[\theta^2 - \frac{2n}{2\tau^2} \bar{d}\theta \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1} + \frac{n}{2\tau^2} \bar{d}^2 \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1} \right]} \\
 &\propto e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right) \left\{ \theta^2 - \frac{2n}{2\tau^2} \bar{d}\theta \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1} + \left[\frac{n}{2\tau^2} \bar{d} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1} \right]^2 - \left[\frac{n}{2\tau^2} \bar{d} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1} \right]^2 \right\}} \\
 &\propto e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right) \left[\theta - \frac{n}{2\tau^2} \bar{d} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1} \right]^2}
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

3.2. Construcción de las pruebas

Por tanto $\theta|d \sim N\left(\theta|\hat{\theta}, \sigma_\theta^2\right)$ con $\hat{\theta} = \frac{n}{2\tau^2} \bar{d} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2}\right)^{-1}$ y $\sigma_\theta^2 = \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2}\right)^{-1}$

En la Figura 3.2 la pérdida mínima para Bioequivalencia en $\Delta = 0$ es exactamente igual a $-B$, y en los valores limites de Δ y $-\Delta$ deberá exhibir pérdida cero, como ha de notarse la gráfica a distintos tamaños de muestra, hace intersección en dicho punto.

Como expone Lindley (1998) en su artículo, si se establece que las constantes A y B deben sumar uno, retomando la idea frecuentista que busca balancear el error tipo I y error tipo II, entonces si $A = 0.95$ y $B = 0.05$

$$\begin{aligned}
E[l(\theta)|d] &= A - \int_R \exp\left\{-\frac{\theta^2}{2c^2}\right\} \pi(\theta|d) d\theta \\
&= A - \int_R \exp\left\{-\frac{\theta^2}{2c^2}\right\} (2\pi\sigma_\theta^2)^{-1/2} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\theta^2} [\theta - \hat{\theta}]^2\right\} d\theta \\
&= A - (2\pi\sigma_\theta^2)^{-1/2} \int_R \exp\left\{-\frac{\theta^2}{2c^2} - \frac{1}{2\sigma_\theta^2} [\theta^2 - 2\theta\hat{\theta} + \hat{\theta}^2]\right\} d\theta \\
&= A - (2\pi\sigma_\theta^2)^{-1/2} \int_R \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\theta^2} \hat{\theta}^2\right\} \exp\left\{-\frac{\theta^2}{2c^2} - \frac{1}{2\sigma_\theta^2} [\theta^2 - 2\theta\hat{\theta}]\right\} d\theta \\
&= A - (2\pi\sigma_\theta^2)^{-1/2} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\theta^2} \hat{\theta}^2\right\} \int_R \exp\left\{-\frac{1}{2} \left[\frac{\theta^2}{c^2} + \frac{\theta^2}{\sigma_\theta^2} - \frac{2\theta\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2}\right]\right\} d\theta \\
&= A - (2\pi\sigma_\theta^2)^{-1/2} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\theta^2} \hat{\theta}^2\right\} \int_R \exp\left\{-\frac{1}{2} \left[\theta^2 \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right) - \frac{2\theta\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2}\right]\right\} d\theta \\
E[l(\theta)|d] &= A - (2\pi\sigma_\theta^2)^{-1/2} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\theta^2} \hat{\theta}^2\right\} \\
&\quad \int_R \exp\left\{-\frac{1}{2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right) \left[\theta^2 - \frac{2\theta\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1}\right]\right\} d\theta
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Completando el cuadrado

$$\begin{aligned}
\theta^2 - \frac{2\theta\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1} &= \theta^2 - \frac{2\theta\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1} + \\
&\quad + \left(\frac{\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1}\right)^2 - \left(\frac{\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1}\right)^2 \\
&= \left(\theta - \frac{\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1}\right)^2 - \left(\frac{\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2} \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1}\right)^2
\end{aligned}$$

3.2. Construcción de las pruebas

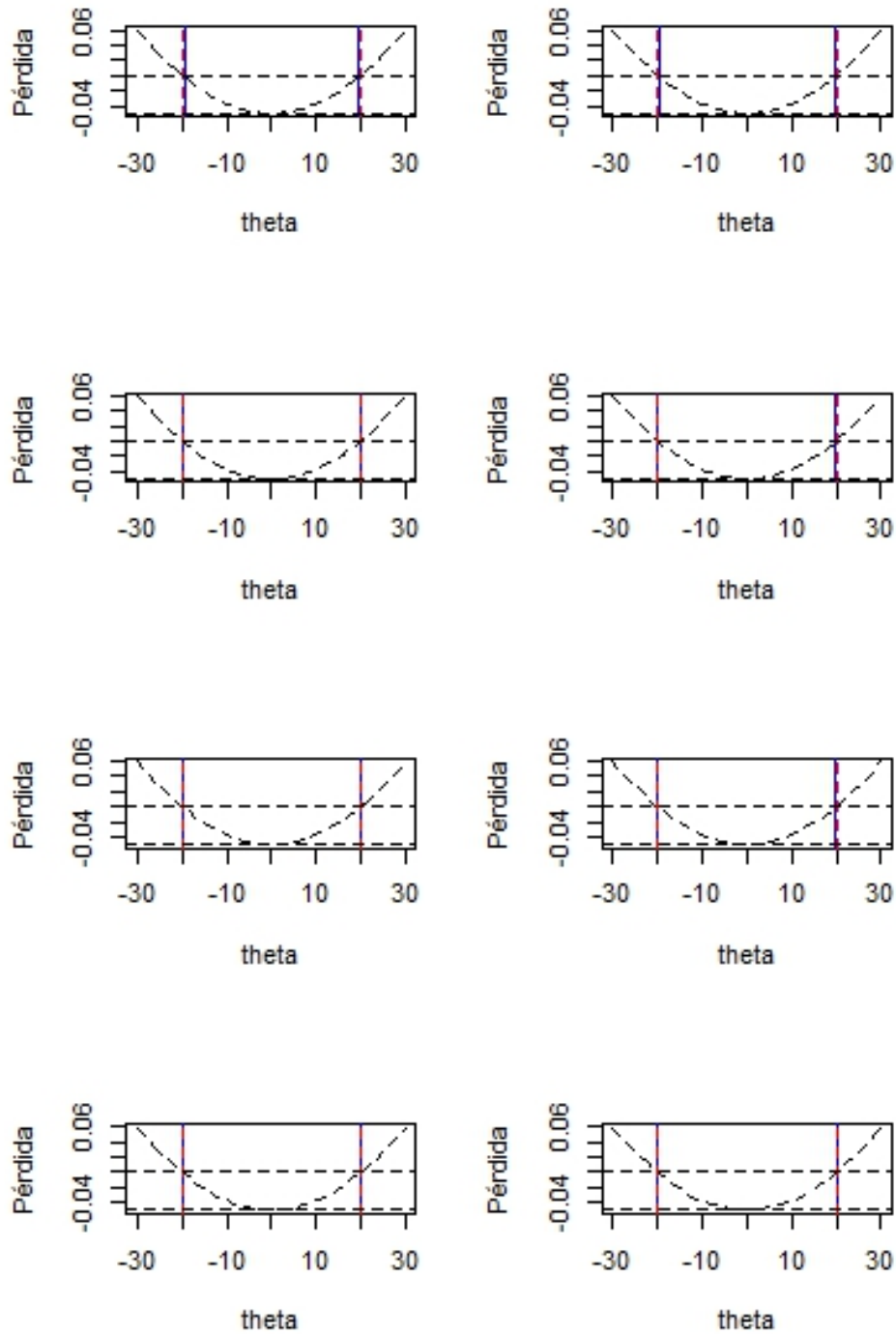


Figura 3.2: Muestra gráfica de la función de pérdida para distintos tamaños de muestra $n = 3, 9, 12, 18, 24, 30, 40, 60$ y $\Delta = 20$, establecida por [Lindley \(1998\)](#).

3.2. Construcción de las pruebas

completando una normal e integrando queda finalmente:

$$\begin{aligned}
 E[l(\theta) | d] &= A - \frac{\left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1/2}}{(\sigma_\theta^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{\hat{\theta}^2}{2\sigma_\theta^2} + \frac{\left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\sigma_\theta^2}\right)^{-1}}{2} \left(\frac{\hat{\theta}}{\sigma_\theta^2}\right)^2 \right\} \\
 &= A - \frac{\left(\frac{\sigma_\theta^2 + c^2}{c^2\sigma_\theta^2}\right)^{-1/2}}{(\sigma_\theta^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\hat{\theta}^2 \left(\frac{1}{\sigma_\theta^2} - \frac{\left(\frac{\sigma_\theta^2 + c^2}{c^2\sigma_\theta^2}\right)^{-1}}{(\sigma_\theta^2)^2} \right) \right] \right\} \\
 &= A - \frac{(c^2)^{1/2}}{(c^2 + \sigma_\theta^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\hat{\theta}^2 \left(\frac{1}{\sigma_\theta^2} - \frac{c^2}{(c^2 + \sigma_\theta^2)\sigma_\theta^2} \right) \right] \right\} \quad (3.8)
 \end{aligned}$$

donde:

$$\begin{aligned}
 \left(\frac{1}{\sigma_\theta^2} - \frac{c^2}{(c^2 + \sigma_\theta^2)\sigma_\theta^2} \right) &= \frac{(c^2 + \sigma_\theta^2) - c^2}{(c^2 + \sigma_\theta^2)\sigma_\theta^2} \\
 &= \frac{1}{c^2 + \sigma_\theta^2}
 \end{aligned}$$

$$E[l(\theta) | d] = A - \frac{(c^2)^{1/2}}{(c^2 + \sigma_\theta^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{\hat{\theta}^2}{2(c^2 + \sigma_\theta^2)} \right\} \quad (3.9)$$

Para decidir de si aceptar o no Bioequivalencia, considérese que la pérdida esperada encontrada en (3.9) debe ser estrictamente negativa, ahora si pensamos que la función de pérdida en (3.2) valuada en los valores críticos debe ser cero, tenemos

$$A - (A + B) \exp -\frac{\Delta^2}{2c^2} = 0$$

Entonces:

$$\begin{aligned}
 A &= (A + B) \exp -\frac{\Delta^2}{2c^2} \\
 \frac{A}{A+B} &= \exp -\frac{\Delta^2}{2c^2}
 \end{aligned}$$

usando log se tiene

$$\log \left(\frac{A}{A+B} \right) = -\frac{\Delta^2}{2c^2}$$

Además, Lindley(1998) indica que $A+B=1$, considerando esto, y usando logaritmo se tiene

$$\log(A) = -\frac{\Delta^2}{2c^2} \quad (3.10)$$

Ahora se puede obtener los valores que puede alcanzar la media a posteriori de nuestro parámetro de interés:

3.2. Construcción de las pruebas

$$A - \frac{(c^2)^{1/2}}{(c^2 + \sigma_\theta^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{\hat{\theta}^2}{2(c^2 + \sigma_\theta^2)} \right\} < 0$$

$$A < \frac{(c^2)^{1/2}}{(c^2 + \sigma_\theta^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{\hat{\theta}^2}{2(c^2 + \sigma_\theta^2)} \right\}$$

aplicando logaritmo

$$\log(A) < \frac{1}{2} (\log(c^2) - \log(c^2 + \sigma_\theta^2)) - \frac{\hat{\theta}^2}{2(c^2 + \sigma_\theta^2)}$$

Usando (3.10)

$$-\frac{\Delta^2}{2c^2} < \frac{1}{2} \left(\log(c^2) - \log(c^2 + \sigma_\theta^2) - \frac{\hat{\theta}^2}{(c^2 + \sigma_\theta^2)} \right)$$

$$\frac{\hat{\theta}^2}{c^2 + \sigma_\theta^2} < (\log(c^2) - \log(c^2 + \sigma_\theta^2)) + \frac{\Delta^2}{c^2}$$

Para que Bioequivalencia sea acordada, el valor de la media aposteriori debe ser lo más cercana a cero, correspondencia a una Bioequivalencia perfecta, por tanto sería:

$$\hat{\theta}^2 < \left[\log \left(\frac{c^2}{c^2 + \sigma_\theta^2} \right) + \frac{\Delta^2}{c^2} \right] (c^2 + \sigma_\theta^2) \quad (3.11)$$

Si partimos de que la pérdida esperada en (3.9) debe ser negativa entonces el criterio de aceptación-rechazo o para discriminar entre d_0 y d_1 :

$$\frac{A}{(2\pi c^2)^{1/2}} < \frac{1}{(2\pi(c^2 + \sigma_\theta^2))^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{\hat{\theta}^2}{2(c^2 + \sigma_\theta^2)} \right\} = N(\hat{\theta}|0, c^2 + \sigma_\theta^2) \quad (3.12)$$

$$\text{Con } \hat{\theta} = \frac{n_2 \bar{d}}{2\tau^2} \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1}, \sigma_\theta^2 = \left(\frac{n}{2\tau^2} + \frac{1}{\tau_0^2} \right)^{-1}$$

y usando (3.10) entonces $c^2 = \frac{-\Delta^2}{2 \log A}$ y $A = 1 - B$. Y $\hat{\theta}$ y σ_θ^2 como la media y varianza

3.2. Construcción de las pruebas

a posteriori, respectivamente.

Caso II: Varianza desconocida

Para este caso, por conveniencia se especifican los parámetros de la diferencia (d_i) con distribución normal con media θ y ϕ la precisión siendo ésta última el recíproco de la varianza ($\phi = \frac{1}{\tau^2}$). Para ϕ se asignó una distribución *Gamma* $\left(\frac{a}{2}, \frac{b}{2}\right)$ y para θ una *Normal* $(0, \phi_0^{-1})$ con $\phi_0 = \frac{1}{\tau_0^2}$ con τ_0^2 es la varianza *a priori* y obtenida como se explica en 3.5.

La verosimilitud para la muestra

$$L(\theta, \phi|d) \propto \phi^{n/2} \exp \left\{ -\frac{\phi}{2} \left[\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2 + n(\bar{d} - \theta)^2 \right] \right\} \quad (3.13)$$

Así, conjuntamente con la distribución *a priori* se obtiene la *a posteriori* conjunta como se indica enseguida,

$$\begin{aligned} \pi(\theta, \phi|\underline{d}) &\propto L(\theta, \phi|d) \pi(\theta) \pi(\phi) \\ &\propto \phi^{n/2} \exp \left\{ -\frac{\phi}{2} \left[\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2 + n(\bar{d} - \theta)^2 \right] \right\} \exp \left\{ -\frac{\theta^2}{2} \phi_0 \right\} \phi^{\frac{a}{2}-1} \exp \left\{ -\frac{b}{2} \phi \right\} \\ &\propto \phi^{\frac{n+a}{2}-1} \exp \left\{ -\frac{b}{2} \phi \right\} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\frac{\phi}{2} \left[\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2 + n(\theta - \bar{d})^2 \right] + \phi_0 \theta^2 \right] \right\} \end{aligned} \quad (3.14)$$

Contrario al Caso I donde la distribución *a posteriori* resulta ser de la familia conjugada, lo cual facilita los cálculos; en este caso la distribución *a priori* conjunta para θ y ϕ , es semiconjugada para la verosimilitud sobre (θ, ϕ) ya que existe independencia de dichos parámetros, sin embargo en la distribución *a posteriori* θ y ϕ son dependientes como puede notarse en la ecuación 3.16, y por otro lado la densidad posterior no sigue una forma paramétrica estándar (Gelman *et al.*, 2004), esto conlleva a buscar un procedimiento que permita finalmente encontrar la pérdida esperada *a posteriori*.

3.2. Construcción de las pruebas

Esto es, la función de distribución *a posteriori* conjunta en 3.14 no tiene forma cerrada. Para obtener el valor esperado de la función de pérdida es necesario en primer lugar, hallar la densidad marginal de ϕ a partir de la siguiente igualdad

$$\pi(\phi|\underline{d}) = \frac{\pi(\theta, \phi|\underline{d})}{\pi(\theta|\phi, \underline{d})} \quad (3.15)$$

donde

$$\pi(\theta|\phi, \underline{d}) = \text{Normal}(\theta|\mu_n, \tau_n), \quad (3.16)$$

con: $\mu_n = \frac{n\phi\bar{d}}{2}\tau_n$ y $\tau_n = \left(\frac{n\phi}{2} + \phi_0\right)^{-1}$, obtenida directamente de la función de distribución *a posteriori* conjunta. Entonces:

$$\pi(\phi|\underline{d}) = \frac{\phi^{\frac{n+a}{2}-1} e^{-\left\{\frac{\phi}{2}\left[\frac{1}{2}\sum_{i=1}^n (d_i-\bar{d})^2 + \frac{n}{2}(\bar{d}-\theta)^2 + b\right] - \frac{\phi_0\theta^2}{2}\right\}}}{\pi(\theta|\phi, \underline{d})} \quad (3.17)$$

Debido a las características mencionadas, la esperanza de la función de pérdida puede calcularse vía integración numérica, donde

$$\begin{aligned} E[l(\theta, \phi)] &= \int \int [l(\theta, \phi) \pi(\theta, \phi|\underline{d})] d\theta d\phi \\ &= \int \int l(\theta, \phi) \pi(\theta|\phi, \underline{d}) \pi(\phi|\underline{d}) d\theta d\phi \\ &= \int E[l(\theta, \phi) | \phi] \pi(\phi|\underline{d}) d\phi \\ &\approx \sum_{j=1}^S E_{\theta|\phi_j} [l(\theta, \phi) | \phi_j] \pi(\phi_j|\underline{d}) \end{aligned} \quad (3.18)$$

Con $E[l(\theta, \phi) | \phi]$ como se obtuvo en A.1.

1. Establecer una aproximación de la distribución marginal condicional de ϕ dada en 3.17 vía integración numérica.
 - a) Establecer un valor inicial ϕ^0 .
 - b) Asignar una sucesión de valores para ϕ (ϕ_j con $j = 1, \dots, S$).
 - c) Generar una muestra aleatoria inicial d_1, \dots, d_n con el valor inicial θ^0 y ϕ^0 .
 - d) Evaluar la ecuación en 3.17 en cada punto de la sucesión..

3.2. Construcción de las pruebas

2. Una vez obtenida la marginal *a posteriori* de ϕ evaluar primero de manera analítica el valor esperado de la función de pérdida como se indica en [A.1](#).
3. Obtener la $E[l(\theta, \phi)]$ con la ayuda de la aproximación para ϕ de la forma como se indica en [3.18](#).

3.2.2. Función de pérdida 0 – 1

Se utilizó la función de pérdida 0 – 1 definida por

$$l(\theta, \phi) = \begin{cases} c & \text{si } \theta \in \Omega_0 \\ 0 & \text{si } \theta \in \Omega_1 \end{cases} \quad (3.19)$$

esto es,

$$l(\theta, \phi) = c(1 - I_{\theta \in (-\Delta, \Delta)})$$

donde c es una constante y que representa el costo de tomar una falsa decisión. Por tanto,

$$\begin{aligned} E[l(\theta, \phi)] &= \int l(\theta, \phi) \pi(\theta, \phi | \underline{d}) d\theta \\ &= c \int [1 - I_{\theta \in (-\Delta, \Delta)}] \pi(\theta | \underline{d}) d\theta \\ &= c [1 - \Pr(\theta \in (-\Delta, \Delta) | \underline{d})], \end{aligned} \quad (3.20)$$

sin pérdida de generalidad con $c = 1$ y donde $\pi(\theta | \underline{d})$ corresponde a la distribución *a posteriori* de θ , además, esta pérdida esperada es minimizada cuando la probabilidad de que el valor verdadero de θ en el intervalo $(-\Delta, \Delta)$ sea maximizada, lo cual es equivalente al criterio en [2.7](#) establecido por [Wellek \(2003\)](#).

A continuación se muestran los casos de varianza conocida y desconocida considerando las mismas distribuciones *a priori* y verosimilitud de la muestra dadas en [3.2.1](#).

3.2. Construcción de las pruebas

Caso I. Varianza conocida

En este caso, la distribución *a posteriori* de θ es la obtenida en 3.6 con τ^2 como la varianza muestral y τ_0 definido en 3.5 para maximizar la probabilidad de que el valor verdadero de θ se encuentre en $(-\Delta, \Delta)$, usando el criterio:

$$\pi^{(\theta|\underline{d})}(-\Delta, \Delta) \geq 1 - \alpha \quad (3.21)$$

Caso II. Varianza desconocida

Para maximizar la probabilidad requerida en 3.20 es necesario marginalizar la distribución en 3.14 para θ . Sin embargo, analíticamente no es posible obtenerla por no tener forma cerrada, por lo tanto, la densidad *a posteriori* marginal puede hallarse de la forma siguiente

$$\pi(\phi | \theta, \underline{d}) = \frac{\pi(\theta, \phi | \underline{d})}{\pi(\theta | \underline{d})} \quad (3.22)$$

usando la expresión anterior es posible expresar la marginal de θ quedando entonces:

$$\begin{aligned} \pi(\theta | \underline{d}) &= \frac{\pi(\theta, \phi | \underline{d})}{\pi(\phi | \theta, \underline{d})} \\ &= \frac{L(\theta, \phi | \underline{d}) \pi(\theta, \phi) / \pi(\underline{d})}{\pi(\phi | \theta, \underline{d})} \\ &\propto \frac{L(\theta, \phi | \underline{d}) \pi(\theta)}{\pi(\phi | \theta, \underline{d})} \end{aligned} \quad (3.23)$$

con θ y ϕ independientes, donde $\pi(\phi | \theta, \underline{d})$ es obtenida directamente de la distribución *a posteriori* conjunta de 3.14 resultando

$$\pi(\phi | \theta, \underline{d}) \propto \phi^{\frac{n+a}{2}-1} e^{-\phi \left[\frac{b}{2} + \frac{1}{4} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2 + \frac{n}{4} (\bar{d} - \theta)^2 \right]} \quad (3.24)$$

por tanto $\pi(\phi | \theta, \underline{d}) \sim \text{Gamma} \left(\frac{n+a}{2}, \frac{b}{2} + \frac{1}{4} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2 + \frac{n}{4} (\bar{d} - \theta)^2 \right)$, además $L(\theta, \phi | \underline{d})$ como se indica en 3.13

La aproximación se realizó vía integración numérica, en primer lugar se buscó la marginal de θ para posteriormente construir intervalos de densidad de probabilidad al 95%. Para cumplir con la condición de maximizar la probabilidad indicada en

3.3. Ejemplo

3.20, fue requerido que tales intervalos de credibilidad estuvieran contenidos en los límites para declarar bioequivalencia, de esta manera se estaría maximizando dicha probabilidad. En consecuencia, el valor esperado de la función de pérdida para este caso, sería mínima. El procedimiento fue realizado con base a lo establecido en [Chen y Shao \(1998\)](#).

3.3. Ejemplo

3.3.1. Prueba TOST

Para mostrar el uso de la metodología propuesta en este trabajo se utilizaron datos de un estudio de Bioequivalencia de ibuprofeno genérico (Prueba) 400mg en tabletas, el objetivo fue determinar la Biodisponibilidad de dos formulaciones de ibuprofeno (400mg tabletas), para establecer si el medicamento de Prueba (P) es Bioequivalente al de Referencia (R), en un diseño cruzado con una muestra de 12 voluntarios ([Villalva et al., 2007](#)), los datos son mostrados en Tabla 3.1.

Para mostrar Bioequivalencia se usaron los límites (0.8, 1.25). En 1981, Schuirmann y Westlake citado por [Berger y Hsu \(1996\)](#) notaron que la prueba TOST es operacionalmente idéntica al procedimiento de declarar BE solamente si el intervalo de confianza doble unilateral ordinario $100(1 - 2\alpha)\%$ no $100(1 - \alpha)\%$ para $\mu_P - \mu_R$, esta diferencia es estimada por \mathbf{D} (promedio de los promedios de la diferencias intrasujetos) y corresponde a

$$[D - t_{\alpha,gl}SE(D), D + t_{\alpha,gl}SE(D)]$$

$gl = 2n - 2$ para diseños balanceados, está contenido en el intervalo (θ_L, θ_U) tal como especifica la [FDA \(2003\)](#). Bajo estas consideraciones la comparación de los tres parámetros farmacocinéticos resultaron ser Bioequivalentes, dado que los intervalos de confianza se encuentran dentro de los límites especificados y además cumplen con un poder de la prueba mayor a 0.8 ver Tabla 3.3.

Además, en la gráfica 3.3 puede observarse el comportamiento de las concentraciones promedio a cada tiempo de muestreo, para los dos medicamentos.

3.3. Ejemplo

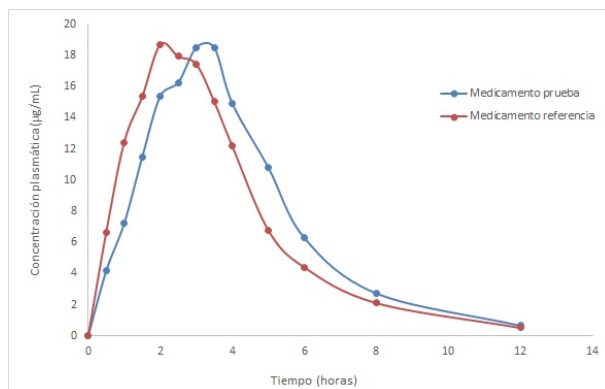


Figura 3.3: Curva concentración plasmática-tiempo para medir la biodisponibilidad de los medicamentos de prueba y referencia.

Tabla 3.1: Resultados de los parámetros farmacocinéticos evaluados del medicamento de Prueba y Referencia

Voluntario	$ABC_{0,12}$		$ABC_{0,\infty}$		$C_{m\acute{a}x}$	
	P	R	P	R	P	R
1	74.5	61.0	76.3	62.2	10.9	12.1
2	93.9	75.9	95.5	79.1	25.6	13.9
3	81.1	83.3	83.2	84.2	15.4	24.9
5	124.0	97.0	131.8	103.4	16.8	19.7
7	77.7	89.0	79.5	91	18.5	19.1
8	72.5	80.8	72.9	81.2	15.0	22.4
9	81.0	63.9	81.7	65.2	17.8	14.7
10	84.6	109.4	85.3	110.2	16.9	24.1
11	122.1	62	124.7	62.5	24.3	13.9
12	79.8	70.3	80.9	71.3	15.1	15
13	80.7	112.2	81.9	113.7	17.3	22.2
14	70.2	69.6	70.7	70.0	19.0	15.2
\bar{X}	86.8	81.2	88.7	82.8	17.7	18.1
σ	18.0	17.7	19.6	18.2	4.0	4.5

Tabla 3.2: Intervalos de confianza para los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente

Parámetro	Intervalo de Confianza	Potencia
$ABC_{0,12}$	0.93	1
$ABC_{0,\infty}$	0.93	1
$C_{m\acute{a}x}$	0.85	1

3.3. Ejemplo

3.3.2. Método bayesiano propuesto

Con función de pérdida, Figura 3.4, se observa en los valores críticos de $\Delta = \log(1.25)$ y $\Delta = \log(0.80)$ que el valor de la función de pérdida es igual a cero como se había mencionado, los límites mostrados con la línea en azul corresponde al límite permitido que alcanza la media posteriori para mostrar bioequivalencia.

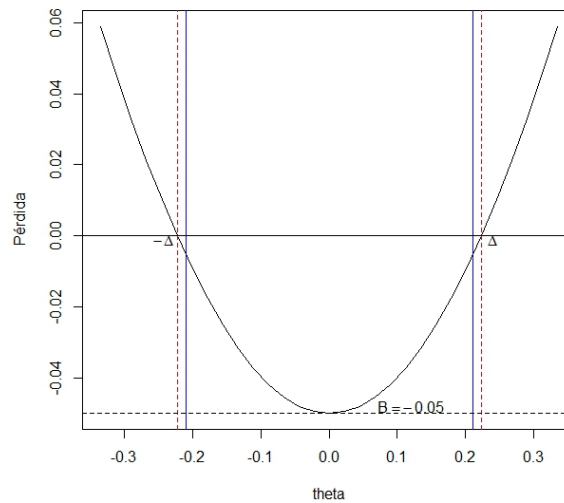


Figura 3.4: Función de pérdida para los datos de la tabla 3.1 para los tres parámetros farmacocinéticos.

Se analizaron los datos usando las especificaciones del caso I, obteniendo una función de pérdida para los tres parámetros Figura 3.4.

Como ha de observarse en la Figura 3.5 se exhibe pérdida negativa en el intervalo especificado para declarar Bioequivalencia, es importante mencionar que en el valor para una bioequivalencia perfecta ($\Delta = 0$) la pérdida esperada es cercana al valor mínimo aceptable para BE ($-B$).

En el enfoque bayesiano, el estimador puntual de nuestro parámetro corresponde a la estadística suficiente en nuestra distribución posterior. Utilizando la calidad de un estimador a través de la función de pérdida, la metodología de la teoría de decisión conduce a elecciones óptimas de estimadores puntuales. En particular, las elecciones más naturales de función de pérdida conducen a la media posterior, mediana y moda como estimadores puntuales óptimos. En este contexto, análogo a la es-

3.3. Ejemplo

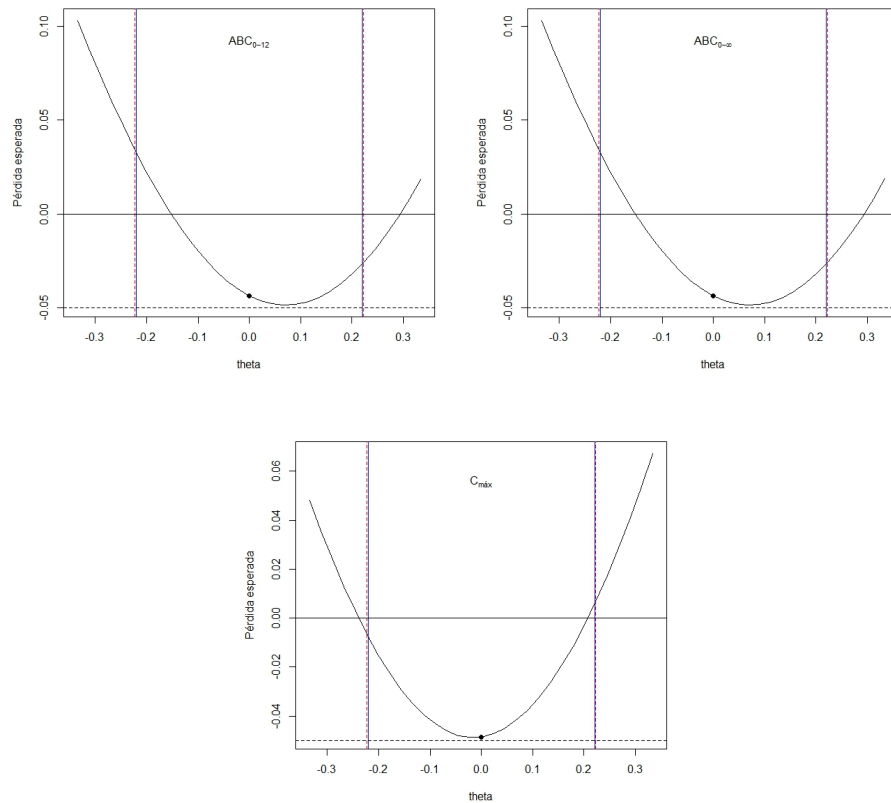


Figura 3.5: Pérdida esperada **-0.0436**, **-0.0436**, **-0.0485** para $ABC_{0,12}$, $ABC_{0,\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ respectivamente.

tadística clásica puede proporcionarse un intervalo de credibilidad, esto es, que existe una cierta probabilidad que el parámetro se encuentre en el intervalo a partir de la distribución posterior de la cantidad de interés. Los valores de \bar{d} son: 0.07091022, 0.07074626 y -0.01591375 para $ABC_{0,12}$, $ABC_{0,\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. Con desviaciones estándar muestrales intrasujeto correspondientes: 0.0902, 0.0902 y 0.0845.

Tabla 3.3: Intervalos de credibilidad al 95 % para los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente

Parámetro	Intervalo de Credibilidad	
$ABC_{0,12}$	-0.00168	0.14177
$ABC_{0,\infty}$	-0.00185	0.14161
$C_{m\acute{a}x}$	-0.08291	0.05142

3.3. Ejemplo

Como ha de observarse en la Figura 3.5 se exhibe pérdida negativa en el intervalo especificado para declarar bioequivalencia, por tanto basándonos en que la pérdida esperada es minimizada, la decisión elegida es a_1 . Es importante mencionar que en el valor para una bioequivalencia perfecta $\Delta = 0$ la pérdida esperada es mínima aceptable para BE (B).

Según los resultados encontrados por Wellek (2003), interesa maximizar la probabilidad *a posteriori* para aceptar bioequivalencia, es decir que el valor verdadero θ se encuentre en el intervalo especificado para bioequivalencia, para este ejemplo se calculó la probabilidad de que el valor θ se encuentre fuera del intervalo $(-0.2231436, 0.2231436)$, dichas probabilidades son: 0.000014, 0.000014 y $7e-10$ para $ABC_{0,12}$, $ABC_{0,\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. Esto es, las probabilidades *a posterioris* para que el valor verdadero de la diferencia de las medias se encuentre en $(-\Delta, \Delta)$ es mayor a $1 - \alpha$ ($\alpha = 0.05$), lo cual minimiza la pérdida esperada usando la función de pérdida cero-uno.

En la gráfica 3.7 puede notarse la poca influencia de una probabilidad inicial, además vemos que en realidad es la muestra la que ejerce mayor influencia en la distribución *a posterior* de la cantidad de interés.

Este ejemplo sirve para dar una idea general del funcionamiento de la prueba como problema de decisión, sin embargo, hacemos énfasis en el sentido que los límites para bioequivalencia pueden ser distintos y los cuales deben ser establecidos previo al inicio del ensayo de bioequivalencia.

Podemos mencionar que usando la regla $\pm 20\%$ de la media del medicamento de referencia como el rango para declarar bioequivalencia, considerando que los datos establecidos en la tabla 3.1 son normales y además que el valor estimado (\bar{X}_R) es el valor verdadero de μ_R . Se tienen valores de \bar{X}_R iguales a 81.2, 82.8, 18.1 para $ABC_{0,12}$, $ABC_{0,\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$, los cuales originan los siguientes intervalos de $\pm 20\% \mu_R$: $(-16.24, 16.24)$, $(-16.56, 16.56)$ y $(-3.62, 3.62)$ para $ABC_{0,12}$, $ABC_{0,\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$. Las varianzas intrasujeto correspondientes para cada uno de las tres variables farmacocinéticas resultaron 75.61, 78.7 y 5.44. La pérdida esperada resultante para cada variable se muestra en la tabla 3.4. Los resultados muestran que la pérdida esperada es minimizada usando la función de pérdida de Lindley, así como también con la pérdida cero-uno, ya que la probabilidad *a posteriori* para θ es máxima (mayor a $1 - \alpha$). Se proporcionan intervalos de credibilidad al 95% para el valor verdadero de θ .

3.3. Ejemplo

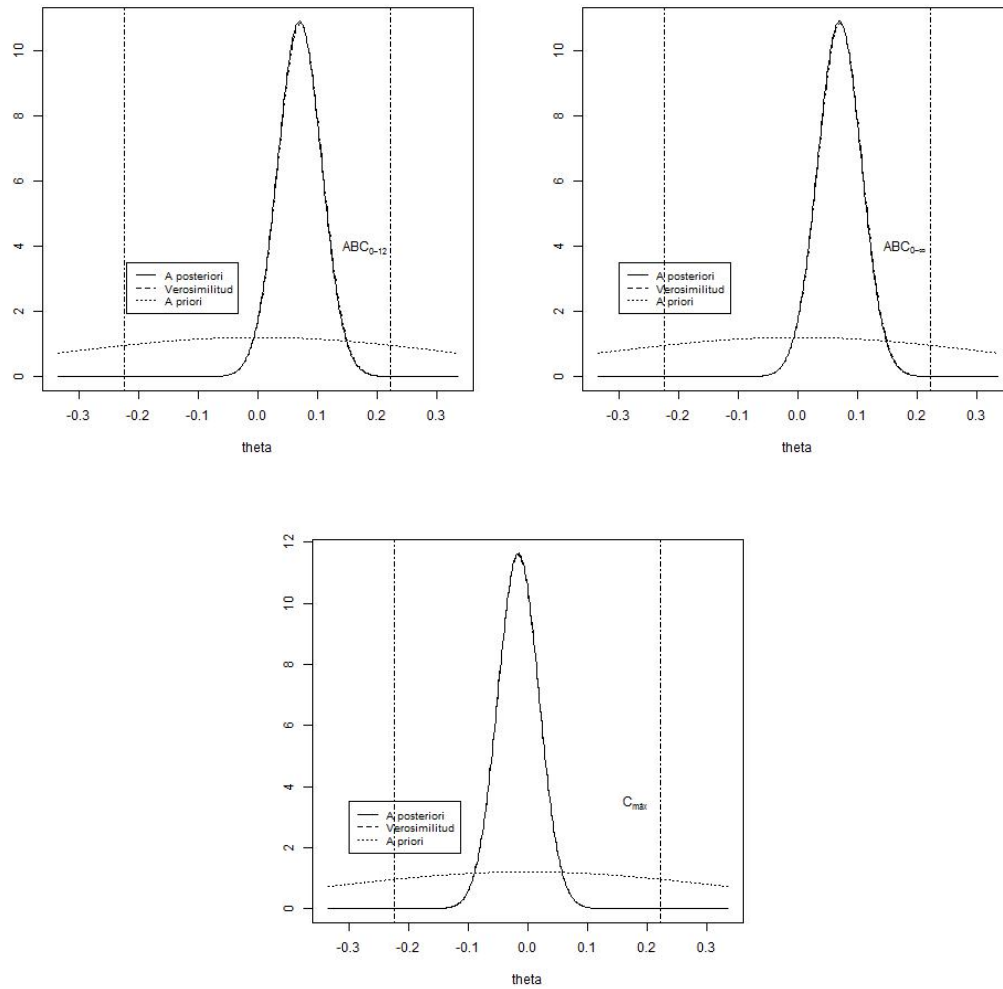


Figura 3.6: Representación de la densidad *a posteriori*, *a priori* y verosimilitud de los datos usando la regla (0.8,1.25).

Tabla 3.4: Pérdida esperada, probabilidades *a posteriori* para θ en $(-\Delta, \Delta)$ e intervalos de credibilidad al 95% criterio $\pm 20\%$ de μ_R .

Variable	ABC_{0-12}	$ABC_{0-\infty}$	$C_{máx}$
Pérdida esperada	-0.0417	-0.0447	-0.0459
Prob. aposteriori	0.9988	0.9997	0.9997
Intervalos de credibilidad	$(-1.3615, 12.4048)$	$(-3.0994, 10.9455)$	$(-2.2091, 1.4659)$

3.3. Ejemplo

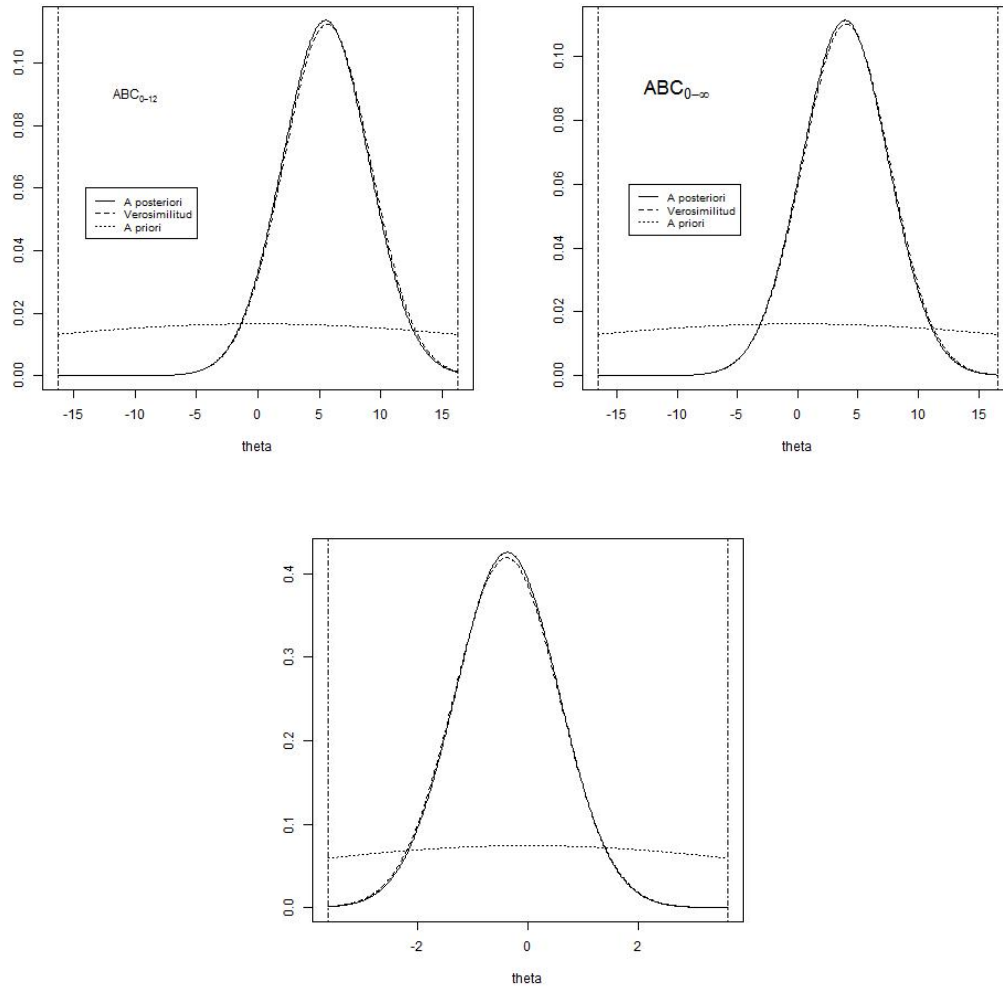


Figura 3.7: Representación de la densidad *a posteriori*, *a priori* y verosimilitud de los datos usando la regla $\pm 20\% \mu_R$.

Capítulo 4

Análisis frecuentista

Se hizo uso de análisis de simulación para generar las curvas que muestran la probabilidad de aceptar bioequivalencia, esto con la finalidad de hacer una comparación con los resultados de la prueba TOST en (Chow y Liu, 2008). Se explica a detalle para cada caso. El procedimiento se llevó a cabo usando el programa R.

El análisis de simulación se hizo para diferentes tamaños de muestra ($n=9, 12, 18, 24, 30, 40, 60$), así como distintos niveles de la desviación estándar ($\tau =10, 15, 20, 30$) expresada como un porcentaje respecto a la media del producto de referencia (μ_R), esto es, como un coeficiente de variación; valores de la diferencia en las medias son expresados como porcentajes de la misma media del medicamento de Referencia, por lo tanto se consideraron los límites que definen bioequivalencia entre ± 20 , sólo el lado de derecho del rango se utilizó dada la simetría de la curva y hacerlo comparativo con los resultados obtenidos de la prueba TOST en Philips (1990) y (Chow y Liu, 2008), aunque de manera general los límites (θ_L, θ_U) dependerán de las características del ingrediente activo a probar, estableciéndose previo a la realización del estudio y aprobado por las instituciones pertinentes (agencias reguladoras para mayor detalle ver (Chow y Liu, 2008)).

4.1. Caso I. Varianza conocida

1. Seleccionar valores para los cuales $\theta^2 < \Delta^2$, esto es haciendo correspondencia con las hipótesis en 2.4, con $\Delta = \theta_U$. El intervalo de valores $(0, 1.5\Delta)$.
2. General m réplicas de la estadística suficiente considerada como estimador de la diferencia de medias.
 - a) Generar $j = 1, \dots, m$ réplicas de la distribución de la estadística suficiente \bar{d}^j , cuya distribución proviene de una muestra aleatoria y se distribuye Normal con media θ y varianza $\frac{2}{n}\tau^2$, con τ^2 conocida.
 - b) Calcular la pérdida esperada para cada valor de la muestra \bar{d}^j , como se indica para cada función de pérdida.
 - c) Registrar la decisión $I_j = 1$ si la pérdida es negativa, esto es, decidir a favor de a_1 de otra forma $I_j = 0$
3. Calcular la proporción de pruebas significativas tal que

$$\text{Probabilidad (Declarar bioequivalencia)} = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m I_j$$

4.2. Caso II. Varianza desconocida

1. Se realizó un procedimiento montecarlo para la obtención de probabilidades de aceptar bioequivalencia
 - a) Establecer una secuencia de valores posibles para θ determinados bajo a_1 .
 - b) Para cada replica, indicada por $j = 1, \dots, m$:
 - 1) Generar j -ésima muestras aleatorias (d_1^j, \dots, d_n^j) donde cada d_i se distribuye $\text{Normal}(\theta, \frac{2}{n\phi})$ con θ ya especificado en el paso anterior y ϕ desconocida.
 - 2) Obtener para cada j -ésima muestra la pérdida esperada como se indica para cada función de perdida.
 - 3) Se registró la decisión $I_j = 1$ si la pérdida esperada es negativa, esto es, decidir a favor de a_1 de otra forma $I_j = 0$

4.3. Simulación

2. Calcular la proporción de pruebas significativas tal que

$$\text{Probabilidad (Declarar bioequivalencia)} = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m I_j$$

4.3. Simulación

En esta sección son presentadas las gráficas que muestran las probabilidades de aceptar bioequivalencia para distintos niveles de varianza y tamaños de muestra, las tablas con dichas probabilidades pueden encontrarse en los anexos [B.1](#) y [B.2](#).

En las figuras [4.1](#), así como en las tablas en [B.1](#) representan las probabilidades de aceptación, para cada muestra generada, sobre la decisión de bioequivalencia (d_1). Es muy notorio que en el caso I (Figura [4.1](#)) una desviación estándar menor proporciona una alta probabilidad de aceptación para cada tamaño de muestra y aumenta conforme se incrementa el tamaño de muestra. Y como es de esperarse a una diferencia del 0% respecto a la media del producto de referencia es notable una alta probabilidad de aceptación que decae a una tasa mayor cuando la diferencia excede el 20%

En el caso II, varianza desconocida, Figura [4.2](#), así como en el anexo [B.2](#) se observa que el comportamiento es similar al caso I.

Analizando en la frontera del límite de BE la curva de probabilidades intersectan con el valor de $\Delta = 20$ en un punto aproximado de 0.5, donde la prueba es considerada un punto de indecisión en el ensayo, pues en dicho valor no es tan sencillo decidir sobre la existencia en equivalencia, además se considera que en tal punto la curva de función de pérdida es continua. De esta manera la prueba es considerada coherente, lo cual no se logra con las pruebas de significancia ([Lindley, 1998](#)).

Como menciona [Lindley \(1998\)](#), el enfoque no se concentra en un tipo de error, como es el caso de las pruebas de significancia (TOST, entre otras) sino que balancea o equilibra los errores, esto es, en la frontera de los límites de BE no se puede tener la seguridad de aceptar (d_1), pues la función de pérdida es continua mientras que en TOST presenta cierta discontinuidad en $\pm\Delta$. En el caso bayesiano la función de pérdida usa dos constantes (**A** y **B**), las cuales representan la máxima o mínima pérdida obtenida para valores $\theta^2 > \Delta^2$ y $\theta^2 < \Delta^2$, respectivamente pues analizando

4.3. Simulación

la ecuación 3.2 en $\Delta = 0$ se logra una pérdida negativa mínima igual a $-\mathbf{B}$, es decir, una equivalencia perfecta; cumpliendo de esta forma con el objetivo de minimizar dicha pérdida esperada, conservando la propiedad que existe coherencia en el hecho de que la información proporcionada por la distribución *a priori* manifiesta las mismas características en la distribución final del parámetro al obtener la pérdida esperada, es decir se expresa el grado de creencia sobre dicha cantidad de interés.

Se hace esta aclaración, debido a que pudiera existir confusión al observar las gráficas de la potencia en la prueba TOST realizadas por Philips (1990), ya que dicha prueba debe controlar estrictamente el error al consumidor(α) y el error al productor(β), pues las Farmacopeas o agencias reguladoras piden se cumpla con un poder de la prueba como mínimo de 0.8 y un valor para el tamaño de la prueba máximo 0.05 (FDA, 2001).

En el caso de la función de pérdida cero-uno como menciona Wellek (2003), maximizar dicha probabilidad es lo mismo como una prueba de inclusión de intervalo con un nivel de confianza unilateral de $1 - \frac{\alpha}{2}$ más que $1 - \alpha$. Pues ha de notarse que haciendo una comparación frecuentista de las pruebas propuestas, la función de pérdida cero-uno cumple con las propiedades requeridas de respetar una tamaño de prueba más próximo al α , es decir, es menos liberal que aquella propuesta por Lindley. Usando esta función de pérdida, en el caso de varianza desconocida para $n = 9$ proporciona cierta probabilidad de aceptar bioequivalencia (Figura 4.4), aún cuando la varianza es grande situación distinta en la prueba de TOST (Figura 4.5), la cual muestra una falta de potencia.

4.3. Simulación

4.3.1. Función de pérdida de Lindley

Caso I: Varianza conocida

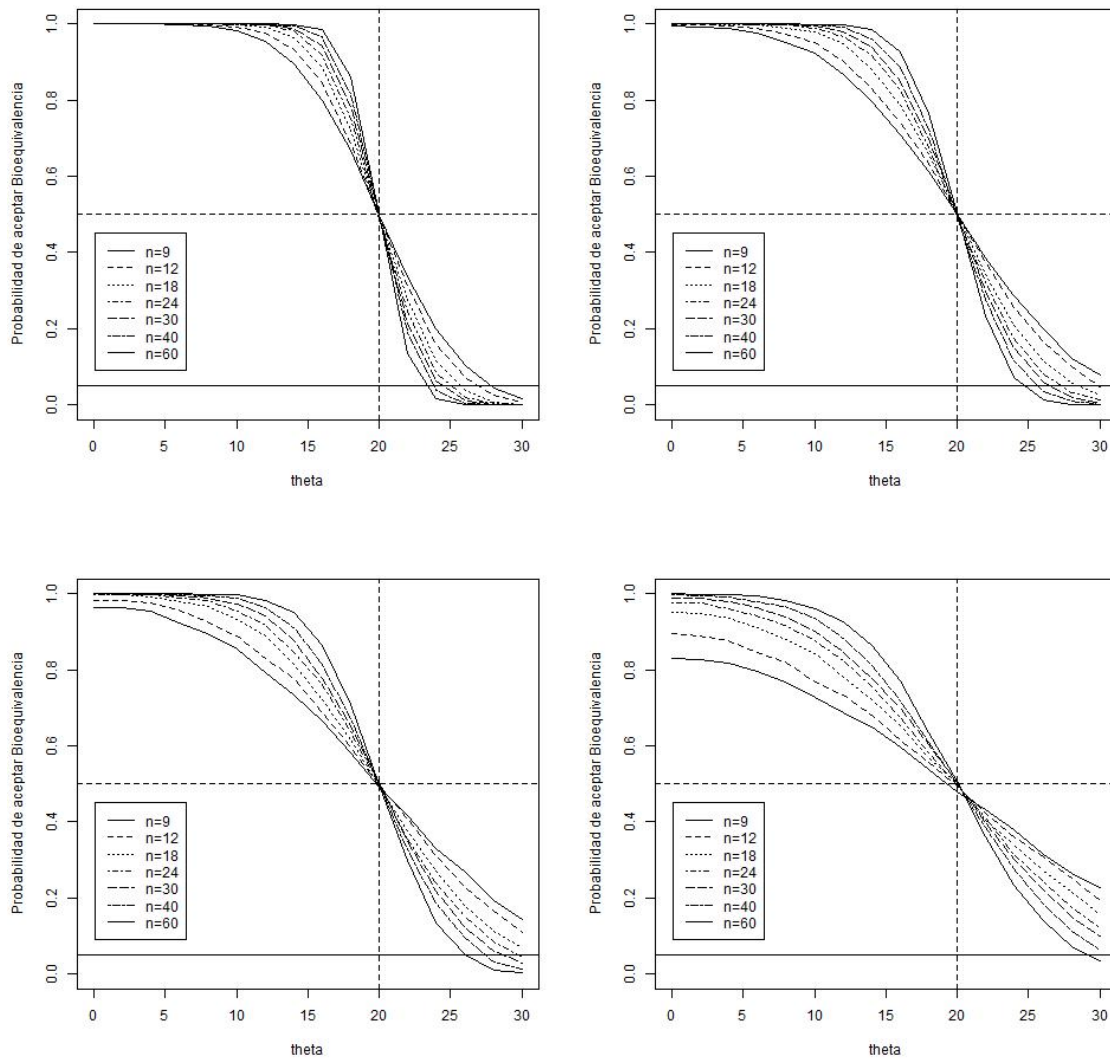


Figura 4.1: Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10,15,20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.

4.3. Simulación

Caso II: Varianza desconocida

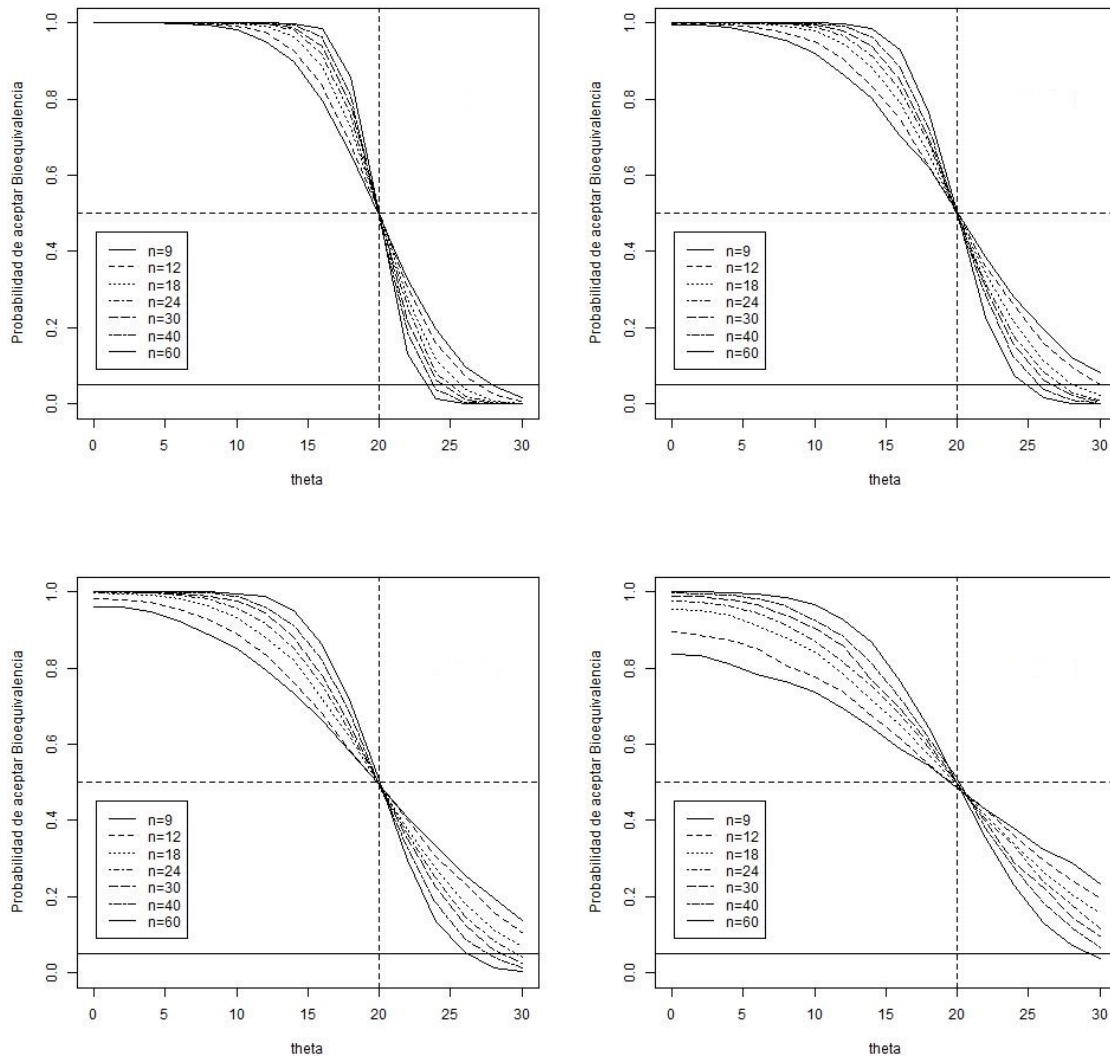


Figura 4.2: Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10,15,20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.

4.3. Simulación

4.3.2. Función de pérdida 0 – 1

Caso I. Varianza conocida

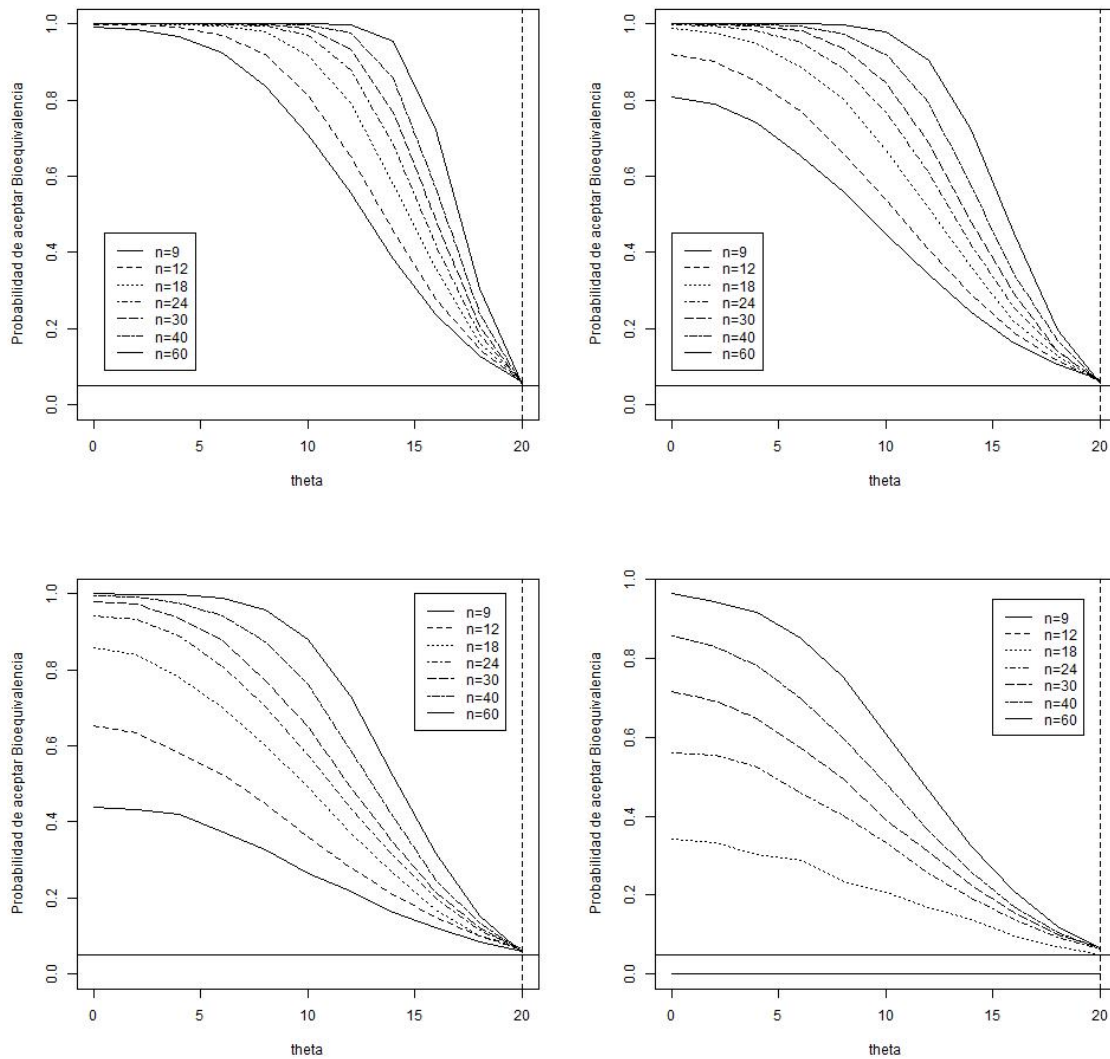


Figura 4.3: Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10,15,20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.

4.3. Simulación

Caso II. Varianza desconocida

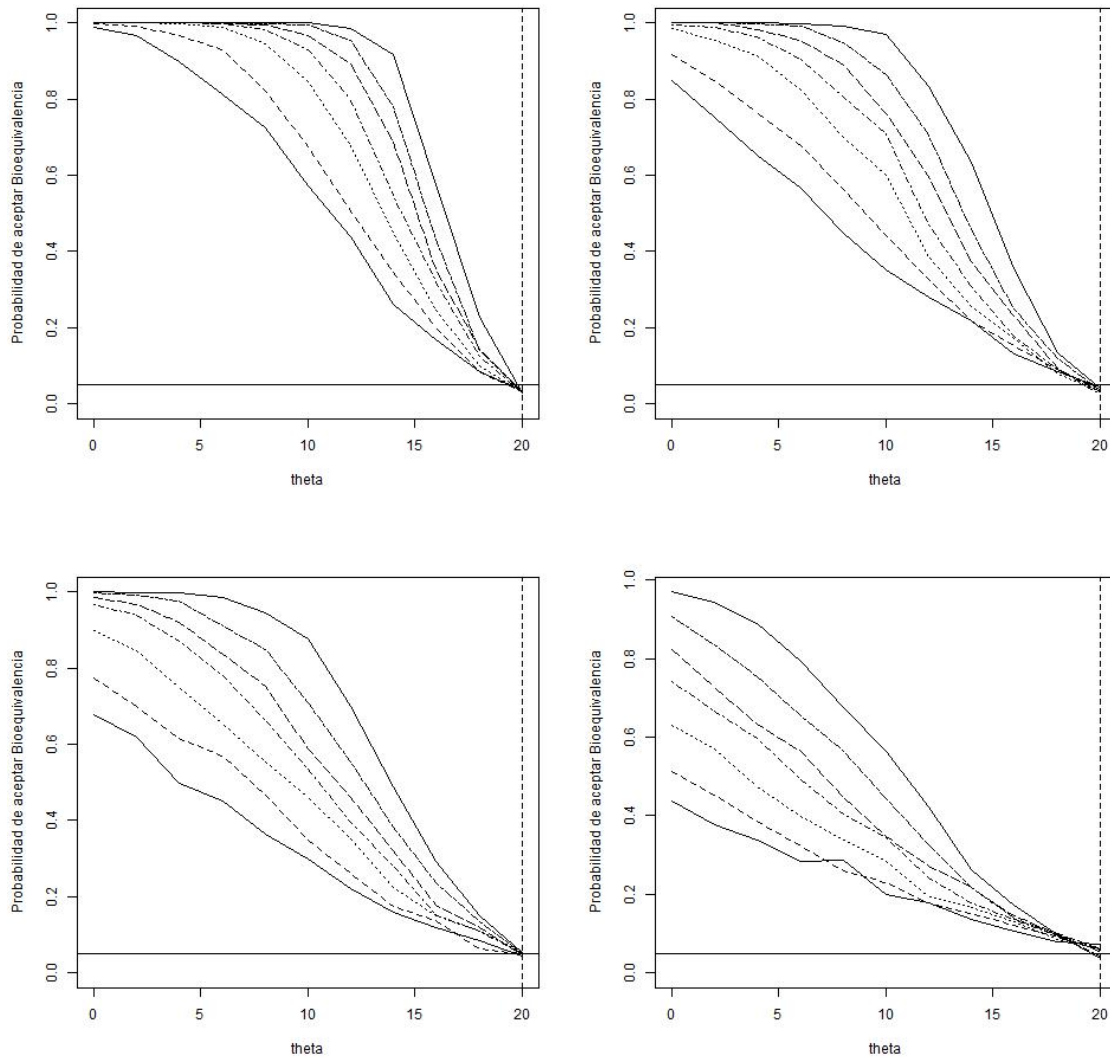


Figura 4.4: Probabilidad de aceptar Bioequivalencia con desviación estándar=10, 15, 20 y 30 y para diferentes tamaños de muestra.

4.3. Simulación

4.3.3. Prueba Doble Unilateral

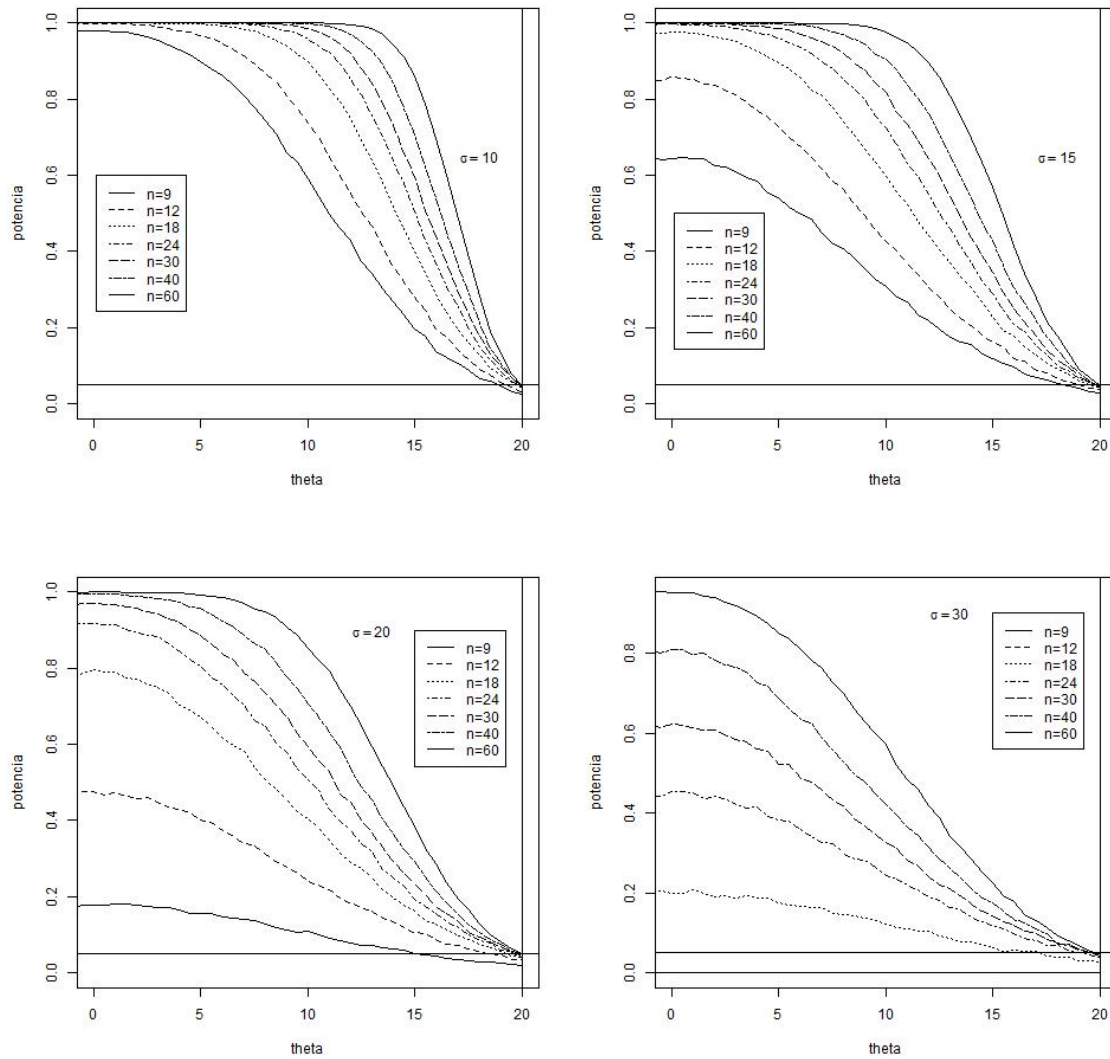


Figura 4.5: Potencia de la Prueba para la prueba TOST con diferentes niveles de σ y tamaños de muestra.

Capítulo 5

Discusión

Con este ejemplo es notable que la prueba bayesiana para la toma de decisiones utilizando la función de pérdida propuesta por Lindley (1998) es una prueba liberal, sobre todo para varianzas grandes, lo cual coincide con Seen (2001). Tal situación también puede observarse con las pérdidas esperadas en el ejemplo, ya que al parecer sugiere que el intervalo de aceptación de bioequivalencia sea replanteado, en este sentido bioequivalencia puede ser aceptada, aún cuando el estimador puntual se encuentre fuera de los límites preestablecidos, siendo improbable que las agencias reguladoras acepten bioequivalencia bajo estas circunstancias.

Relacionando esta prueba con el análisis frecuentista; aunque proporciona una probabilidad de aceptación de bioequivalencia mas grande comparada con la prueba de TOST, aún con tamaños de muestra pequeños, al intentar controlar el error tipo I vemos que no ocurre tal situación por el contrario puede mencionarse que con esta prueba se logra mostrar un punto de indecisión en los límites para bioequivalencia.

En cuanto a la función de pérdida cero-uno, como ha de notarse en el ejemplo, las probabilidades *a posteriori* para las variables farmacocinéticas son minimizadas en el intervalo de aceptación, lo cual indica que en el conjunto Ω_0 la probabilidad de que el valor verdadero de la cantidad de incertidumbre θ sea encontrado en dicho conjunto es menor al α .

En este sentido puede verse que la prueba de TOST es más conservadora, el tamaño de la prueba es igual al α para valores de la desviación cercanos a cero. Sin embargo,

5. Discusión

a medida que la desviación estándar crece, hay una falta de potencia en tamaños de muestra pequeños lo cual coincide con los resultados de [Berger y Hsu \(1996\)](#), situación que no ocurre con la función de pérdida 0-1. Además, debe considerarse que dentro de los comentarios de [Berger y Hsu \(1996\)](#) indican que las pruebas de intervalo de confianza a un nivel de $(1 - 2\alpha)$ son liberales o conservadores y recomienda que dichas pruebas deben ser abandonadas.

Capítulo 6

Conclusiones

Las pruebas de bioequivalencia vistas como un problema de toma de decisiones bajo incertidumbre puede considerarse como una alternativa, ya que es posible obtener una decisión óptima al minimizar la pérdida esperada *a posteriori*.

Se observa que con el enfoque de toma de decisiones se obtiene una interpretación directa, en términos de utilidad esperada, de los resultados de un estudio de bioequivalencia.

La selección de la distribución *a priori* resulta de gran importancia y requiere de mucha atención al asignarse, pues como se ha analizado, el proporcionar poca información en la probabilidad inicial estaremos observando la influencia de la muestra sobre la distribución final de la cantidad de interés, sobre todo para eliminar toda subjetividad impuesta por el investigador. Esto puede lograrse por conocimiento anterior de las características de los medicamentos. De igual forma debe realizarse con la asignación de la función de pérdida, la cual debe representar tanto la cantidad de incertidumbre como los parámetros de ruido presentes en el modelo.

Aún cuando el uso de la función de pérdida cero-uno ofrece una prueba más coherente, sería más recomendable considerar el caso expuesto por [Wellek \(2003\)](#), esto es, una prueba bayesiana unilateral doble para checar las reglas de decisión bayesiana desde el punto de vista frecuentista, además de evitar una prueba sobreconservadora.

El enfoque bayesiano para la toma de decisiones ofrece un método que además de

6. Conclusiones

proporcionar pruebas óptimas al minimizar la pérdida esperada *a posteriori*, incluso es posible obtener intervalos de estimación (tales como los intervalos HPD, o intervalos de credibilidad) que son comparativamente más fácil de implementar, aún cuando la distribución *a posteriori* de la cantidad de interés no tenga una forma cerrada.

Referencias

- Berger, J. O. (1985). *Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis*. Springer-Verlag, New York, U.S.A, segunda edición.
- Berger, R. L. y Hsu, J. C. (1996). Bioequivalence Trials, Intersection-Union Tests and Equivalence Confidence Sets. *Statistical Science*, 11, 283–319.
- Bernardo, J. (1985). Análisis bayesiano de los contrastes de hipótesis paramétricos. *Trabajos de estadística y de investigación operativa*, 36, 3, 45–54.
- Bernardo, J. M. (1981). *Bioestadística una perspectiva Bayesiana*. vicens-vives, España. $\frac{1}{2}$ a.
- Bernardo, J. M. (2005). Intrinsic credible regions: An objective bayesian approach to interval estimation. *Sociedad de Estadística e Investigación Operativa*, 14, 2, 317–384.
- Bernardo, J. M. y Smith, A. F. M. (1994). *Bayesian theory*. John wiley and Sons, New York; Chichester.
- Casella, G. y Berger, R. (2001). *Statistical inference*. Duxbury advanced series. Cengage Learning, CA. USA.
- Chen, M. y Lesko, L. (2001). Individual bioequivalence revisited. *Clinical Pharmacokinetics*, 40, 701–706.
- Chen, M. H. y Shao, Q. M. (1998). Monte Carlo Estimation of Bayesian Credible and HPD intervals. *Computational and Graphical Statistics*, 7.
- Chow, S. y Liu, J. (2008). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. Taylor & Francis, tercera edición.
- Degroot, M. H. (1998). *Probabilidad y Estadística*. Addison-Wesley Iberoamericana, segunda edición.
- Dragalin, V., Fedorov, V., Patterson, S. y Jones, B. (2003). Kullback-Leibler divergence for evaluating bioequivalence. *Statistics in Medicine*, 22, 913–930.

REFERENCIAS

- EMA (2000). *Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*.
- FDA (2001). *Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*. Rockville, MD, U.S: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration.
- FDA (2003). *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations.(Revisión 1)*. Rockville, MD, U.S: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration.
- Gelfand, E., Hills, E., A., R.-P. y F.M.A., S. (1990). Illustration of bayesian inference in normal data models. Models using Gibbs Sampling. *American Statistical Association*, 85, 972–985.
- Gelman, A., Carlin, J., Stern, H. y Rubin, D. (2004). *Bayesian Data Analysis*. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science. Taylor & Francis, segunda edición.
- Kullback, S. y Leibler, R. (1951). On information and Sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, 22, 79–86.
- Lee, P. (1997). *Bayesian Statistics*. Jhon Wiley and Sons, London.
- Lindley, V. D. (1998). Decision Analysis and Bioequivalence Trials. *Statistical Science*, 13, 136–141.
- Montgomery, D. (2004). *Control Estadístico de la Calidad*. Limusa Wiley, tercera edición.
- Pérez, E. S. (2005). *Métodos Bayesianos Objetivos de Comparación de Medias*. Tesis Doctoral, Universidad de Valencia.
- Perichi, G. L. (1998). *Análisis de Decisión, Inferencia y Predicción Estadística Bayesiana*. Universidad Simon Bolivar, Venezuela.
- Philips, K. F. (1990). Power of the Two One-Sided Tests Procedure in Bioequivalence. *Journal of Pharmacokinetics*, 18, 2, 137–144.
- Schuurmann, D. J. (1987). A comparison of the Two One-Sided Tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 15, 6, 657–680.
- Seen, S. (2001). Statistical issues in bioequivalence. *Statistics in Medicine*, 20, 2785–2799.
- Ujamaa, A. D. (2006). *Assessing the Effect of Prior Distribution Assumption on the Variance Parameters in Evaluating Bioequivalence Trials*. Proyecto Fin de Carrera, Georgia State University.

REFERENCIAS

- Villalva, R., Grande, O., Ortiz, J., Isasi, J., Yantas, D. y Fiestas, V. (2007). Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400mg tabletas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 24, 4, 356–362.
- Wellek, S. (2003). *Testing statistical hypotheses of equivalence*. Chapman & Hall, Estados Unidos.

Apéndice A

Apéndice

A.1. Pérdida Esperada para el caso de varianzas desconocidas

Dadas las funciones 3.2 y 3.16

$$\begin{aligned} E[l(\theta|\phi)] &= (1 - B) - \int l(\theta, \phi) \pi(\theta|\phi, \underline{d}) d\theta \\ &= (1 - B) - \int \frac{\exp\left\{-\frac{\theta^2}{2c^2}\right\}}{\sqrt{2\pi}} \left(\phi_0 + \frac{n\phi}{2}\right)^{\frac{1}{2}} \exp\left\{-\frac{1}{2\tau_n}(\theta - \mu_n)^2\right\} \\ &= (1 - B) - \int \frac{\left(\phi_0 + \frac{n\phi}{2}\right)^{\frac{1}{2}}}{\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left[\frac{1}{\tau_n}(\theta - \mu_n)^2 + \frac{\theta^2}{c^2}\right]\right\} \\ &= (1 - B) - \frac{\left(\phi_0 + \frac{n\phi}{2}\right)^{\frac{1}{2}}}{\left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n}\right)^{\frac{1}{2}}} * \\ & * \exp\left\{-\frac{1}{2}\left\{\left(\frac{n\tau\bar{d}}{2}\right)^2 \left[\left(\phi_0 + \frac{n\tau}{2}\right)^{-1} - \left(\frac{1}{c^2} + \phi_0 + \frac{n\tau}{2}\right)^{-1}\right]\right\}\right\} \quad \text{usando A.2} \\ &= (1 - B) - \frac{\left(\phi_0 + \frac{n\phi}{2}\right)^{\frac{1}{2}}}{\left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n}\right)^{\frac{1}{2}}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{n\tau\bar{d}}{2}\right)^2 \frac{1}{c^2} \tau_n \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n}\right)^{-1}\right\} \quad (\text{A.1}) \end{aligned}$$

A.1 Pérdida Esperada para el caso de varianzas desconocidas

$$\begin{aligned}
\frac{\theta^2}{c^2} + \frac{(\theta - \mu_n)^2}{\tau_n} &= \frac{\theta^2}{c^2} + \frac{(\theta^2 - 2\mu_n\theta + \mu_n^2)}{\tau_n} \\
&= \theta^2 \left[\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right] - \frac{2\theta\mu_n}{\tau_n} + \frac{\mu_n^2}{\tau_n} \\
&= \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right) \left\{ \theta^2 - \frac{2\theta\mu_n}{\tau_n \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} + \left[\frac{\mu_n}{\tau_n \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} \right]^2 - \left[\frac{\mu_n}{\tau_n \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} \right]^2 \right\} \\
&\quad + \frac{\mu_n^2}{\tau_n} \\
&= \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right) \left[\theta - \frac{\mu_n}{\tau_n \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} \right]^2 - \left[\frac{\mu_n^2}{\tau_n^2 \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} \right] + \frac{\mu_n^2}{\tau_n} \\
&= \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right) \left[\theta - \frac{\mu_n}{\tau_n \left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} \right]^2 - \frac{1}{\left(\frac{1}{c^2} + \frac{1}{\tau_n} \right)} \left(\frac{n\tau\bar{d}}{2} \right)^2 + \left(\frac{n\tau\bar{d}}{2} \right)^2 \tau_n
\end{aligned} \tag{A.2}$$

Apéndice B

Apéndice B

B.1. Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida de Lindley

Caso I: varianza conocida

Criterio $\pm 20\%$ de la media de referencia

θ	$\tau=10$							$\tau=15$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.993	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.987	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
6	0.999	1.000	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000	0.980	0.993	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000
8	0.992	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.964	0.979	0.986	0.998	0.997	1.000	1.000
10	0.988	0.990	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.935	0.962	0.977	0.987	0.991	0.999	1.000
12	0.953	0.975	0.991	0.997	0.998	0.998	1.000	0.885	0.921	0.954	0.963	0.987	0.994	0.998
14	0.904	0.918	0.965	0.982	0.988	0.997	1.000	0.786	0.844	0.885	0.914	0.942	0.968	0.988
16	0.789	0.843	0.884	0.925	0.946	0.965	0.986	0.716	0.739	0.775	0.831	0.842	0.894	0.923
18	0.684	0.685	0.709	0.773	0.782	0.799	0.871	0.601	0.626	0.660	0.679	0.692	0.747	0.749
20	0.510	0.491	0.505	0.462	0.511	0.484	0.505	0.495	0.512	0.499	0.495	0.480	0.513	0.502
22	0.353	0.330	0.266	0.228	0.214	0.196	0.122	0.404	0.369	0.338	0.307	0.308	0.273	0.231
24	0.195	0.160	0.100	0.084	0.059	0.037	0.009	0.276	0.266	0.197	0.200	0.148	0.117	0.072
26	0.099	0.063	0.035	0.020	0.010	0.005	0.000	0.179	0.175	0.115	0.070	0.055	0.047	0.012
28	0.046	0.030	0.007	0.004	0.000	0.000	0.000	0.143	0.094	0.041	0.031	0.014	0.004	0.002
30	0.021	0.013	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.069	0.041	0.018	0.012	0.007	0.003	0.001

B.1 Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida de Lindley

θ	$\tau=20$							$\tau=30$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.958	0.987	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2	0.967	0.988	0.997	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
4	0.942	0.974	0.992	0.998	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
6	0.918	0.964	0.976	0.997	0.996	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
8	0.909	0.919	0.961	0.982	0.987	0.997	0.999	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
10	0.861	0.887	0.936	0.962	0.974	0.984	0.999	0.992	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
12	0.775	0.835	0.900	0.927	0.948	0.970	0.985	0.988	0.989	0.996	0.999	1.000	1.000	1.000
14	0.749	0.781	0.832	0.859	0.868	0.904	0.956	0.957	0.955	0.981	0.992	0.997	0.999	0.998
16	0.654	0.698	0.713	0.744	0.770	0.813	0.859	0.872	0.894	0.937	0.956	0.965	0.981	0.986
18	0.598	0.556	0.610	0.644	0.635	0.644	0.694	0.808	0.769	0.804	0.821	0.843	0.862	0.909
20	0.490	0.495	0.489	0.491	0.507	0.508	0.501	0.646	0.608	0.612	0.613	0.594	0.582	0.565
22	0.402	0.388	0.375	0.375	0.369	0.343	0.307	0.487	0.436	0.412	0.343	0.284	0.247	0.161
24	0.307	0.306	0.267	0.249	0.201	0.171	0.134	0.336	0.246	0.179	0.126	0.088	0.056	0.021
26	0.260	0.241	0.198	0.155	0.115	0.089	0.051	0.191	0.112	0.065	0.037	0.020	0.005	0.000
28	0.218	0.179	0.110	0.096	0.060	0.038	0.017	0.088	0.050	0.019	0.003	0.001	0.000	0.000
30	0.175	0.121	0.068	0.046	0.022	0.012	0.006	0.041	0.022	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

B.1 Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida de Lindley

Caso II: varianza desconocida

Criterio $\pm 20\%$ de la media de referencia

θ	$\tau=10$							$\tau=15$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.994	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.981	0.998	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000
6	0.999	1.000	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.972	0.991	0.997	0.998	1.000	1.000	1.000
8	0.996	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.942	0.971	0.991	0.997	0.999	1.000	1.000
10	0.984	0.996	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.923	0.967	0.983	0.994	0.997	0.997	1.000
12	0.961	0.975	0.997	0.997	0.998	1.000	1.000	0.855	0.894	0.945	0.963	0.976	0.994	0.999
14	0.900	0.938	0.976	0.983	0.993	0.997	0.999	0.805	0.845	0.876	0.923	0.949	0.960	0.979
16	0.807	0.839	0.868	0.907	0.945	0.966	0.992	0.723	0.755	0.794	0.827	0.857	0.885	0.920
18	0.684	0.661	0.716	0.741	0.807	0.805	0.856	0.622	0.638	0.619	0.677	0.691	0.709	0.740
20	0.498	0.510	0.493	0.493	0.492	0.514	0.490	0.516	0.498	0.485	0.521	0.488	0.510	0.492
22	0.345	0.310	0.281	0.237	0.239	0.170	0.148	0.385	0.394	0.330	0.313	0.293	0.286	0.232
24	0.188	0.169	0.129	0.088	0.067	0.037	0.013	0.266	0.260	0.216	0.171	0.159	0.114	0.086
26	0.103	0.074	0.041	0.015	0.013	0.007	0.000	0.198	0.170	0.103	0.077	0.051	0.037	0.026
28	0.048	0.022	0.012	0.001	0.000	0.000	0.000	0.122	0.098	0.055	0.025	0.014	0.010	0.001
30	0.023	0.008	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.070	0.048	0.032	0.008	0.007	0.001	0.000

θ	$\tau=20$							$\tau=30$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.964	0.983	0.996	0.999	1.000	1.000	1.000	0.825	0.895	0.941	0.977	0.993	0.999	1.000
2	0.959	0.980	0.991	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.903	0.952	0.974	0.986	0.996	1.000
4	0.949	0.971	0.992	0.998	0.998	1.000	1.000	0.802	0.871	0.930	0.962	0.984	0.992	0.999
6	0.925	0.949	0.977	0.995	0.994	1.000	1.000	0.772	0.833	0.920	0.958	0.963	0.983	0.993
8	0.899	0.924	0.970	0.978	0.994	0.999	0.998	0.759	0.809	0.878	0.917	0.931	0.959	0.989
10	0.833	0.890	0.934	0.956	0.969	0.988	0.996	0.730	0.753	0.826	0.860	0.915	0.944	0.972
12	0.813	0.837	0.869	0.929	0.941	0.964	0.988	0.684	0.725	0.775	0.823	0.846	0.881	0.940
14	0.717	0.751	0.821	0.853	0.864	0.911	0.960	0.615	0.655	0.721	0.759	0.793	0.811	0.874
16	0.631	0.678	0.716	0.747	0.784	0.820	0.863	0.555	0.602	0.657	0.664	0.693	0.742	0.764
18	0.564	0.597	0.608	0.607	0.640	0.675	0.685	0.538	0.555	0.611	0.558	0.584	0.640	0.657
20	0.483	0.508	0.473	0.519	0.535	0.520	0.519	0.458	0.504	0.482	0.509	0.481	0.478	0.497
22	0.388	0.406	0.406	0.367	0.366	0.342	0.319	0.396	0.409	0.422	0.392	0.380	0.388	0.359
24	0.329	0.314	0.279	0.242	0.225	0.180	0.138	0.363	0.355	0.326	0.310	0.287	0.268	0.224
26	0.260	0.227	0.200	0.150	0.113	0.100	0.046	0.280	0.305	0.294	0.270	0.224	0.207	0.130
28	0.202	0.144	0.115	0.084	0.058	0.041	0.021	0.281	0.242	0.230	0.170	0.160	0.105	0.081
30	0.145	0.117	0.069	0.044	0.022	0.009	0.001	0.209	0.184	0.158	0.113	0.101	0.066	0.038

B.2 Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida 0-1

B.2. Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida 0-1

Caso I: varianza conocida

Criterio $\pm 20\%$ de la media de referencia

θ	$\tau=10$							$\tau=15$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.992	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.807	0.921	0.987	0.998	1.000	1.000	1.000
2	0.986	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.789	0.901	0.977	0.996	0.999	1.000	1.000
4	0.966	0.991	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.741	0.849	0.950	0.984	0.995	0.999	1.000
6	0.925	0.970	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	0.653	0.773	0.886	0.951	0.982	0.996	1.000
8	0.837	0.920	0.979	0.995	0.999	1.000	1.000	0.561	0.660	0.803	0.882	0.936	0.975	0.998
10	0.709	0.811	0.918	0.970	0.990	0.998	1.000	0.447	0.538	0.670	0.769	0.846	0.920	0.979
12	0.557	0.652	0.792	0.881	0.932	0.977	0.998	0.343	0.407	0.516	0.610	0.688	0.792	0.905
14	0.382	0.457	0.580	0.685	0.767	0.860	0.955	0.242	0.290	0.362	0.421	0.479	0.577	0.722
16	0.237	0.278	0.358	0.422	0.487	0.570	0.722	0.164	0.189	0.219	0.255	0.293	0.341	0.450
18	0.127	0.148	0.161	0.184	0.207	0.239	0.305	0.105	0.116	0.129	0.140	0.141	0.168	0.195
20	0.059	0.059	0.058	0.058	0.054	0.053	0.052	0.066	0.061	0.061	0.059	0.058	0.057	0.057

θ	$\tau=20$							$\tau=30$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.439	0.654	0.859	0.941	0.979	0.996	1.000	0.000	0.000	0.342	0.561	0.717	0.856	0.964
2	0.434	0.636	0.841	0.932	0.973	0.993	1.000	0.000	0.000	0.332	0.555	0.691	0.831	0.945
4	0.419	0.582	0.780	0.889	0.937	0.976	0.997	0.000	0.000	0.303	0.526	0.647	0.784	0.919
6	0.375	0.525	0.698	0.809	0.878	0.942	0.988	0.000	0.000	0.288	0.458	0.572	0.700	0.851
8	0.328	0.447	0.601	0.703	0.771	0.873	0.958	0.000	0.000	0.236	0.402	0.495	0.596	0.751
10	0.265	0.360	0.491	0.575	0.651	0.762	0.880	0.000	0.000	0.209	0.333	0.392	0.482	0.608
12	0.217	0.280	0.369	0.435	0.491	0.587	0.731	0.000	0.000	0.168	0.255	0.310	0.363	0.466
14	0.162	0.210	0.266	0.311	0.344	0.414	0.521	0.000	0.000	0.139	0.192	0.226	0.257	0.325
16	0.122	0.149	0.170	0.200	0.215	0.246	0.317	0.000	0.000	0.096	0.137	0.157	0.173	0.210
18	0.086	0.101	0.099	0.116	0.121	0.134	0.152	0.000	0.000	0.069	0.093	0.100	0.104	0.121
20	0.061	0.070	0.064	0.065	0.059	0.058	0.058	0.000	0.000	0.049	0.064	0.066	0.064	0.066

B.2 Probabilidades de aceptar bioequivalencia a diferentes desviaciones estándar y tamaños de muestra función de pérdida 0-1

Caso II: varianza desconocida

Criterio $\pm 20\%$ de la media de referencia

θ	$\tau=10$							$\tau=15$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.989	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.850	0.916	0.985	0.996	1.000	1.000	1.000
2	0.967	0.992	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.753	0.848	0.955	0.989	1.000	1.000	1.000
4	0.900	0.966	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	0.654	0.765	0.914	0.963	0.984	0.999	1.000
6	0.812	0.930	0.990	0.997	0.999	1.000	1.000	0.565	0.679	0.823	0.906	0.955	0.993	0.999
8	0.724	0.820	0.944	0.984	0.995	0.999	1.000	0.447	0.564	0.700	0.806	0.888	0.948	0.993
10	0.571	0.676	0.846	0.930	0.966	0.996	1.000	0.352	0.443	0.600	0.710	0.762	0.864	0.970
12	0.438	0.507	0.677	0.798	0.894	0.954	0.986	0.280	0.326	0.386	0.469	0.598	0.707	0.832
14	0.262	0.344	0.447	0.547	0.687	0.782	0.917	0.219	0.219	0.254	0.308	0.373	0.457	0.635
16	0.169	0.198	0.246	0.320	0.351	0.432	0.576	0.132	0.152	0.172	0.179	0.232	0.248	0.354
18	0.083	0.085	0.100	0.124	0.145	0.141	0.229	0.083	0.090	0.077	0.092	0.094	0.119	0.135
20	0.036	0.032	0.030	0.030	0.029	0.031	0.028	0.045	0.037	0.033	0.026	0.031	0.036	0.040

θ	$\tau=20$							$\tau=30$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.679	0.773	0.900	0.966	0.985	0.998	1.000	0.436	0.512	0.630	0.740	0.822	0.908	0.969
2	0.618	0.700	0.846	0.939	0.967	0.991	0.998	0.377	0.452	0.570	0.665	0.727	0.835	0.944
4	0.499	0.615	0.751	0.872	0.922	0.975	0.997	0.338	0.385	0.473	0.596	0.633	0.752	0.890
6	0.450	0.569	0.652	0.781	0.838	0.910	0.987	0.284	0.322	0.398	0.492	0.563	0.654	0.794
8	0.364	0.466	0.553	0.662	0.752	0.849	0.944	0.288	0.259	0.338	0.405	0.445	0.564	0.676
10	0.300	0.349	0.459	0.535	0.587	0.709	0.876	0.199	0.230	0.284	0.344	0.348	0.444	0.565
12	0.220	0.262	0.351	0.395	0.460	0.555	0.700	0.179	0.178	0.194	0.240	0.271	0.326	0.423
14	0.160	0.176	0.223	0.279	0.322	0.382	0.487	0.137	0.152	0.167	0.179	0.217	0.216	0.263
16	0.120	0.136	0.151	0.154	0.177	0.237	0.294	0.107	0.120	0.131	0.135	0.146	0.139	0.171
18	0.086	0.062	0.109	0.109	0.118	0.133	0.151	0.079	0.092	0.085	0.094	0.101	0.096	0.097
20	0.043	0.050	0.053	0.049	0.046	0.049	0.054	0.074	0.058	0.062	0.042	0.061	0.054	0.037

B.3. Prueba TOST: Criterio $\pm 20\%$ de la media de referencia

θ	$\sigma=10$							$\sigma=15$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.980	0.998	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.644	0.857	0.978	0.997	1.000	1.000	1.000
2	0.971	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.624	0.836	0.965	0.992	0.998	1.000	1.000
4	0.931	0.981	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.584	0.772	0.928	0.975	0.992	0.999	1.000
6	0.862	0.946	0.993	0.999	1.000	1.000	1.000	0.499	0.675	0.854	0.936	0.971	0.994	1.000
8	0.743	0.869	0.969	0.992	0.998	1.000	1.000	0.407	0.563	0.740	0.853	0.920	0.971	0.997
10	0.590	0.737	0.899	0.957	0.986	0.998	1.000	0.308	0.425	0.596	0.725	0.817	0.904	0.977
12	0.428	0.555	0.748	0.853	0.922	0.971	0.996	0.219	0.307	0.442	0.549	0.643	0.762	0.897
14	0.269	0.361	0.516	0.638	0.731	0.844	0.943	0.155	0.205	0.304	0.372	0.435	0.542	0.697
16	0.139	0.198	0.288	0.370	0.443	0.540	0.698	0.096	0.119	0.179	0.210	0.248	0.307	0.413
18	0.067	0.091	0.129	0.151	0.177	0.211	0.283	0.052	0.067	0.091	0.100	0.116	0.140	0.178
20	0.027	0.033	0.041	0.043	0.040	0.048	0.048	0.027	0.039	0.042	0.046	0.043	0.047	0.048

θ	$\sigma=20$							$\sigma=30$						
	n							n						
	9	12	18	24	30	40	60	9	12	18	24	30	40	60
0	0.178	0.476	0.795	0.916	0.969	0.994	1.000	0.000	0.000	0.198	0.453	0.624	0.809	0.953
2	0.177	0.459	0.773	0.895	0.957	0.989	0.999	0.000	0.000	0.191	0.442	0.609	0.783	0.939
4	0.166	0.430	0.703	0.847	0.920	0.973	0.997	0.000	0.000	0.188	0.414	0.561	0.726	0.891
6	0.148	0.374	0.615	0.756	0.837	0.923	0.985	0.000	0.000	0.166	0.360	0.485	0.636	0.809
8	0.128	0.311	0.507	0.647	0.735	0.848	0.948	0.000	0.000	0.145	0.299	0.419	0.528	0.701
10	0.108	0.241	0.405	0.507	0.595	0.707	0.854	0.000	0.000	0.123	0.242	0.326	0.422	0.572
12	0.077	0.184	0.291	0.374	0.447	0.534	0.701	0.000	0.000	0.103	0.189	0.242	0.314	0.418
14	0.062	0.134	0.196	0.248	0.293	0.363	0.493	0.000	0.000	0.079	0.139	0.173	0.211	0.285
16	0.044	0.089	0.128	0.155	0.173	0.214	0.286	0.000	0.000	0.058	0.098	0.119	0.134	0.178
18	0.028	0.056	0.074	0.085	0.094	0.108	0.128	0.000	0.000	0.040	0.069	0.075	0.073	0.093
20	0.019	0.036	0.041	0.041	0.046	0.050	0.052	0.000	0.000	0.028	0.040	0.043	0.049	0.049

1

¹A la desviación estándar σ para las funciones de pérdida se le denominó τ .