



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Modelo modificado de urna reforzada aleatoriamente (MRRU) y su aplicación en la asignación aleatoria de pacientes a tratamientos médicos

Emiliano Rodríguez Arango

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Estadística
Bogotá D.C., Colombia
2020

Modelo modificado de urna reforzada aleatoriamente (MRRU) y su aplicación en la asignación aleatoria de pacientes a tratamientos médicos

Emiliano Rodríguez Arango

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias - Estadística

Director(a):
Liliana Blanco Castañeda, Dr. rer. nat.

Línea de Investigación:
Procesos estocásticos
Grupo de Investigación:
Procesos Estocásticos (COL0037336)

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Estadística
Bogotá D.C., Colombia
2020

Este trabajo es dedicado a mis padres, **Beato** y **Wincho**, que los quiero mucho, gracias por hacer tanto, por sus hijos.

Lucho y Rey, recuerden que:

Todo aquel que pide, recibe; y el que busca, halla; y al que llama, se le abrirá.

Mateo 7:8

Agradecimientos

Agradezco primeramente a Dios, porque creo que siempre me guarda, a mis hermanos Rey y Lucho por su apoyo. Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, a los docentes del departamento de Estadística, en especial a la docente Liliana Blanco por su gran colaboración y a la docente Melba Vertel de la Universidad de Sucre. Agradezco a Amigos y demás familiares, por último y no menos importante a una personita que siempre me acompaña, gracias a Licho Romero por ese gran apoyo.

Resumen

En este trabajo se presenta un estudio de un diseño de respuesta adaptada descrito en términos de un modelo de urna de dos colores. A través de simulaciones se exploraron posibles ventajas de este diseño modificando los valores de los parámetros de inicialización. Posteriormente se llevó a cabo un análisis exploratorio del número de pacientes asignados al tratamiento inferior por parte del diseño y se exploró la potencia de la prueba de hipótesis realizada para comparar los dos tratamientos considerados. Se encontró que, dentro de los parámetros de inicialización considerados, los que presentaron los valores más bajos de los estadísticos calculados fueron $\delta = 0.9$ y $\eta = 0.9$. En cuanto a la potencia de la prueba de hipótesis se encontró que eran prácticamente iguales (valores muy cercanos entre ellas) para cada una de las escogencias de δ y η consideradas, bajo una misma diferencia de medias y un mismo tamaño de muestra.

Palabras clave: Modelos de urna, Diseño de respuesta adaptada, Modelo RRU, modelo MRRU.

Abstract

In this paper we present a study of an response-adaptive design study described in terms of a two-color ball urn model. Through simulations, possible advantages of this design were explored by modifying the values of the initialization parameters. An exploratory analysis of the number of patients assigned to the lower treatment by the design was made and the power of the hypothesis test carried out to compare the two treatments considered was explored. It was found that within the initialization parameters considered those that presented the lowest values of the calculated statistics were $\delta = 0.9$ and $\eta = 0.9$. As for the power of the hypothesis test, it was found that they were practically the same (values very close together) for each one of the choices of δ and η considered, under the same difference of the means and the same sample size.

Keywords: Urn Model, Response Adaptive Designs, RRU Model, MRRU Model

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Lista de tablas	XI
Lista de figuras	XII
Lista de símbolos y Notación	XIII
1. Introducción	1
2. Marco teórico	5
2.1. Distribuciones de probabilidad	5
2.2. Convergencia de sucesiones de variables aleatorias	5
2.3. Procesos estocásticos	6
2.4. Modelo de urnas y urna de Pólya	9
2.5. Modelo RRU	13
2.6. Modelo MRRU	16
2.7. Comparación de dos Tratamientos	18
3. Implementación del modelo MRRU	20
3.1. Implementación del algoritmo de simulación	22
3.2. Comportamiento asintótico del número de individuos asignados al tratamiento inferior.	25
3.3. Prueba de hipótesis	25
4. Resultados	27
5. Conclusiones	47
Bibliografía	50
A. Anexo: Código utilizado en Rstudio	51

Lista de Tablas

3-1. Configuración de diferentes parámetros usados en la simulación	20
3-2. Estructura parámetros seleccionados y estadísticos descriptivos	25
3-3. Valores de la potencia empírica ante cambios de parámetros escogidos	26
4-1. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias, 0,1.	27
4-2. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias, 0,1.	28
4-3. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,1.	29
4-4. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,1	30
4-5. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,1	31
4-6. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,5	33
4-7. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,5	34
4-8. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,5	35
4-9. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,5	36
4-10.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias 0,7	37
4-11.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,7	38
4-12.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias 0,7	39
4-13.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,7	40
4-14.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,7	41
4-15.Potencia empírica de la prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,1.	43
4-16.Potencia empírica- prueba de Hipótesis con diferencia de medias igual a 0,5.	44
4-17.Potencia empírica-prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,7.	45

Lista de Figuras

3-1. Esquema general simulaciones	22
4-1. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias, 0,1. . .	28
4-2. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias, 0,1. . .	29
4-3. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,1. . .	30
4-4. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,1 . . .	31
4-5. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,1 . . .	32
4-6. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias 0,5 . . .	32
4-7. Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,5 . . .	33
4-8. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,5. . .	34
4-9. Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,5 . . .	35
4-10.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,5 . . .	36
4-11.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias 0,7 . . .	37
4-12.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,7 . . .	38
4-13.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias 0,7 . . .	39
4-14.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,7 . . .	40
4-15.Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,7 . . .	41
4-16.Potencia empírica de la prueba de hipótesis-diferencia de medias igual a 0,1. . .	43
4-17.Potencia empírica de la prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,5.	44

Lista de símbolos y Notación

Símbolo	Significado
\mathbb{N}	Números naturales
\mathbb{R}	Números Reales
RRU	Randomly Reinforced Urn
MRRU	Modified Randomly Reinforced Urn
$\delta \in (0, 1)$ y $\eta \in (0, 1)$	Parámetros del modelo MRRU.
Ω	Espacio Muestral
\mathfrak{S}	Sigma-álgebra
P	Espacio de Probabilidad
a.s	almost surely
μ_B	Distribución de la respuesta media de los sujetos asignados al tratamiento asociado con bolas de color B
ν_W	Distribución de la respuesta media de los sujetos asignados al tratamiento asociado con bolas de color W
m_{μ_B}	Respuesta media de los sujetos asignados al tratamiento asociado con bolas de color B
m_{ν_W}	Respuesta media de los sujetos asignados al tratamiento asociados con bolas de color W
$\varepsilon_{B_i}^j$	Respuesta del paciente i , en la simulación número j , asignado al tratamiento B
$\varepsilon_{W_i}^j$	Respuesta del paciente i , en la simulación número j , asignado al tratamiento W
$\mu_{\geq st\nu}$	Distribución “estocásticamente más grande” que otra.
$N_B(n) = \sum_{i=1}^n X_i$	el número de sujetos asignados al tratamiento superior B

1. Introducción

En muchos de los cursos básicos de probabilidad se acostumbra a usar modelos de urna para introducir algunos conceptos básicos. La utilidad de los modelos de urna se ve reflejada en sus numerosas aplicaciones en epidemiología, medicina, genética, ciencias sociales, biología, teoría de la computación, teoría de la decisión, procesos de aprendizaje, finanzas, estadística (muestreo, respuestas sensibles) y dentro de la misma probabilidad (procesos estocásticos). Este tipo de ejemplos que ya hemos mencionado, se enmarcan en los llamados Modelos de Urna. El desarrollo de estos modelos proviene en gran medida de un artículo de Eggenberger y Pólya en (1923)(Johnson y Kotz, 1977).

Los estudios de problemas referidos a urnas llamaron la atención de importantes y muy destacados matemáticos de los siglos XVI, XVII, XVIII y XIX. En el trabajo *Ars Conjectandi* del matemático J. Bernoulli (1654 - 1705) se mencionan los modelos de urna en el contexto de problemas probabilísticos, y D. Bernoulli fue el primero en proponer el modelo de urna que ahora conocemos como modelo de Ehrenfest (Johnson y Kotz, 1977), en este trabajo Johnson y Kotz, muestran algunas aplicaciones de los modelos de urnas en Biología, en Genética, teoría de la computación, entre otras y en (Mahmoud, 2008) muestran los tipos de urnas más conocidas, entre los que se encuentran el modelo de urna de Pólya-Eggenberger, la urna de Bernard Friedman's, la urna de Bagchi-Pal y la urna de Ehrenfest.

Muchas de las aplicaciones de modelos de urnas que se pueden encontrar son las realizadas en estudios clínicos (ensayos clínicos). Los cuales son experimentos controlados utilizados para evaluar la seguridad y la eficacia de los procedimientos médicos (Garegnani et al., 2020). Así por ejemplo, para hacer comparación entre dos tratamientos (cirugías, pruebas de laboratorio, procedimientos o la administración de medicamentos), se configura una urna donde se relaciona el color de una bola con un tratamiento (Mahmoud, 2008), esto tienen sus raíces en el famoso artículo Esquemas de Play-the-Winner (Zelen, 1969). Para seleccionar un tratamiento para un paciente, el mismo elige al azar una bola de la urna, si la bola es blanca, esta es regresada a la urna y se administra el tratamiento A al paciente y se observa el resultado. Si el tratamiento tiene éxito, agregamos una bola blanca para que la balanza se incline a favor del tratamiento A en el futuro.

Muchas veces se somete gran cantidad de pacientes (individuos enfermos) a fármacos (medicamentos) que no tienen ningún efecto en contra de la enfermedad que presentan los

pacientes, poniendo en riesgo la salud de estos. Surge entonces la preocupación de buscar procedimientos donde al realizar pruebas de los tratamientos o medicamentos en seres humanos, se garantice no poner en alto riesgo la salud de los pacientes sometidos al estudio.

Dentro del marco de los ensayos clínicos han surgido metodologías dedicadas a la búsqueda y mejoramiento de medicamentos, una de ellas corresponde a los diseños secuenciales, experimentos que consisten en aprovechar la información a medida que se genera (Pontes et al., 2013); el aprovechamiento de la información consiste en revisar o valorar constantemente la respuesta de los pacientes que han sido sometidos a los tratamientos, para obtener conclusiones confiables sobre estos tratamientos. En este tipo de ensayos se busca minimizar el tiempo requerido para obtener conclusiones acerca de los tratamientos (Pontes et al., 2013). Se resalta entonces, que existe la necesidad de tener diseños secuenciales que optimicen el tiempo para sacar conclusiones fiables sobre los tratamientos. Dentro de los diseños secuenciales, se encuentran los llamados diseños adaptativos (Rosenberger, 2002) los cuales permiten modificar aspectos del ensayo clínico a medida que se realiza, pero sin socavar su validez e integridad (Gallo et al., 2006), una de las modificaciones que se pueden realizar dentro de este tipo de estudio, está basada en las respuestas de los pacientes a los tratamientos a los que han sido sometidos (Viada et al., 2009). En los diseños adaptativos, los pacientes son asignados aleatoriamente a los tratamientos con algún mecanismo regido por el azar, pero cuando se asignan individuos a dos tratamientos, se desearía conocer la proporción óptima de individuos que deberían asignarse a cada uno de los tratamientos, en los diseños adaptativos, la asignación del paciente a un tratamiento, se basa en una estimación de la proporción óptima basada en los datos ya obtenidos (Melfi et al., 2000), en este tipo de diseño, las probabilidades de asignación a cada tratamiento se van modificando a medida que se van conociendo las respuestas de pacientes que fueron sometidos a los tratamientos dentro del estudio. Estos diseños tienen dos objetivos específicos: recolectar información para establecer cuál es el mejor tratamiento y aumentar (disminuir) la cantidad de pacientes asignados al mejor (peor) tratamiento (Ghiglietti y Paganoni, 2014).

Dentro del marco de esquemas de urna encontramos dos importantes diseños adaptativos, para la comparación de dos tratamientos, los cuales son muy atractivos porque garantizan la aleatorización de asignaciones (Ghiglietti y Paganoni, 2014), se destacan aquí:

El modelo de urna reforzada al azar, en inglés (Randomly Reinforced Urn (RRU)) en el que se muestrea una urna y refuerza secuencialmente agregando una cantidad aleatoria de bolas que depende de la respuesta de los pacientes a los tratamientos, asociados al color muestreado, este modelo fue introducido por (Zhang et al., 2006), para respuesta binaria (tratamiento tuvo efecto o no en el paciente) y fue introducido por (Beggs, 2005) y por (Muliere et al., 2006) para respuesta continua. En este último se estudian resultados asintóticos importantes sobre el proceso de colores generado por la urna y el proceso de su composición y en (May

y Flournoy, 2009) se estudian las propiedades estadísticas más importantes para el diseño RRU. En este modelo la probabilidad de asignar pacientes al mejor tratamiento converge a 1, cuando el tamaño de muestra crece (Ghiglietti y Paganoni, 2014). Dicha propiedad es muy importante debido a que no solo lleva a determinar cuál es el mejor tratamiento, sino que permite asignar menor cantidad de individuos al tratamiento inferior, lo cual es muy deseable desde un punto de vista ético.

Se presenta también, el modelo a considerar en este trabajo, modelo de urna reforzada al azar modificado, en inglés (Modified Randomly Reinforced Urn (MRRU)) (Aletti et al., 2011), el modelo MRRU es una modificación del RRU, ya que se cambia el esquema de reforzamiento de la urna. Se consideran unos parámetros, $\delta \in (0, 1)$ y $\eta \in (0, 1)$, los cuales en (Ghiglietti y Paganoni, 2014), llaman asignación asintótica preespecificada, y que son escogidos por el investigador de acuerdo a su experiencia. Ahora, para asignar un paciente a un tratamiento, no sólo se tiene en cuenta el color de la bola muestreada asociada al tratamiento, sino que, se mira también la proporción de bolas de uno de los colores en la urna, con respecto a δ y η .

Resultados asintóticos importantes sobre el proceso de colores generado por la urna y el proceso de su composición son estudiados en (Aletti et al., 2011) y en (Ghiglietti y Paganoni, 2014) se estudian las propiedades estadísticas más importantes para el diseño MRRU.

Por otro lado dentro de la metodología de ensayos clínicos cuando se desea comparar dos tratamientos la cuestión de decidir cuál es mejor o si ambos son igualmente buenos se lleva a cabo mediante una prueba de hipótesis (Zhang et al., 2006). A pesar de que el modelo RRU presenta la importante propiedad de asignar menor cantidad de individuos al tratamiento inferior, este presenta fallas en cuanto a la potencia de la prueba de hipótesis que se realiza para la comparación de los tratamientos, cuando la diferencia entre las medias es pequeña (May y Flournoy, 2009), esto representa una desventaja para el diseño si se mira, teniendo en cuenta los dos aspectos relevantes propuestos por (Muliere y Secchi, 2006) para evaluar un diseño de respuesta adapta. En (Ghiglietti y Paganoni, 2014), muestran que el modelo MRRU, supera las dificultades que enfrenta el diseño RRU, en cuanto a su pérdida de potencia. El modelo MRRU minimiza el número de sujetos asignados al tratamiento inferior, aunque el modelo RRU sigue asignando menor cantidad de pacientes al tratamiento inferior.

Hay muchos problemas abiertos cuya solución podría ayudar en la búsqueda de diseños aleatorios adaptativos óptimos; en particular estudios basados en el cambio de la asignación asintótica preespecificada pueden contribuir a explorar las posibilidades ofrecidas por el diseño MRRU (Ghiglietti y Paganoni, 2014).

En este trabajo, se realiza un estudio del diseño de respuesta adaptada MRRU, mediante simulaciones, cambiando sus parámetros de inicialización, para explorar posibles ventajas de

este diseño. Con el fin de llevar a cabo este objetivo, primero se implementará un algoritmo en el paquete estadístico R project, se realizarán simulaciones del modelo MRRU para diferentes tamaños de muestra y diferentes valores de los parámetros $\delta \in (0, 1)$ y $\eta \in (0, 1)$. Se simularán N ensayos independientes para cada tamaño de muestra y la respuesta para cada tratamiento. Se tendrán en cuenta los N ensayos simulados para el modelo MRRU, y se calcularán los cuartiles de la distribución de $N_W(n)$, donde $N_W(n)$ es el número de sujetos asignados al tratamiento inferior.

Por último se realizará una prueba de hipótesis para comparar la respuesta media de los dos tratamientos B y W , se busca mirar la potencia de esta prueba, para los diferentes tamaños de muestra y diferentes valores de los parámetros $\delta \in (0, 1)$ y $\eta \in (0, 1)$.

El algoritmo desarrollado en este trabajo se basa en el presentado en (Ghiglietti y Paganoni, 2014) y tiene en cuenta la guía metodológica dada en (Muliere y Secchi, 2006), para evaluar los diseños de respuesta adaptada. En particular, los relacionados con número de sujetos asignados al tratamiento superior y a la potencia de la prueba de hipótesis.

El documento se organiza del siguiente modo: Primero, se presentan algunos aspectos teóricos sobre procesos estocásticos, modelo de urnas, modelo RRU y MRRU así como la comparación de dos tratamientos. Segundo, se muestra la metodología seguida para llevar a cabo la implementación del algoritmo de simulación y las respectivas pruebas de hipótesis. Tercero, se presentan los resultados obtenidos a partir de las simulaciones así como su análisis descriptivo. Finalmente se presentan algunas conclusiones y los anexos.

2. Marco teórico

Se presentan aquí ciertas definiciones y resultados importantes para poder llevar a cabo este trabajo. En lo referente a algunos conceptos de teoría de probabilidad y teoría de procesos estocásticos, se tomaron de (Blanco et al., 2012) y (Rincón, 2012)

2.1. Distribuciones de probabilidad

Definición 2.1. (Distribuciones de probabilidad) : Una distribución de probabilidad es una función que describe todos los posibles valores y probabilidades que una variable aleatoria real puede tomar dentro de un rango dado.

Definición 2.2. (Distribución “estocásticamente más grande” que otra) : Sean M y N variables aleatorias, con distribuciones de probabilidad, μ y ν respectivamente. Se dice que la distribución μ es estocásticamente más grande que la distribución ν , si se cumple que:

$\mathbf{E}[\phi(M)] \geq \mathbf{E}[\phi(N)]$, para todas las funciones no decrecientes $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, para los cuales la esperanza existe.

Para indicar que μ es estocásticamente más grande que la distribución ν , se escribe:

$$\mu \geq_{st} \nu. \tag{2-1}$$

2.2. Convergencia de sucesiones de variables aleatorias

Definición 2.3. (**Convergencia en Probabilidad**): Sean X, X_1, X_2, \dots variables aleatorias reales definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ se dice que $(X_n)_n$ converge en probabilidad a X y se escribe $X_n \xrightarrow{P} X$ si, para cualquier $\epsilon > 0$, se cumple la siguiente condición: $\lim_{n \rightarrow \infty} P(|X_n - X| > \epsilon) = 0$

Definición 2.4. (**Convergencia en L^r**): Sean X, X_1, X_2, \dots variables aleatorias reales definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$. Sea r un entero positivo tal que $E(|X_n|^r) < \infty$ y $E(|X|^r) < \infty$ para todo n . Entonces $X_n \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{L^r} X$ si y sólo si la siguiente expresión se mantiene: $\lim_{n \rightarrow \infty} E(|X_n - X|^r) = 0$.

Teorema 2.1. Sean $r > 0$, X, X_1, X_2, \dots una sucesión de variables aleatorias tal que $X_n \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{L} X$. Esto implica que $X_n \xrightarrow{P} X$.

Definición 2.5. (Convergencia casi segura): Sean X, X_1, X_2, \dots variables aleatorias reales definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$. Se dice que $(X_n)_n$ converge al menos seguramente (o con probabilidad uno) a X y se escribe $X_n \xrightarrow{a.s.} X$, si la siguiente condición se mantiene: $P(\lim_{n \rightarrow \infty} X_n = X) = 1$.

Definición 2.6. (Convergencia en distribución): Sean X, X_1, X_2, \dots variables aleatorias reales con funciones de distribución F, F_1, F_2, \dots respectivamente. Se dice que $(X_n)_n$ converge en distribución a X y se escribe $X_n \xrightarrow{d} X$, si la siguiente condición se mantiene: $\lim_{n \rightarrow \infty} F_n(x) = F(x)$ para cualquier punto x donde F es continua.

Teorema 2.2. (Teorema de continuidad de Lévy y Cramer) Sean X, X_1, X_2, \dots una sucesión de variables aleatorias definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$, con funciones características $\phi, \phi_1, \phi_2, \dots$ respectivamente. Entonces: $X_n \xrightarrow{d} X$ si y sólo si $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_n(t) = \phi(t)$ para todo $t \in \mathbb{R}$.

Teorema 2.3. Sean X, X_1, X_2, \dots variables aleatorias reales definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$. Entonces $X_n \xrightarrow{a.s.} X \implies X_n \xrightarrow{P} X$.

Teorema 2.4. Sean X, X_1, X_2, \dots variables aleatorias reales definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ y con funciones de distribución F, F_1, F_2, \dots respectivamente. Entonces $X_n \xrightarrow{a.s.} X \implies X_n \xrightarrow{d} X$.

2.3. Procesos estocásticos

Definición 2.7. (Proceso estocástico) Un proceso estocástico es una familia de variables aleatorias $\{X_t : t \in T\}$, definidas sobre un espacio de probabilidad común $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ y con valores en un espacio medible (S, \mathcal{S}) , llamado espacio de estados. El conjunto de parámetros T se llama dominio del proceso.

Definición 2.8. Sea $X = \{X_t : t \in T\}$ un proceso estocástico.

- Decimos que X es real si las variables aleatorias X_t , son de valor real para todo $t \in T$.
- Si $T = \mathbb{N}$ entonces el proceso se llama proceso estocástico con parámetro de tiempo discreto.
- Si T es un intervalo de la recta real, el proceso se denomina proceso con parámetro de tiempo continuo.

Se definen ahora algunos tipos de procesos estocásticos importante.

Definición 2.9. (Proceso de incrementos independientes): Si para todo $t_1, \dots, t_n \in T$, con $t_1 < t_2 < \dots < t_n$, las variables aleatorias $X_{t_2} - X_{t_1}, X_{t_3} - X_{t_2}, \dots, X_{t_n} - X_{t_{n-1}}$ son independientes, entonces se dice que el proceso $\{X_t : t \in T\}$ tiene incrementos independientes.

Definición 2.10. (Proceso de incrementos estacionarios): Un proceso estocástico $\{X_t : t \in T\}$ se dice que tiene incrementos estacionarios, si la distribución, fijado t , de $X_{t+s} - X_s$ es la misma para todo s , tal que $s + t$ pertenezca a T .

Definición 2.11. (Proceso estacionario): Si para todo $t_1, \dots, t_n \in T$ con $t_1 < t_2 < \dots < t_n$, las distribuciones conjuntas de $(X_{t_1}, X_{t_2}, \dots, X_{t_n})$ y $(X_{t_1+h}, X_{t_2+h}, \dots, X_{t_n+h})$ son las mismas para todo $h > 0$, entonces se dice que el proceso $\{X_t : t \in T\}$ es estacionario de orden n . Si el proceso es estacionario de orden n para todo n , entonces se dice que el proceso es estrictamente estacionario.

El siguiente concepto es importante para el desarrollo de la teoría de los modelos RRU y MRRU, que se presenta en las siguientes secciones.

Definición 2.12. Proceso de Bernoulli reforzado (Muliere et al., 2006).

La distribución de una sucesión $\{X_n : n \geq 1\}$ de variables aleatorias Bernoulli, es de reforzamiento si :

- * $P(X_2 = 1 | X_1 = 1) \geq P(X_1 = 1)$
 - * $P(X_2 = 1 | X_1 = 0) \geq P(X_1 = 0)$
 - * $P(X_{n+2} = 1 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n, X_{n+1} = 1) \geq P(X_{n+1} = 1 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n)$
 - * $P(X_{n+2} = 0 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n, X_{n+1} = 0) \geq P(X_{n+1} = 0 | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n)$
- Para cada $n \geq 1$ y $x_1, x_2, \dots, x_n \in \{0, 1\}$.

Definición 2.13. Sea $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ un espacio de probabilidad. Una familia $(\mathfrak{F}_t)_{t \geq 0}$ de sub- σ -álgebras de \mathfrak{F} , se llama una filtración, si y sólo si, $\mathfrak{F}_s \subset \mathfrak{F}_t \subset \mathfrak{F}$ para todo $0 \leq s \leq t < \infty$. La cuadrupla $(\Omega, \mathfrak{F}, (\mathfrak{F}_t)_{t \geq 0}, P)$ se llama espacio de probabilidad filtrado o base estocástica.

Definición 2.14. Una variable aleatoria τ con valores en $\{1, 2, \dots\} \cup \{\infty\}$ es un tiempo de paro con respecto a la filtración $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$, si y sólo si, $\{\tau \leq n\} \in \mathfrak{F}_n$ para cada $n \geq 1$

Observación: La condición dada en la definición anterior, es equivalente a la condición $\{\tau = n\} \in \mathfrak{F}_n$ para cada $n \geq 1$.

Definición 2.15. (Cadenas de Markov): Sea $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ una sucesión de variables aleatorias definidas sobre el mismo espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ y con valores en un espacio medible (S, \mathcal{S}) , donde $S \neq \emptyset$ es finito o numerable, se llama cadena de Markov con parámetro de tiempo discreto si satisface la siguiente condición:

$$P(X_{n+1} = j | X_n = i, X_{n-1} = i_{n-1}, \dots, X_0 = i_0) = P(X_{n+1} = j | X_n = i),$$

para todo $n \in \mathbb{N}$ y para todo $i_0, i_1, \dots, i_{n-1}, i, j \in S$

con $P(X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n) > 0$.

Definición 2.16. Si $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ es una cadena de Markov entonces para todo n y para todo $i_0, i_1, \dots, i_n \in S$ se satisface que:

$$P(X_k = i_k, 1 \leq k \leq n | X_0 = i_0) = \prod_{k=0}^{n-1} P(X_{k+1} = i_{k+1} | X_n = i_k).$$

Si $P(X_0 = i_0) > 0$,

Definición 2.17. Si $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ es una cadena de Markov. Las probabilidades :

$$\prod_{ij} := P(X_{n+1} = j | X_n = i).$$

(si están definidas) se llaman probabilidades de transición.

Martingalas

Definición 2.18. Sean $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ un espacio de probabilidad y $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ una filtración en \mathfrak{F} . Se dice que la sucesión $(X_n)_{n \geq 1}$ es adaptada a la filtración $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ si para cada n , la variable aleatoria X_n es \mathfrak{F}_n -medible.

Definición 2.19. Sean $(X_n)_{n \geq 1}$ una sucesión de variables aleatorias definidas sobre un espacio de probabilidad común $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ y $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ una filtración en \mathfrak{F} . Supóngase que $(X_n)_{n \geq 1}$ es adaptada a la filtración $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ y que los valores esperados de las variables aleatorias X_n existen. Se dice que:

- $(X_n)_{n \geq 1}$ es una $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ martingala, si y sólo si, $E(X_n | \mathfrak{F}_m) = X_m P$ - casi siempre, para todo $m \leq n$.
- $(X_n)_{n \geq 1}$ es una $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ submartingala, si y sólo si, $E(X_n | \mathfrak{F}_m) \geq X_m P$ - casi siempre, para todo $m \leq n$.
- $(X_n)_{n \geq 1}$ es una $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ supermartingala, si y sólo si, $E(X_n | \mathfrak{F}_m) \leq X_m P$ - casi siempre, para todo $m \leq n$.

Observación: La sucesión $(X_n)_{n \geq 1}$ es obviamente adaptada a la filtración canónica, esto es, a la filtración $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ dada por $\mathfrak{F}_n = \sigma(X_1, X_2, \dots, X_n)$. Cuando se hable de martingalas, respectivamente submartingalas y supermartingalas, con respecto a la filtración canónica, no se hará mención explícita de esta. En otras palabras, si se dice “ $(X_n)_{n \geq 1}$ es una (sub-, super-) martingala” y no se menciona la filtración, se asumirá que esta es la canónica.

Observación: $(X_n)_{n \geq 1}$ es una $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 1}$ martingala, si y sólo si,

$$E(X_{n+1} | \mathfrak{F}_n) = X_n \quad \text{para todo } n \geq 1. \tag{2-2}$$

Teorema 2.5. Si $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ es una martingala con respecto a $(\mathfrak{F}_n)_{n \in \mathbb{N}}$ tal que

$$\sup_n E(|X_n|^r) < \infty \quad (2-3)$$

para algún $r > 1$, entonces existe una variable aleatoria X tal que:

$$X_n \rightarrow X \quad (2-4)$$

casi siempre y en r - media.

Teorema 2.6. (Teorema de descomposición de Doob (Jacod y Protter, 2004)): Sea $(\Omega, \mathfrak{F}, \mathfrak{F}_n, P)$ un espacio de probabilidad filtrado y sea $\{X_n : n \geq 0\}$ una sub-martingala con respecto a la filtración $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 0}$. Entonces existe una martingala $\{M_n : n \geq 0\}$ y un proceso $\{A_n : n \geq 0\}$, con $A_{n+1} \geq A_n$, *a.s* y A_{n+1} \mathfrak{F}_n -Medible, para cada $n \geq 0$, tal que:
 $X_n = X_0 + M_n + A_n$ con $M_0 = A_0 = 0$ y tal descomposición es única, *a.s*.

Corolario 2.1. (Jacod y Protter, 2004) Sea $(X_n)_{n \geq 0}$ una supermartingala. Entonces existe una martingala $\{M_n : n \geq 0\}$ y un proceso $\{A_n : n \geq 0\}$, con $A_{n+1} \geq A_n$, *a.s* y A_{n+1} \mathfrak{F}_n -Medible, para cada $n \geq 0$, tal que:

$$X_n = X_0 + M_n - A_n \text{ con } M_0 = A_0 = 0 \text{ y tal descomposición es única, } a.s.$$

Teorema 2.7. (Convergencia de supermartingala, (Resnick, 2001)): Sea $(\Omega, \mathfrak{F}, \mathfrak{F}_n, P)$ un espacio de probabilidad filtrado y sea $\{X_n : n \geq 0\}$ una super-martingala con respecto a la filtración $(\mathfrak{F}_n)_{n \geq 0}$.

Si $\sup_n E(|X_n^-|) < \infty$ entonces X_n converge a una *a.s* a una variable aleatoria integrable $X_\infty \in \mathcal{L}^1(\Omega, \mathfrak{F}, P)$.

2.4. Modelo de urnas y urna de Pólya

Urnas de Pólya

Supóngase que se tiene una urna que contiene bolas de k colores diferentes que se distinguen solamente por su color. Se extrae una bola de la urna. Si la bola es de color i entonces se añaden a la urna a_{ij} , $j = 1, 2, \dots, k$ bolas de color j . Se repite este procedimiento infinidad de veces. Los valores de a_{ij} pueden ser aleatorios, determinísticos, negativos o positivos. Se suele representar el esquema de la urna como una matriz de la forma (Mahmoud, 2008):

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1k} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{k1} & a_{k2} & \cdots & a_{kk} \end{pmatrix} \quad (2-5)$$

Esta urna se llama urna de Pólya y la matriz A se llama matriz asociada a la urna. Un primera pregunta que se plantea qué tipo de matrices A son sostenibles, esto es, para qué tipo de matrices se garantiza que el proceso de extracción de bolas de la urna se pueda repetir indefinidamente.

Por ejemplo, supongamos que la urna contiene bolas de sólo dos colores: blanco y negro, y que inicialmente hay W_0 bolas blancas y B_0 bolas negras. Si la matriz asociada a la urna es de la forma:

$$\begin{pmatrix} -1 & -1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \quad (2-6)$$

y que $W_0 = 3$ y $B_0 = 2$: Se tiene que A no es sostenible pues sólo es posible extraer bolas de color blanco hasta que no quede ninguna de color negro, a partir de ese momento no es posible continuar con el procedimiento pues no es posible extraer ninguna bola negra. En tanto que si $W_0 = 2$ y $B_0 = 3$ entonces la urna es sostenible. Como se ve en este ejemplo, la sostenibilidad de una urna de Pólya depende de las condiciones iniciales, en (Mahmoud, 2008), se encuentran las condiciones iniciales para que una urna de Pólya, con matriz asociada de orden 2 sea sostenible

En el modelo de Pólya- Eggenberg, el cual fue propuesto con el fin de describir la propagación de una enfermedad contagiosa, asume que la urna contiene solamente dos colores, digamos blanco y negro, y que la matriz asociada a la urna es:

$$\begin{pmatrix} s & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix} \quad (2-7)$$

con $s > 0$

Vamos a considerar inicialmente una urna de Pólya Eggenberg con $W_0 = 1 = B_0$ y con $s = 1$. Supóngase que

$$X_i := \left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ si la } i\text{-ésima bola extraída es negra} \\ 0 \text{ si la } i\text{-ésima bola extraída es blanca} \end{array} \right\} \quad (2-8)$$

Sea:

$Y_n :=$ “número de bolas negras extraídas en las primeras n extracciones”

Es claro que:

$$Y_n = \sum_{i=1}^n X_i, n = 1, 2, \dots$$

y que luego de n extracciones, habrá en la urna $(n + 2)$ bolas pues las dos bolas originales siempre permanecen en la urna. Se tiene entonces que (Blanco et al., 2012):

$$P(Y_{n+1} = k + 1 | Y_n = k) = \frac{k + 1}{n + 2} \quad (2-9)$$

Por lo tanto,

$$E(Y_{n+1} | Y_n = k) = (k + 1) \frac{k + 1}{n + 2} + k \left(1 - \frac{k + 1}{n + 2}\right) \quad (2-10)$$

$$= k + \frac{k + 1}{n + 2} \quad (2-11)$$

Sea:

M_n := Proporción de bolas negras en la urna luego de n extracciones

$$= \begin{cases} \frac{1}{2} & \text{si } n = 0 \\ \frac{Y_n}{n+2} & \text{si } n \geq 1 \end{cases} \quad (2-12)$$

Por lo tanto,

$$E(M_{n+1} | Y_n = k) = E\left(\frac{Y_n + 1}{n + 3} | Y_n = k\right) \quad (2-13)$$

$$= \frac{1}{n + 3} E(Y_{n+1} | Y_n = k) + \frac{1}{n + 3} \quad (2-14)$$

$$= \frac{1}{n + 3} \left[k + \frac{k + 1}{n + 2} + 1 \right] \quad (2-15)$$

$$= \frac{1}{n + 3} \left[\frac{kn + 2k + k + 1 + n + 2}{n + 2} \right] \quad (2-16)$$

$$= \frac{1}{n + 3} \left[\frac{k(n + 3) + (n + 3)}{n + 2} \right] \quad (2-17)$$

$$= \frac{k + 1}{n + 2}$$

esto es,

$$\begin{aligned} E(M_{n+1} | Y_n) &= \frac{Y_n + 1}{n + 2} & = \\ &= M_n & (2-18) \end{aligned}$$

Por lo tanto, $(M_n)_{n \geq 0}$ es una martingala. Por el teorema de convergencia de martingalas se concluye que existe una variable aleatoria M_∞ tal que:

$$M_n \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} M_\infty \quad (2-19)$$

con probabilidad 1:

En general, si se considera una urna de Pólya Eggenberg, que tiene inicialmente W_0 bolas blancas y B_0 bolas negras, y cuya matriz asociada es

$$\begin{pmatrix} s & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix} \quad (2-20)$$

con $s \geq 1$ y si M_n denota la proporción de bolas negras en la urna luego de n extracciones, entonces $(M_n)_{n \geq 1}$ resulta ser una martingala con respecto a la filtración canónica y en consecuencia debe existir una variable aleatoria M_∞ tal que:

$$M_n \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} M_\infty \quad (2-21)$$

con probabilidad 1.

Diseño Secuencial

Definición 2.20. Diseño Secuencial (Paganoni y Secchi, 2007).

Un diseño secuencial ρ es una secuencia $(\rho_0, \rho_1, \dots, \rho_i, \dots)$ con $\rho_0 \in [0, 1]$ y donde para cada $i \geq 1$, ρ_i es una función medible, del espacio $(\{0, 1\} \times \mathbf{R})^i$ al espacio $[0, 1]$. El diseño ρ describe la estrategia seguida por el experimentador para asignar pacientes a los tratamientos.

Sean X_i , para $i = 1, 2, \dots$ la variable aleatoria que toma los valores 1 y 0 si el paciente i es asignado al tratamiento A o al tratamiento B respectivamente. Considere por M_i y N_i la respuesta para el paciente $i = 1, 2, \dots$ dependiendo de si el paciente ha sido asignado al tratamiento A o tratamiento B respectivamente. Suponga que las variables aleatorias $M_1, M_2, \dots, M_i, \dots$ son i.i.d. con función de distribución de probabilidad μ y que las variables aleatorias $N_1, N_2, \dots, N_i, \dots$ son i.i.d. con función de distribución ν , donde las dos secuencias son independientes. Además, se supone que los valores esperados de las distribuciones de respuesta,

$$m_\mu = \int x\mu(dx) \quad \text{y} \quad m_\nu = \int x\nu(dx) \quad (2-22)$$

respectivamente, existen y son finitos.

Supóngase ahora, que \mathcal{F}_i es la σ -álgebra generado por:

$$X_1, X_1M_1 + (1 - X_1)N_1 \dots, X_i, X_iM_i + (1 - X_i)N_i$$

es decir, la σ -álgebra representando la información disponible para el experimentador, después de asignar i pacientes a los tratamientos, esto es, la información antes de la asignación del paciente $(i + 1)$ -ésimo a un tratamiento, X_1 tiene distribución de Bernoulli(ρ_0) y para cada $i \geq 1$, la distribución condicional de X_{i+1} ; dado \mathcal{F}_i , es:

$$\text{Bernoulli}(\rho_i(X_1, X_1M_1 + (1 - X_1)N_1, \dots, X_i, X_iM_i + (1 - X_i)N_i)),$$

es decir, la variable aleatoria X_{i+1} , tiene distribución Bernoulli de parámetro $\rho_i(X_1, X_1M_1 + (1 - X_1)N_1, \dots, X_i, X_iM_i + (1 - X_i)N_i)$.

2.5. Modelo RRU

Se presenta aquí el modelo RRU y algunos resultados importantes sobre este modelo (Muliere et al., 2006).

Definición 2.21. Modelo RRU

Se define una urna con dos colores, la cual se muestrea secuencialmente. Cada cada vez que se extrae una bola de la urna, se vuelve a introducir junto con un número aleatorio de bolas del mismo color, es decir, el color es reforzado aleatoriamente. La urna tiene una composición inicial (b_0, w_0) , números reales no negativos, con suma estrictamente positiva; dirigida, por las dos distribuciones μ y ν , cuyas densidades, tienen soporte contenido en $[\alpha, \beta]$, donde $0 \leq \alpha \leq \beta < \infty$.

Se considera una urna que contiene inicialmente b_0 bolas de color negro y w_0 bolas de color blanco, establecemos lo siguiente:

Se denota por $B_0 = b_0$ y $W_0 = w_0$, $D_0 = B_0 + W_0$ y $Z_0 = \frac{B_0}{D_0}$, la composición inicial de la urna, D_0 representa la cantidad inicial de bolas en la urna y Z_0 representa la proporción de bolas negras en la urna inicialmente.

Si al tiempo $n = 1$, una bola es extraída de la urna, su color es observado y se indica con la variable X_1 , que tomará el valor 1 si la bola extraída es de color negro o el valor 0 si es de color blanco, vemos que la variable aleatoria X_1 , tiene distribución Bernoulli(Z_0). Sea M_1 o N_1 , dos variables aleatorias con distribución μ y ν , respectivamente, supongase además que X_1, M_1 y N_1 son variables aleatorias independientes. Según haya sido el color de la bola extraída, la urna es reforzada con la cantidad, $X_1M_1 + (1 - X_1)N_1$, que es el número de bolas adicionadas a la urna, todas del mismo color de la bola muestreada.

De lo anterior se tendrá que la urna se actualiza, y su configuración actual será:

$$* B_1 = B_0 + X_1M_1.$$

$$* W_1 = W_0 + (1 - X_1)N_1.$$

$$* D_1 = B_1 + W_1.$$

$$* Z_1 = \frac{B_1}{D_1}.$$

Iterando hasta el tiempo $n + 1$, se considera la información obtenida hasta el tiempo n , que está contenida en la σ -álgebra \mathfrak{S}_n generada por $X_1, X_2, \dots, X_n, M_1, M_2, \dots, M_n$, y N_1, N_2, \dots, N_n , se supone que M_{n+1} y N_{n+1} son dos variables aleatorias independientes con distribución μ y ν , respectivamente. Entonces al tiempo $n + 1$, la configuración de la urna será:

- * $B_{n+1} = B_n + X_{n+1}M_{n+1}$, cantidad de bolas negras.
- * $W_{n+1} = W_n + (1 - X_{n+1})N_{n+1}$, cantidad de bolas blancas.
- * $D_{n+1} = B_{n+1} + W_{n+1}$, total de bolas en la urna.
- * $Z_{n+1} = \frac{B_{n+1}}{D_{n+1}}$, proporción de bolas negras.

donde X_{n+1} una variable aleatoria Bernoulli(Z_n).

Teniendo en cuenta lo anterior, se genera entonces una sucesión $X = (X_n : n = 1, 2, 3, \dots)$ de variables aleatorias con distribuciones Bernoulli y un proceso $(Z, D) = \{(Z_n, D_n) : n = 0, 1, 2, \dots\}$, con valores en $[0, 1] \times (0, \infty)$, donde X_n representa el color de la bola muestreada en la urna al tiempo n , D_n representa el número total de bolas en la urna al tiempo n y Z_n representa la proporción de bolas de color negro en la urna al tiempo n , esto es antes de la $n + 1$ extracción. X es llamado el proceso de colores generado por la urna, mientras que (Z, D) es el proceso de su composición.

Teorema 2.8. La sucesión de proporciones $Z = (Z_n, n = 1, 2, \dots)$ es una sub-martingala, acotada, la cual converge al menos seguramente a una variable aleatoria $Z_\infty \in [0, 1]$.

Demostración:

$$E[Z_{n+1}|\mathcal{F}_n] = E \left[Z_n \frac{B_n + M_{n+1}}{B_n + W_n + M_{n+1}} + (1 - Z_n) \frac{B_n}{B_n + W_n + N_{n+1}} \middle| \mathcal{F}_n \right]$$

$$E \left[Z_n \left(\frac{B_n + M_{n+1}}{B_n + W_n + M_{n+1}} + \frac{W_n}{B_n + W_n + N_{n+1}} \right) \middle| \mathcal{F}_n \right]$$

Y análogamente

$$E[(1 - Z_{n+1})|\mathcal{F}_n] = E \left[(1 - Z_n) \left(\frac{W_n + N_{n+1}}{B_n + W_n + N_{n+1}} + \frac{B_n}{B_n + W_n + M_{n+1}} \right) \middle| \mathcal{F}_n \right]$$

Por lo tanto:

$$\begin{aligned}
E[Z_{n+1} - Z_n | \mathcal{F}_n] &= \\
&E[(1 - Z_n)Z_{n+1} - Z_n(1 - Z_{n+1}) | \mathcal{F}_n] = \\
&Z_n(1 - Z_n)E\left[\frac{B_n + M_{n+1}}{B_n + W_n + M_{n+1}} + \frac{W_n}{B_n + W_n + N_{n+1}} - \right. \\
&\quad \left. - \frac{W_n + N_{n+1}}{B_n + W_n + N_{n+1}} - \frac{B_n}{B_n + W_n + M_{n+1}} \middle| \mathcal{F}_n\right] \\
&Z_n(1 - Z_n)E\left[\frac{M_{n+1}}{B_n + W_n + M_{n+1}} - \frac{N_{n+1}}{B_n + W_n + N_{n+1}} \middle| \mathcal{F}_n\right] = \\
&Z_n(1 - Z_n)\Delta_n \\
&\geq 0,
\end{aligned}$$

Observación:

Si $\mu \geq_{st} \nu$ entonces la variable aleatoria

$$\Delta_n = \mathbf{E}\left[\frac{M_{n+1}}{D_n + M_{n+1}} - \frac{N_{n+1}}{D_n + N_{n+1}} \middle| \mathcal{F}_n\right] \quad (2-23)$$

es no negativa *a.s.*, para $n = 1, 2, 3, \dots$

Por lo tanto, por el teorema de convergencia de supermartingalas de Doob existe una variable aleatoria Z_∞ tal que Z_n tiende c.s a Z_∞ .

Los siguientes dos teoremas nos indica cómo, en ese caso, es la variable aleatoria Z_∞ y del teorema 2.8 cuál es el comportamiento asintótico de la proporción de individuos asignados al tratamiento superior (Ghiglietti y Paganoni, 2014).

Teorema 2.9. Si :

(i) $\alpha > 0$

y

(ii) Si $m_{\mu_B} = \int_\alpha^\beta x \mu(dx) > m_{\nu_W} = \int_\alpha^\beta x \nu(dx)$.

entonces, con probabilidad 1, $\lim_{n \rightarrow \infty} Z_n = Z_\infty \in \{0, 1\}$.

Teorema 2.10. Sea $N_B(n) = \sum_{i=1}^n X_i$, el número de sujetos asignados al tratamiento superior B , entonces

$$\frac{N_B(n)}{n} \xrightarrow{a.s.} \begin{cases} 1 & \text{si } m_{\mu_B} = \int_\alpha^\beta x \mu(dx) > m_{\nu_W} = \int_\alpha^\beta x \nu(dx) \\ 0 & \text{si } m_{\mu_B} = \int_\alpha^\beta x \mu(dx) < m_{\nu_W} = \int_\alpha^\beta x \nu(dx) \end{cases} \quad (2-24)$$

.

Este resultados establece que, bajo el diseño RRU, si el tamaño de la muestra crece entonces el diseño asigna menor cantidad de individuos al tratamiento inferior. (Ghiglietti et al., 2018).

2.6. Modelo MRRU

Se presentan ahora el modelo MRRU y algunos resultados importantes sobre el mismo (Aletti et al., 2011).

Definición 2.22. Modelo MRRU

En este modelo basado en el RRU, se modifica el esquema de reforzamiento de la urna. Se define una urna con dos colores, la cual es reforzada aleatoriamente y tiene una composición inicial (b_0, w_0) , números reales no negativos, dirigida, por las dos distribuciones μ y ν cuyas densidades, tienen soporte contenido en $[\alpha, \beta]$, donde $0 \leq \alpha \leq \beta < \infty$.

Se considera en este caso una sucesión $(U_n)_n$ de variables aleatorias uniformes $(0, 1)$ independientes y como en el caso de RRU, se denotan por $m_{\mu_B} = \int_{\alpha}^{\beta} x \mu(dx)$, $m_{\nu_W} = \int_{\alpha}^{\beta} x \nu(dx)$ esperanza (media) bajo cada distribución μ y ν , se asumen que las medias son estrictamente positivas. Considere una urna que contiene inicialmente b_0 bolas de color negro y w_0 bolas de color blanco, se establece entonces lo siguiente:

Se denota por $B_0 = b_0$ y $W_0 = w_0$, $D_0 = B_0 + W_0$ y $Z_0 = \frac{B_0}{D_0}$, la composición inicial de la urna, D_0 representa la cantidad inicial total de bolas en la urna y Z_0 representa la proporción de bolas negras, en la urna inicialmente.

Si al tiempo $n = 1$ una bola es extraída de la urna, se observa su color y se indica con la variable $X_1 = \mathbf{1}_{[0, Z_0]}(U_1)$, la cual es una variable aleatoria que tiene distribución Bernoulli(Z_0). Sean M_1 y N_1 , dos variables aleatorias con distribución μ y ν respectivamente, se asume que X_1 , M_1 y N_1 son variables aleatorias independientes. Entonces la dinámica de asignar pacientes a los tratamientos, a partir de la extracción de bolas en la urna, es de la siguiente manera:

1. Si el color de la bola muestreada es B y $Z_0 < \eta \in (0, 1)$, ésta se retorna a la urna junto con $X_1 M_1$ bolas del mismo color. El valor η es un parámetro adecuado, seleccionado por el experimentador según su experiencia.
2. Si la bola extraída es de color W y si $Z_0 > \delta \in (0, 1)$, con $\delta < \eta$, ésta se regresa a la urna junto con $(1 - X_1) N_1$ bolas del mismo color. El parámetro δ es también un parámetro escogido adecuadamente, por el experimentador.
3. En caso contrario la urna no cambia.

Entonces la composición de la urna se actualizará del siguiente modo:

$$* B_1 = B_0 + X_1 M_1 \mathbf{1}_{[Z_0 < \eta]}.$$

$$* W_1 = W_0 + (1 - X_1) N_1 \mathbf{1}_{[Z_0 > \delta]}.$$

$$* D_1 = B_1 + W_1 \text{ y } Z_1 = \frac{B_1}{W_1}.$$

Iterando hasta el tiempo $n + 1$, se considera la información obtenida hasta el tiempo n , que está contenida en la σ -álgebra \mathfrak{S}_n generada por $X_1, X_2, \dots, X_n, M_1, M_2, \dots, M_n$, y N_1, N_2, \dots, N_n , se supone que M_{n+1} y N_{n+1} son dos variables aleatorias independientes con distribución μ y ν , respectivamente. Entonces al tiempo $n + 1$, la configuración de la urna será:

$$\begin{aligned} * B_{n+1} &= B_n + X_{n+1}M_{n+1}\mathbf{1}_{[Z_n < \eta]}. \\ * W_{n+1} &= W_n + (1 - X_{n+1})N_{n+1}\mathbf{1}_{[Z_n > \delta]}. \\ * D_{n+1} &= B_{n+1} + W_{n+1}. \\ * Z_{n+1} &= \frac{B_{n+1}}{D_{n+1}}. \end{aligned}$$

donde $X_{n+1} = \mathbf{1}_{[0, Z_n]}(U_{n+1})$ una variable aleatoria Bernoulli(Z_n).

Al igual que en el modelo RRU, se generan una sucesión de variables aleatorias Bernoulli, $X = (X_n : n = 1, 2, 3, \dots)$ donde X_n representa el color de la bola muestreada en la urna al tiempo n y un proceso estocástico $(Z, D) = \{(Z_n, D_n) : n = 0, 1, 2, \dots\}$, con valores en $[0, 1] \times (0, \infty)$, este proceso es una secuencia de Markov, donde D_n representa el número total de bolas en la urna al tiempo n y Z_n representa la proporción de bolas de color negro en la urna al tiempo n , esto es antes de la $(n + 1)$ extracción. X es llamado el proceso de colores generado por la urna, mientras que (Z, D) es el proceso de su composición.

Al igual que en el caso RRU interesa conocer el comportamiento asintótico del proceso $(Z_n)_n$ para ello, (Aletti et al., 2011) demuestran, asumiendo que la composición de la urna es suficientemente grande, las siguientes desigualdades para los procesos previsible $(A_n)_n$ y martingala $(M_n)_n$, de la descomposición de Doob del proceso $(Z_n)_n$. Donde $\langle M_n \rangle_n$ denota la característica cuadrática de la martingala $(M_n)_n$, es decir, el proceso predecible que se obtiene de la descomposición de Doob del proceso $(M_n)_n$.

Lema 2.1. Asumiendo que $m_R = m_W = m$. Si $D_0 \geq 2\beta$, con $\beta > 0$ el límite superior del soporte de la distribuciones μ y ν , entonces

$$E(\sup_n |A_n| \leq \frac{\beta}{D_0});$$

$$E(\langle M \rangle_\infty - \langle M \rangle_n | \mathcal{F}_n) \leq \frac{\beta}{D_0} \text{ para cualquier } n \geq 0.$$

Como consecuencia, se obtiene:

Lema 2.2. Asumiendo $m_R = m_W = m$. Si $D_0 \geq 2\beta$, con $\beta > 0$ el límite superior del soporte de la distribuciones μ y ν , entonces:

$$P(\sup_n |Z_n - Z_0| \geq h) \leq \frac{\beta}{D_0} \left(\frac{4}{h^2} + \frac{2}{h} \right)$$

para cada $h \geq 0$

La demostración del siguiente resultado se basa en el teorema de descomposición de Doob y en los lemas 2.1 y 2.2

Teorema 2.11. La sucesión de proporción $Z = (Z_n, n = 1, 2, \dots)$ del proceso de urna descrito antes, converge de forma casi segura al siguiente límite:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} Z_n = \begin{cases} \eta & \text{si } m_{\mu_B} = \int_{\alpha}^{\beta} x \mu(dx) > m_{\nu_W} = \int_{\alpha}^{\beta} x \nu(dx) \\ \delta & \text{si } m_{\mu_B} = \int_{\alpha}^{\beta} x \mu(dx) < m_{\nu_W} = \int_{\alpha}^{\beta} x \nu(dx) \end{cases} \quad (2-25)$$

Proposición 2.1. (Ghiglietti y Paganoni, 2014)

$$\frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \xrightarrow{a.s.} \eta,$$

donde $\sum_{i=1}^n X_i$, indica el número de individuos asignados al tratamiento superior. Este resultado nos indica, que la proporción de sujetos asignados al tratamiento superior, esto es, el que tiene respuesta media mayor, converge a η .

2.7. Comparación de dos Tratamientos

Cuando se habla de respuesta de los pacientes, se hace referencia al resultado que se obtiene al suministrar un tipo de medicamento a un paciente o al someter al paciente algún tipo de procedimiento o tratamiento. Estas respuestas pueden ser cualitativas (dicotómicas) (May y Flournoy, 2009) en el sentido de que si lo que se desea es ver si el medicamento tuvo efecto o no, o pueden ser cuantitativas (continuas) (Ghiglietti et al., 2018), cuando por ejemplo, si el medicamento que se está suministrando es para la ganancia de peso, y se desea ver no solo si hay ganancia de peso, sino también, de cuánto es la ganancia de peso, ese aumento en el peso del paciente es lo que se toma como respuesta al tratamiento, en este estudio se asume que la respuesta de los pacientes a los tratamientos es continua, y en ese sentido se puede hablar de la respuesta media de los pacientes asignados a un tratamiento, donde se considerará como tratamiento superior aquel cuya respuesta media es mayor y como inferior, aquel cuya respuesta media es menor.

Dentro de la metodología de ensayos clínicos cuando se desea comparar dos tratamientos (fármacos, e.t.c), la cuestión de decidir cuál tratamiento es mejor o si ambos son igualmente buenos, se plantea como un problema de decisión con respecto a un parámetro de un modelo estadístico (Zhang, 2009) y esto se lleva a cabo mediante una prueba de hipótesis.

Si se desea comparar dos tratamientos, un tratamiento B y uno W, se considera la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento B y al tratamiento W, denotadas por m_{μ_B} y m_{ν_W} , donde μ_B y ν_W son las respectivas distribuciones de probabilidad de la variable respuesta a cada tratamiento y se plantean las siguientes hipótesis: $H_0 : m_{\mu_B} = m_{\nu_W}$ vs $H_1 : m_{\mu_B} > m_{\nu_W}$. Para la verificación de este test, bajo el modelo MRRU en (Ghiglietti y

Paganoni, 2014), utilizan la estadística:

$\zeta_0(n) = \frac{\bar{M}_{n_B} - \bar{N}_{n_W}}{\sqrt{\frac{s_B^2}{N_B(n)} + \frac{s_W^2}{N_W(n)}}$, bajo la hipótesis nula, la estadística $\zeta_0(n)$ converge a una variable normal estándar; aquí se tiene que:

- * \bar{M}_{n_B} es la media muestral y s_B^2 es varianza muestral de las respuestas de los sujetos asignados al tratamiento B .
- * \bar{N}_{n_W} es la media muestral y s_W^2 es varianza muestral de las respuestas de los sujetos asignados al tratamiento W .
- * $N_B(n)$ y $N_W(n)$ son los tamaños de muestra, después de las n extracciones en la urna, bajo el diseño MRRU, es decir, si el número de sujetos que se va asignar a los tratamientos es n , $N_B(n)$ y $N_W(n)$ son los sujetos que fueron asignados respectivamente al tratamiento B y W , en el tiempo n .

Por último y no menos importante en (Muliere y Secchi, 2006) se proponen dos aspectos relevantes, para evaluar un diseño de respuesta adaptada.

1. El número de pacientes asignados al tratamiento inferior (aquel con respuesta media menor) por el diseño de respuesta adaptada, debe ser menor o igual a $\frac{n}{2}$, donde n , el número de sujetos asignados a los tratamientos.
2. El diseño de respuesta adaptada debe permitir un buen poder estadístico o dicho de otra forma, un buen valor de la potencia de la prueba.

El poder de una prueba estadística puede definirse de la siguiente manera (Weiss, 2012): El poder de una prueba de hipótesis es la probabilidad de no cometer un error de Tipo II, es decir, la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa. Para un nivel de significación fijo, aumentar el tamaño de la muestra aumenta la potencia. Es decir, con el tamaño de la muestra se puede obtener una prueba de hipótesis con tanta potencia como se desee (Weiss, 2012). Convencionalmente, cuando se evalúa la potencia de una prueba estadística, la mayoría de los investigadores usan como referente el valor 0.8, indicando que una potencia mayor o igual 0.8, es poderosa (Park, 2010). Entonces, en este trabajo, cuando se dice que el diseño de respuesta adaptada debe permitir un buen poder estadístico, eso se tomará como que la potencia debe ser mayor o igual a 0.8.

3. Implementación del modelo MRRU

En esta sección se presenta la simulación del modelo MRRU para diferentes tamaños de muestra y diferentes escogencias de los parámetros iniciales. Se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- **Tamaños de Muestras:** Se tienen 5 tamaños de muestra distintos $n_1 = 30$, $n_2 = 60$, $n_3 = 100$, $n_4 = 200$ y $n_5 = 300$.
- **Parámetros (δ y η) :** Dado la infinidad de valores que hay entre cero y uno, se restringue el estudio a los 7 pares de valores (δ, η) con $0 < \delta, \eta < 1$ que se muestran en la tabla **3-1**, junto con la diferencia entre los mismos.

δ	η	δ	η
0.1	0.9	0.4	0.9
0.2	0.8	0.1	0.8
0.3	0.7	0.3	0.6
0.4	0.6		

Tabla 3-1.: Configuración de diferentes parámetros usados en la simulación

Se seleccionaron estos valores teniendo en cuenta la definición de modelo MRRU, dada en (Aletti et al., 2011), donde $\delta < \eta$, y se tuvo en cuenta además, que los valores para δ sean menores a 0.5 y los que se consideran para η sean mayores a 0.5. Esto último por las siguientes razones:

- * Se supondrá que el tratamiento superior es el asociado con el color B , el cual estará asociado con el parámetro η .
- ** La proporción de sujetos asignados al tratamiento superior converge a η , proposición 2.1
- *** Dado que la urna iniciará con una bola negra y una bola blanca, es decir, $(b_0 = 1, w_0 = 1)$, se busca evitar que de entrada o al iniciar la dinámica de la urna, exista inclinación hacia uno de los tratamientos.
- **** El número de pacientes asignados al tratamiento inferior(aquel con respuesta media menor)por el diseño de respuesta adaptada, debe ser menor o igual a $\frac{n}{2}$, donde n , el número de sujetos asignados a los tratamientos(Muliere y Secchi, 2006).

- **Valores para la respuesta media del tratamiento superior:** Para realizar la simulaciones se asume que las respuestas tienen distribución normal, adicionalmente las respuestas medias de los pacientes asignados al tratamiento superior e inferior se tomaron de modo que la diferencia entre las mismas sea menor que 1. Se considerarán tres valores distintos para la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento superior:

$$m_{\mu_{B_1}} = 1, 1 \quad (3-1)$$

$$m_{\mu_{B_2}} = 1, 5 \quad (3-2)$$

$$m_{\mu_{B_3}} = 1, 7$$

Para la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento inferior, se considera fija, $m_{\nu_W} = 1$. Se asumirá además, que el tratamiento superior es aquel representado por las bolas de color negro B y el inferior por las bolas de color blanco W . Para tomar los valores de $m_{\mu_{B_i}}$ con $i = 1, 2, 3$ y de $m_{\nu_W} = 1$, se tuvo en cuenta el estudio de simulación realizado en (Muliere y Secchi, 2006).

Se tomaron esos valores para $m_{\mu_{B_1}}$, $m_{\mu_{B_2}}$ y para $m_{\mu_{B_3}}$, primero que todo para restringir el estudio y segundo, considerando el hecho de que, una de las formas de evaluar el modelo MRRU es analizar cómo es la potencia de la prueba de hipótesis utilizada para comparar los dos tratamientos (Muliere et al., 2006), y sería interesante ver esto, cuando la diferencia entre las respuestas medias de los pacientes asignados a los tratamientos, es menor que 1.

- **Esquema de las combinaciones $(\delta, \eta, n, m_{\mu_B})$:** Se presenta un esquema de las combinaciones a tener en cuenta para realizar las simulaciones. Para cada par de parámetros δ y η , seleccionado, se tiene el esquema mostrado en la figura **3-1** :

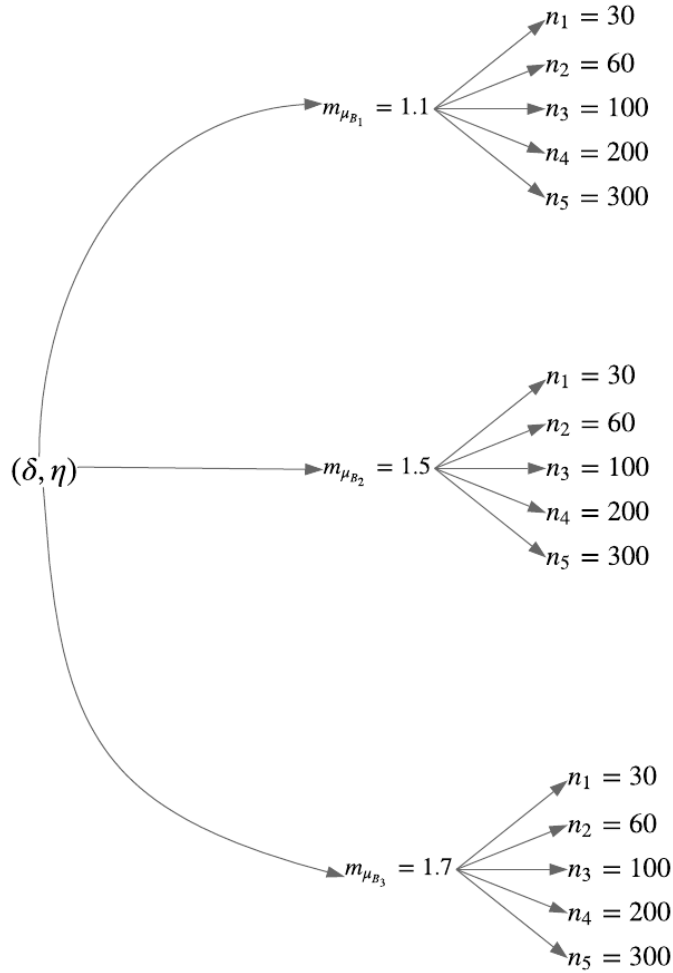


Figura 3-1.: Esquema general simulaciones

3.1. Implementación del algoritmo de simulación

Se ejecutará un código en el paquete estadístico R project (R studio)¹. Para la elaboración del código y su implementación, se toma como base la definición del modelo MRRU, el código y la metodología empleada en (Ghiglietti et al., 2018).

La ejecución del código será del siguiente modo:

Se realizarán $N = 5000$ simulaciones, cada simulación se denotará como j , donde $j \in \{1, 2, 3, \dots, N\}$. Para la realización de las simulaciones se tienen en cuenta lo siguiente:

¹El código utilizado se puede encontrar en el Anexo A

1. Un tamaño de muestra n que representa el número total de pacientes que serán asignados a los tratamientos.
2. Parámetros de inicialización δ y η para el modelo MRRU.
3. Configuración inicial de la urna: La configuración inicial de la urna será la misma para cada una de las simulaciones, se considerará que la urna inicia con una bola negra y una bola blanca, es decir, $(b_0 = 1, w_0 = 1)$, en la dinámica (extracción y adición de bolas) de la urna que se basa en la definición del modelo MRRU, si se extrae una bola de un color, se refuerza ese color con una cierta cantidad, y la cantidad de bolas del otro color, se mantiene igual, con esto se garantiza la sostenibilidad de la urna, es decir, que ningún color se extinga.
4. Se considera que no existen retrasos en las respuestas de los pacientes, es decir, que las respuestas individuales se tienen antes de que el siguiente paciente ingrese al ensayo (Ghiglietti et al., 2018).

De otro lado, en cada simulación j , se obtienen los siguientes resultados:

1. Número de sujetos asignados al tratamiento inferior y superior, por parte del modelo MRRU.
2. Si uno de los n pacientes que se tienen para el estudio, es asignado a uno de los dos tratamientos entonces:
 - a) Si el paciente es asignado al tratamiento “B” (saca una bola de color negro de la urna), se obtiene la respuesta de ese paciente al tratamiento “B”, la cual se denota como $\varepsilon_{B_i}^j$ y con $j \in \{1, 2, 3, \dots, N\}$ e $i \in \{1, 2, 3, \dots, n\}$; además se asume que esa respuesta se distribuye normal con media igual a m_{μ_B} y varianza $\sigma^2 = 1$. La respuesta de cada paciente asignado al tratamiento “B” es generada, dentro del mismo código.
 - b) Si el paciente es asignado al tratamiento “W” (saca una bola de color blanco de la urna), se obtiene la respuesta de ese paciente al tratamiento “W”, la cual se denota como $\varepsilon_{W_i}^j$ con $j \in \{1, 2, 3, \dots, N\}$ e $i \in \{1, 2, 3, \dots, n\}$; además se asume que esa respuesta se distribuye normal con media igual a m_{μ_W} y varianza $\sigma^2 = 1$. La respuesta de cada paciente asignado al tratamiento “W” se genera dentro del mismo código.

De los dos pasos anteriores, a y b , se obtienen dos vectores, llamados así dentro del contexto de la programación; los cuales contienen:

- * Un primer vector, que contiene las respuestas generadas de aquellos pacientes asignados al tratamiento “B”. La longitud de este vector es igual al número

de sujetos asignados al tratamiento “B”, la cual es una cantidad aleatoria; esta cantidad se toma dentro del total de n pacientes.

** Un segundo vector, que contiene las respuestas generadas de aquellos pacientes asignados al tratamiento “W”. La longitud de este vector es igual al número de sujetos asignados al tratamiento “W”, la cual es una cantidad aleatoria; esta cantidad se toma dentro del total de n pacientes.

3. Se destaca que de las $N = 5000$ simulaciones realizadas, se obtiene la siguiente información que es importante para la realización de los objetivos específicos 2 y 3; esta información es:

1. Un vector de longitud $N = 5000$, con el número de sujetos asignados al tratamiento inferior en cada simulación.
2. Un vector de longitud $N = 5000$, de unos y ceros, indicando el resultado de la prueba de hipótesis, realizada en cada simulación, por medio del comando *T.test* en R Project.

Observación:

1. Considerando que las variables aleatorias ε_B (respuesta de un paciente asignado al tratamiento B) y ε_W (respuesta de un paciente asignado al tratamiento W) pueden tomar valores negativos, lo que podría causar la extinción de uno de los colores en la urna, se usará una función de utilidad $u(x)$ en el algoritmo (ver Anexo A). La función $u(x)$ será evaluada en ε_B o ε_W , según se haya asignado el paciente al tratamiento “B” o “W”, respectivamente. En otras palabras, si al tiempo i un paciente es asignado al tratamiento “W” (saca una bola blanca de la urna), se obtiene la respuesta de ese paciente al tratamiento “W”, denotada como ε_{W_i} , luego la función $u(x)$ es evaluada en ε_{W_i} , obteniéndose $u(\varepsilon_{W_i})$, que será el reforzamiento de las bolas de color blanco al tiempo i , es decir, $u(\varepsilon_{W_i})$ es la cantidad de bolas de color blanco, que junto con la bola extraída (blanca), se introducirán en la urna.
2. La función $u(x)$ que será utilizada en este trabajo, es la usada en el estudio de simulación de (Muliere y Secchi, 2006).
3. En este trabajo se considerará que la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento B, (m_{μ_B}) , es mayor que la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento W, (m_{μ_W}) . Este hecho no se ve afectado por utilizar la función $u(x)$ (ver Anexo A) y las cantidades $u(\varepsilon_B)$ o $u(\varepsilon_W)$ como reforzamiento de las bolas de color B o W en la urna, según se haya asignado el paciente al tratamiento “B” o “W”, respectivamente (Muliere y Secchi, 2006).

3.2. Comportamiento asintótico del número de individuos asignados al tratamiento inferior.

En esta sección se va a analizar el número de sujetos asignados al tratamiento inferior por el modelo MRRU.

Inicialmente se hará un resumen estadístico (Cuartiles 1 y 3, mediana y media) del número de sujetos asignados al tratamiento inferior $N_W(n)$ para los tamaños de muestra considerados y para las distintas configuraciones de parámetros que se tuvieron en cuenta.

En las siguientes tablas se muestra el tipo de información que se desea analizar con relación al comportamiento del número de sujetos asignados al tratamiento inferior.

1. **Tamaño de muestra fijo y respuesta media del tratamiento superior fija:** Se analizará el comportamiento de las cantidades, cuartil 1 y 3, mediana y media del número de sujetos asignados al tratamiento inferior para cada configuración (selección) de los parámetros, buscando cuál de los valores seleccionados para δ y η es el más favorable para el diseño MRRU, es decir, para cual de los valores de δ y η , las cantidades, cuartil 1 y 3, mediana y media, presentan los valores más bajos, tal y como se observa en la tabla **3-2**.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Q3	Media
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$

Tabla 3-2.: Estructura parámetros seleccionados y estadísticos descriptivos

3.3. Prueba de hipótesis

En esta sección trabajaremos las pruebas de hipótesis clásicas con el fin de comparar las respuestas medias de los dos tratamientos para el modelo MRRU. Con la información (data) contenida en los dos vectores (respuestas de pacientes asignados a los tratamientos), siguiendo a (Ghiglietti et al., 2018) se realiza un *t.test*, dentro del mismo código, con el cual se busca verificar (comprobar) la prueba de hipótesis: $H_0 : m_{\mu_B} = m_{\nu_W}$ vs $H_1 : m_{\mu_B} > m_{\nu_W}$, donde m_{μ_B} representa la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento B y m_{ν_W} representa la respuesta media de los pacientes asignados al tratamiento W , es decir,

se busca establecer cual tratamiento es superior; como para cada una de las elecciones de δ y de η , se realizarán 5000 simulaciones, se mirará el número de rechazos de la prueba de hipótesis dentro del total de simulaciones. En la realización de esta prueba se asume una significancia de $\alpha = 0.05$, una vez realizada la prueba anterior con el comando *t.test* en R project, se obtiene un p-valor, el cual se guarda, en un vector de longitud N con la siguiente configuración:

1. Si la hipótesis nula no se rechaza, lo cual sucede si el p-valor es mayor que α , entonces esta información es almacenada en el vector de longitud N como 0 (cero).
2. Si la hipótesis nula se rechaza, lo cual sucede si el p-valor es menor que α , entonces esta información es almacenada en el vector de longitud N como 1 (uno).

Una vez obtenida la cantidad de rechazos de la prueba de hipótesis dentro del total de simulaciones, esa cantidad se divide entre el número total de simulaciones (5000), y el valor obtenido se toma como una estimación de la potencia de la prueba hipótesis y se le llamará potencia empírica (Ghiglietti et al., 2018).

La tabla **3-3** muestra el tipo de información que se desea analizar con relación a la potencia de la prueba. Considerando un valor fijo de n , dentro de los propuestos, y fijando la diferencia entre las medias (0.1, 0.5, 0.7), se desea ver si al variar las distintas configuraciones o valores propuestos de los parámetros δ y η , esto tiene alguna influencia sobre la potencia empírica, es decir, ver bajo que configuración la potencia empírica toma los valores más altos, o más bajos.

Tamaño de Muestra	Potencia Empírica						
	Parámetros						
	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,2$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,7$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,6$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,6$
$n_1 = 30$
$n_2 = 60$	
$n_3 = 100$	
$n_4 = 200$	
$n_5 = 300$	

Tabla 3-3.: Valores de la potencia empírica ante cambios de parámetros escogidos

4. Resultados

Se presentan los resultados obtenidos de las simulaciones. En primer lugar los resultados sobre el número de sujetos asignados al tratamiento inferior para cada una de las escogencias de los parámetros δ y η , manteniendo fijo el tamaño de muestra y la diferencia entre las respuestas medias de los pacientes asignados a los tratamientos y en último lugar se presentan resultados relacionados con la potencia empírica.

Estos resultados se analizan teniendo en cuenta dos aspectos relevantes propuestos por (Muliere y Secchi, 2006) para evaluar un diseño de respuesta adaptada, los cuales se encuentran al final de la sección 2.7. En este trabajo, el aspecto 1, se mencionará como condición uno de Muliere, y el aspecto 2, como condición dos de Muliere.

En la tabla 4-1 se muestran las cantidades cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , del número de sujetos asignados al tratamiento inferior; para los valores seleccionados de δ y η , con $n = 30$ y diferencia entre medias de 0,1. Los valores de la tabla 4-1, se muestran en la gráfica 4-1, donde se puede apreciar, que el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y además, la media y la media se encuentran por debajo del 40% del tamaño de muestra considerado, con lo cual en promedio, se cumpliría con la condición de que el número de sujetos asignados al tratamiento inferior debe estar por debajo del 50%.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	6	14	14,32	23
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	8	14	15,4	23
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	8	14	14,65	21
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	5	11	11,25	17
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	10	14	14,56	19
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	12	16	15,79	20
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	12	15	14,67	18

Tabla 4-1.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias, 0,1.

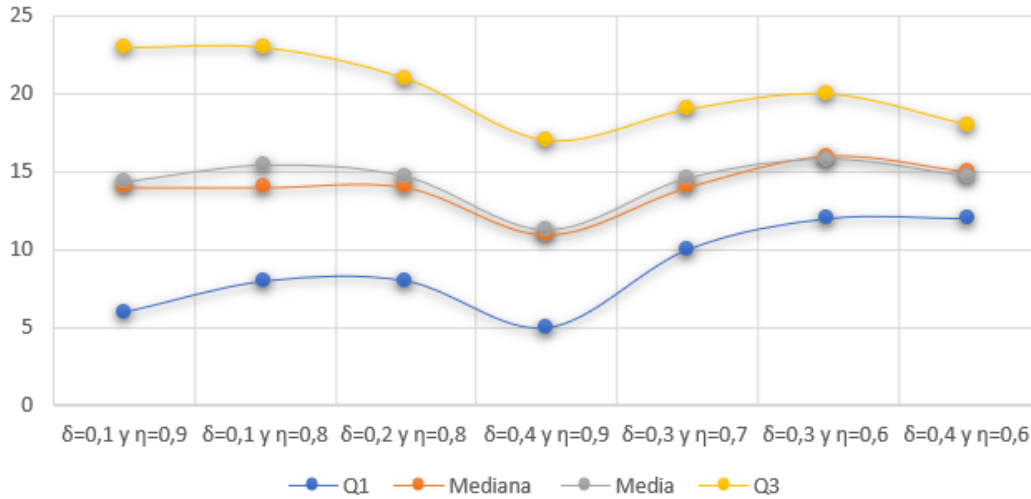


Figura 4-1.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias, 0,1.

En la tabla 4-2, se presentan el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 (Q_3), del número de sujetos asignados al tratamiento inferior; para los valores seleccionados de δ y η , con $n = 60$ y diferencia entre medias de 0,1. En la gráfica 4-2, se puede apreciar que el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más pequeños para $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$. Se resalta que para estos valores de δ y η , el cuartil 3, toma un valor igual a 30 y la media y la mediana, se encuentran por debajo del 35 % del tamaño de muestra considerado, con lo cual para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, se estaría cumpliendo muy con el criterio 1 de evaluación de un diseño de respuesta adaptada.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	12	26	28,36	45
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	17	29	30,93	45
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	17	28	28,61	40
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	11	20	20,74	30
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	22	29	29,02	37
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	26	31	31,66	38
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	25	29	29,39	34

Tabla 4-2.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias, 0,1.

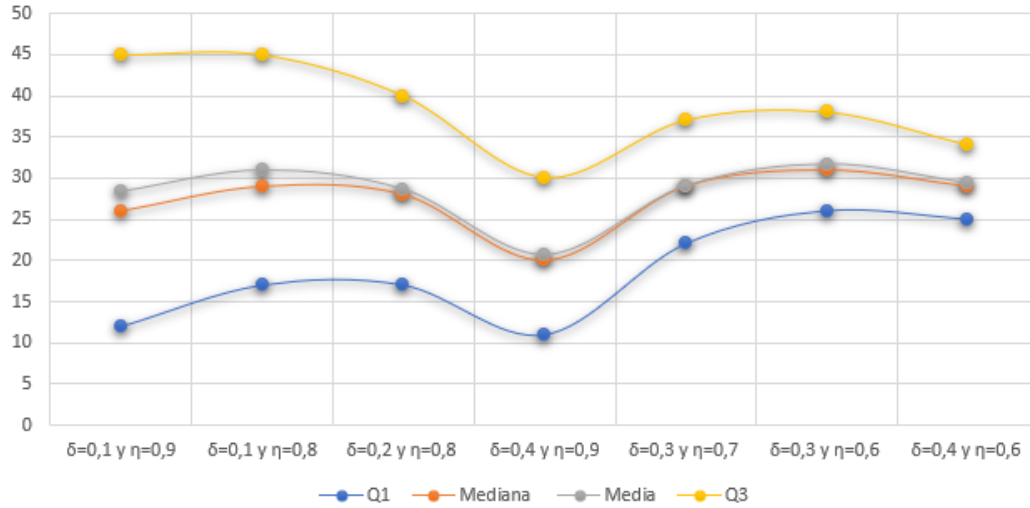


Figura 4-2.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias, 0,1.

En la tabla 4-3 se muestra el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , del número de sujetos asignados al tratamiento inferior; para los respectivos valores de δ y η , con $n = 100$ y diferencia de medias igual a 0,1. En la gráfica 4-3, se puede ver, que el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, además para estos mismo valores, todas las estadísticas descriptivas se encuentran por debajo del 50% del tamaño de muestra considerado, y en particular la media y mediana están muy cercanas al 30% del tamaño de muestra, esto nos permite decir que para los valores $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, se está cumpliendo con el primer criterio de evaluación un diseño de respuesta adaptada.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	20	46	47,99	76
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	29	49	51,59	74
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	29	46	47,46	65
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	18	32	33,36	48
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	36	47	47,68	59
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	44	52	52,76	62
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	42	48	48,5	55

Tabla 4-3.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,1.

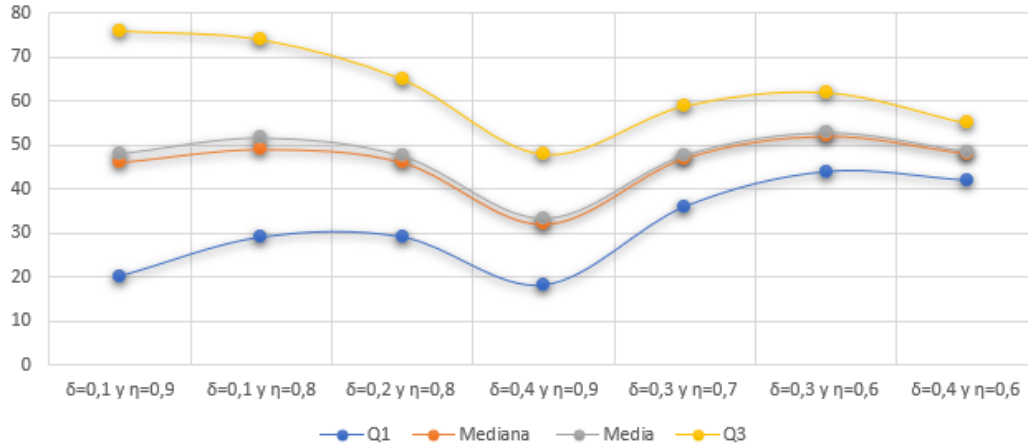


Figura 4-3.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,1.

La tabla 4-4 y el gráfico 4-4, muestran que para $n = 200$ y una diferencia de medias igual a 0,1, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y además para estos mismo valores, todas las estadísticas descriptivas se encuentran por debajo del 50% del tamaño de muestra considerado, y la media y mediana están muy cercanas al 30% pero por encima, de este tamaño de muestra, esto nos permite decir que para los valores $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, se cumple condición 1 de (Muliere et al., 2006).

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	39	86	92,33	146
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	58	94	101,2	144
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	57	87	92,15	126
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	35	60	63,56	90
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	72	92	94,7	116
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	89	104	105,6	121
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	86	96	97,32	108,25

Tabla 4-4.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,1

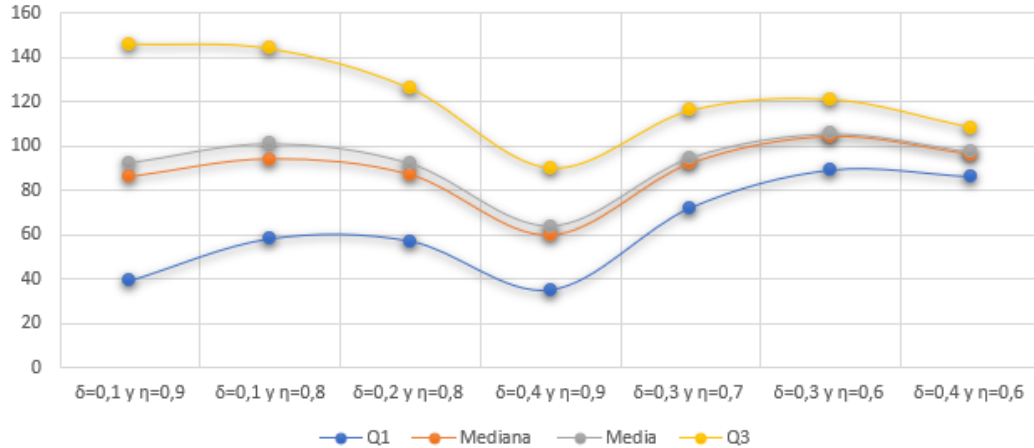


Figura 4-4.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0, 1

En la tabla 4-5 y el gráfico 4-5 se observa que para $n = 300$ y una diferencia de medias igual a 0, 1, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para $\delta = 0, 4$ y $\eta = 0, 9$ y además para estos mismo valores, todas las estadísticas descriptivas se encuentran por debajo del 50 % del tamaño de muestra considerado, y la media y mediana están muy cercanas al 30 % pero esta vez por debajo, de este tamaño de muestra, esto nos permite decir que para los valores $\delta = 0, 4$ y $\eta = 0, 9$, se cumple condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0, 1$ y $\eta = 0, 9$	59	130	137,7	214,2
$\delta = 0, 1$ y $\eta = 0, 8$	90	145	153,9	284
$\delta = 0, 2$ y $\eta = 0, 8$	85	131	137,8	188
$\delta = 0, 4$ y $\eta = 0, 9$	52	90	94,57	134
$\delta = 0, 3$ y $\eta = 0, 7$	107	136	140,4	171,2
$\delta = 0, 3$ y $\eta = 0, 6$	133	154	157,4	180
$\delta = 0, 4$ y $\eta = 0, 6$	129	143	145,1	160

Tabla 4-5.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0, 1

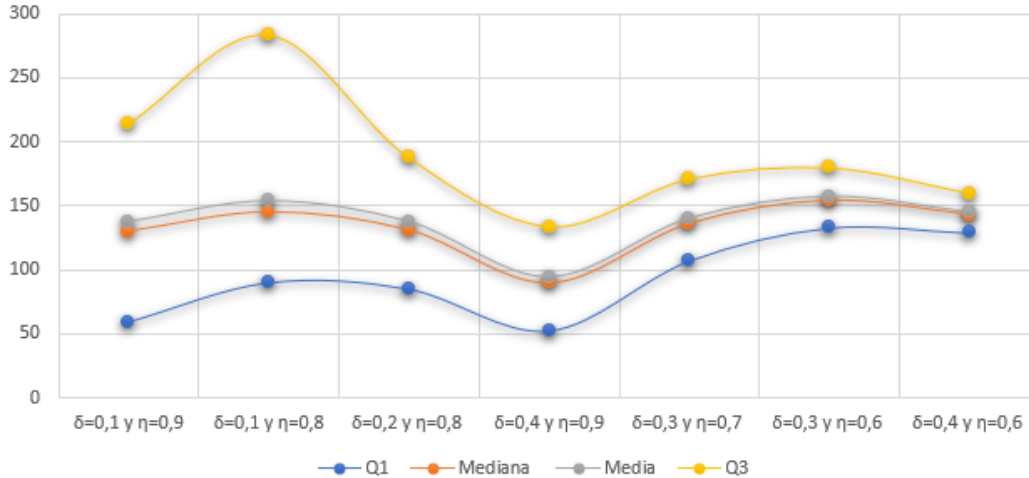


Figura 4-5.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,1

Se resalta también en estos resultados, que la media y la mediana del número de sujetos asignados al tratamiento inferior toman valores muy cercanos entre sí, sin importar los valores para δ y η que se tomen dentro de los escogidos en el presente trabajo. Además se pudo notar que a partir del tamaño de muestra igual a $n = 60$, y a medida que este se aumentaba, bajo los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, todas las estadísticas descriptivas tomaron valores menores al 50% del tamaño de muestra considerado, resaltando que la media y la mediana se encontraban cerca al 30% del tamaño de muestra.

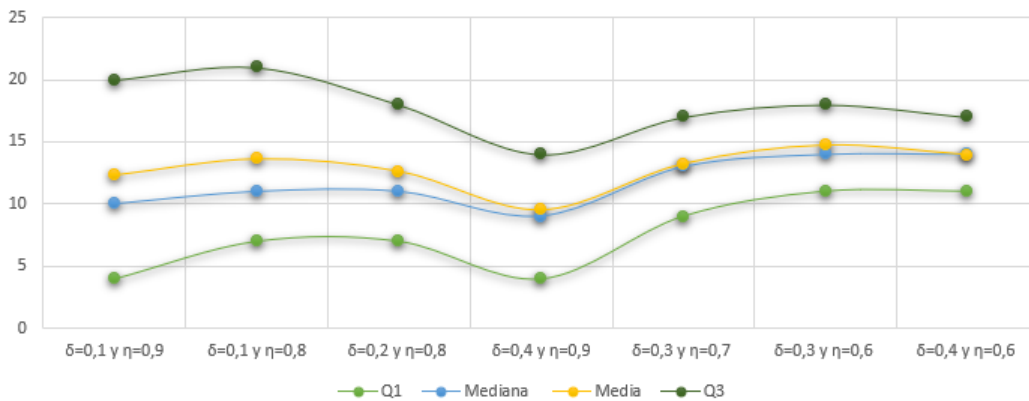


Figura 4-6.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias 0,5

La tabla ?? y el gráfico 4-6 muestran que para $n = 30$ y una diferencia de medias igual a 0,5, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y para estos mismo valores de los parámetros, las estadísticas

descriptivas se encuentran todas por debajo del 50 % del tamaño de muestra considerado en este caso y en particular, la media y mediana se encuentran por debajo del 35 % del tamaño de muestra considerado, con lo cual para estos valores de δ y η , se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	8	17	23,11	37
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	14	21	26,07	38
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	14	21	24,14	33
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	8	14	16,56	24
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	19	24	25,5	31
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	24	28	29,36	34
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	23	27	27,54	32

Tabla 4-6.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,5

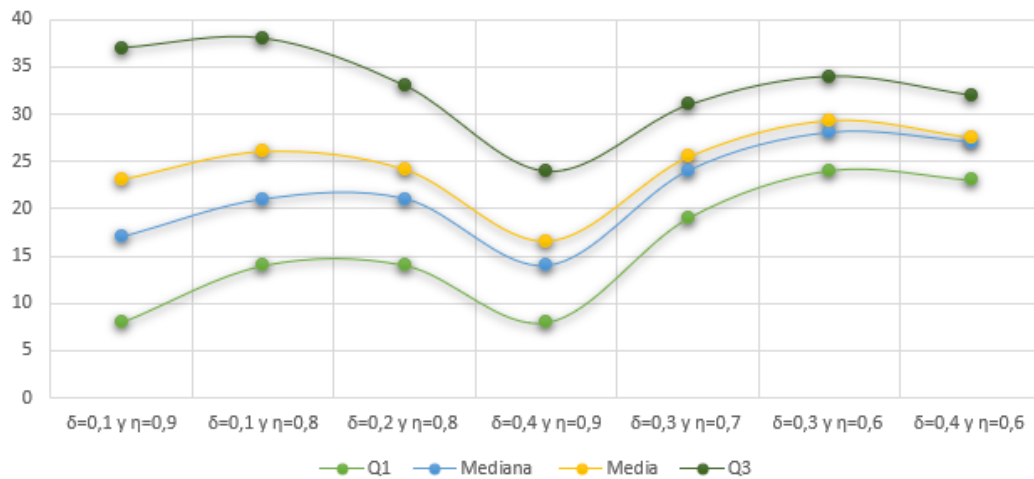


Figura 4-7.: Sujetos asignados-Tratamiento inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,5

La tabla 4-6 y el gráfico 4-7, se observa que para $n = 60$ y una diferencia de medias igual a 0,5, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y para estos mismo valores de los parámetros, las estadísticas descriptivas se encuentran todas por debajo del 41 % del tamaño de muestra considerado en este caso y en particular, la media y mediana se encuentran por debajo del 30 % del tamaño de muestra considerado, con lo cual para estos valores de δ y η , se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	14	27	36,38	57
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	23	34	42,13	59
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	23	32	37,86	50
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	13	21	25,36	35
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	31	38	41,09	49
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	40	46	47,65	54
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	40	45	45,3	51

Tabla 4-7.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,5

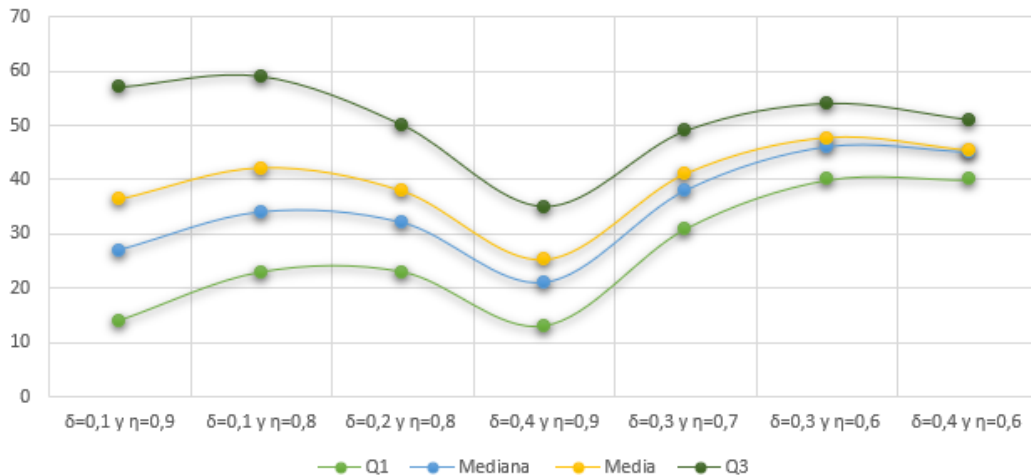


Figura 4-8.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias, 0,5.

La tabla 4-7 y el gráfico 4-8 muestran que para $n = 100$ y una diferencia de medias igual a 0,5, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y para estos mismos valores de los parámetros, las estadísticas descriptivas se encuentran todas por debajo del 36% del tamaño de muestra considerado en este caso y en particular, la media y mediana se encuentran por debajo del 27% del tamaño de muestra considerado, con lo cual para estos valores de δ y η , se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	26	47	66,15	100
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	45	61	78,08	106
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	45	58	70,51	90
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	25	37	45,38	60
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	63	72	77,54	88
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	81	89	92,25	100
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	80	87	88,62	95,25

Tabla 4-8.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,5

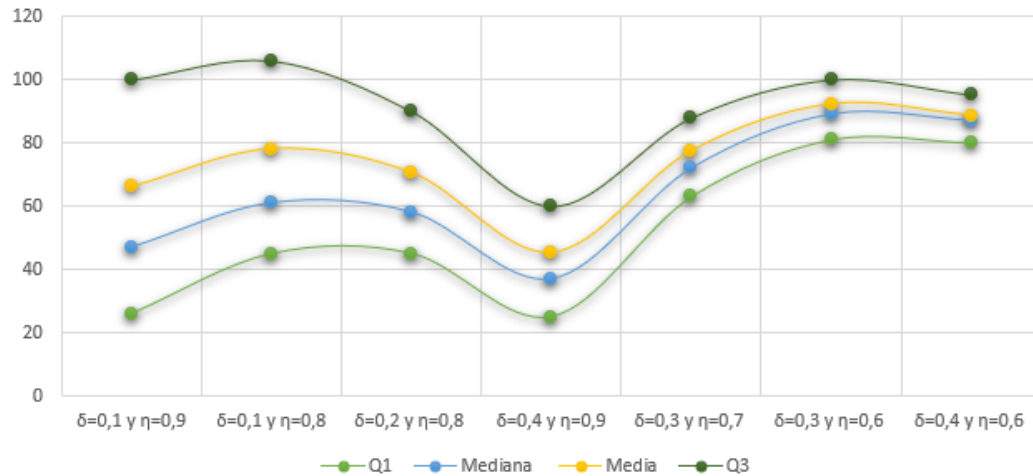


Figura 4-9.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,5

En la tabla 4-8 y el gráfico 4-9 se muestra que para $n = 200$ y una diferencia de medias igual a 0,5, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos así como para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y para estos mismos valores de los parámetros, las estadísticas descriptivas se encuentran todas por debajo del 30% del tamaño de muestra considerado en este caso y en particular, la media y mediana se encuentran por debajo del 25% del tamaño de muestra considerado, con lo cual para estos valores de δ y η , se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	38	69	98,08	150
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	66	86	113,5	152
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	66	81	100,3	125,2
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	36,75	51	64,2	84
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	93	103	112,4	124
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	121	130	135,5	144
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	120	128	130,5	138

Tabla 4-9.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,5

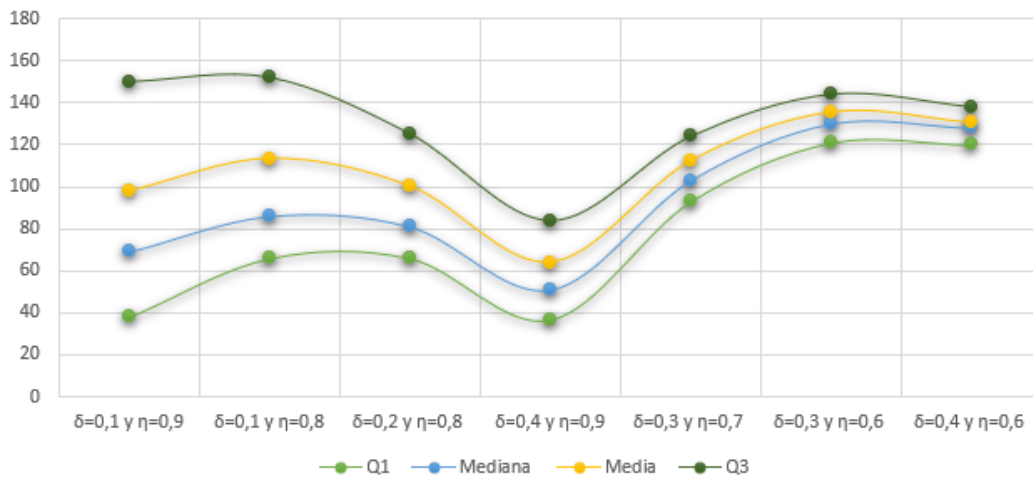


Figura 4-10.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,5

La tabla 4-9 y el gráfico 4-10, se observa que para $n = 300$ y una diferencia de medias igual a 0,5, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y para estos mismos valores de los parámetros, las estadísticas descriptivas se encuentran todas por debajo del 30% del tamaño de muestra considerado en este caso y en particular, la media y mediana se encuentran por debajo del 22% del tamaño de muestra considerado, con lo cual para estos valores de δ y η , se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	4	9	11,62	19
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	6	10	12,93	19
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	6	10	11,88	17
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	4	7	8,716	13
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	9	12	12,74	16
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	11	14	14,21	17
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	11	13	13,54	16

Tabla 4-10.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias 0,7

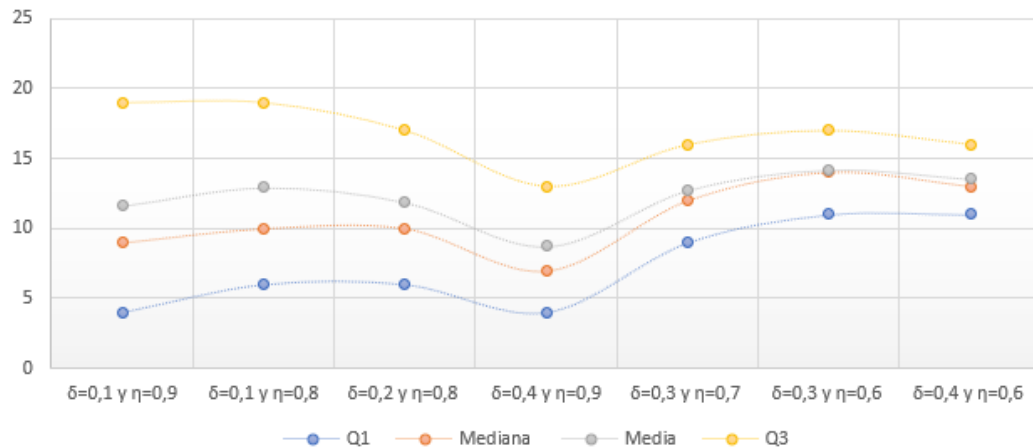


Figura 4-11.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 30$ - Diferencia de medias 0,7

La tabla 4-10 y el gráfico 4-11 indican que para $n = 30$ y una diferencia de medias igual a 0,7, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y adicionalmente, todas estas medidas son menores al 50% del tamaño de muestra considerado y se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	8	15	21,05	33
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	13	19	24,18	34
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	13	19	22,22	30
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	8	13	15,06	21
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	18	23	24,36	29
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	23	27	27,98	32
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	23	27	26,91	31

Tabla 4-11.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,7

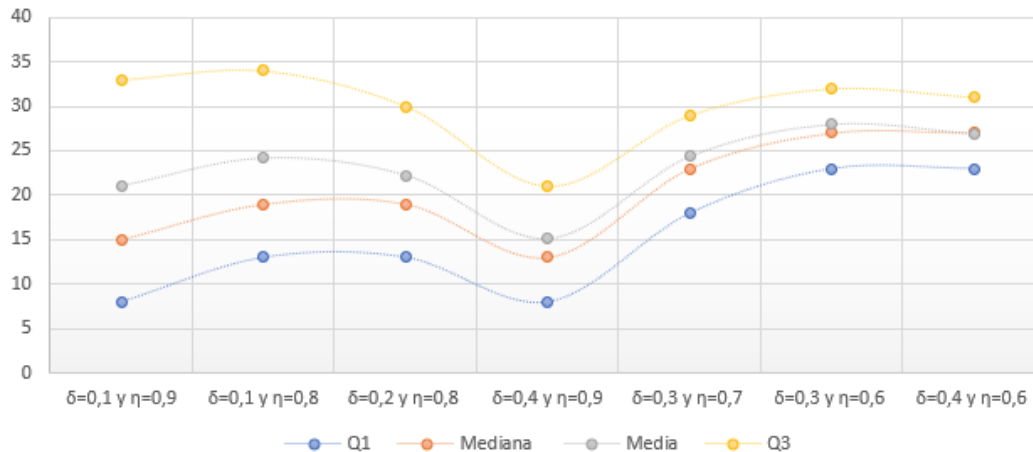


Figura 4-12.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 60$ - Diferencia de medias 0,7

La tabla 4-11 y el gráfico 4-12 muestran que para $n = 60$ y una diferencia de medias igual a 0,7, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los parámetros $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y además para estos mismos valores, todas las estadísticas descriptivas consideradas, son menores al 40% del tamaño de muestra considerado, y se cumple la condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	13	23	33,29	51
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	22	30	38,53	52
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	22	29	34,96	45
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	12	19	22,87	31
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	31	36	38,74	45
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	39	44	45,81	51
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	39	44	44,15	49

Tabla 4-12.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias 0,7

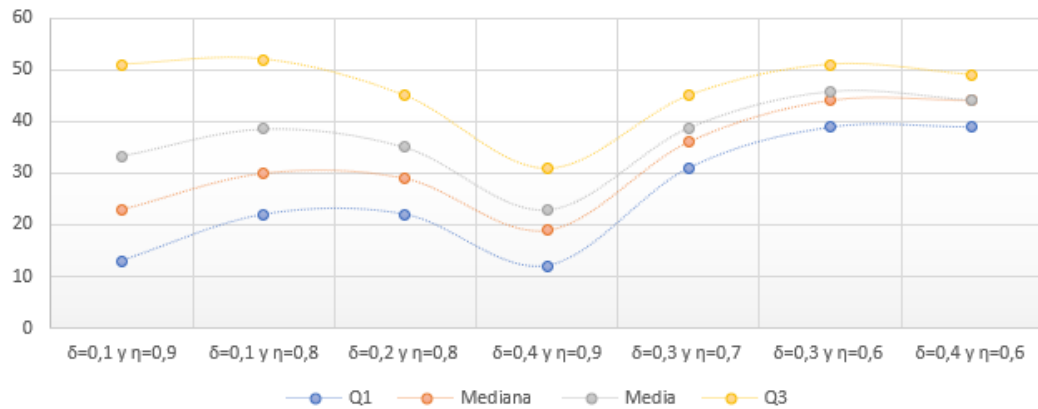


Figura 4-13.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 100$ - Diferencia de medias 0,7

En la tabla 4-12 y el gráfico 4-13 se observa que para $n = 100$ y una diferencia de medias igual a 0,7, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos, para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y además para estos mismos parámetros, todas las estadísticas son menores al 32% del tamaño de muestra considerado. Adicionalmente, para todos los valores de los parámetros δ y η , las estadísticas descriptivas consideradas todas se encuentran por debajo del 50% del tamaño de muestra considerado y se puede decir que el modelo, bajo cualquier selección del δ y η cumple condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	24	37	57,73	84
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	43	52	69,93	90
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	43	52	62,72	75
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	23	31	38,56	49
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	61	68	72,37	79
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	79	86	88,5	95
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	78	85	85,72	92

Tabla 4-13.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,7

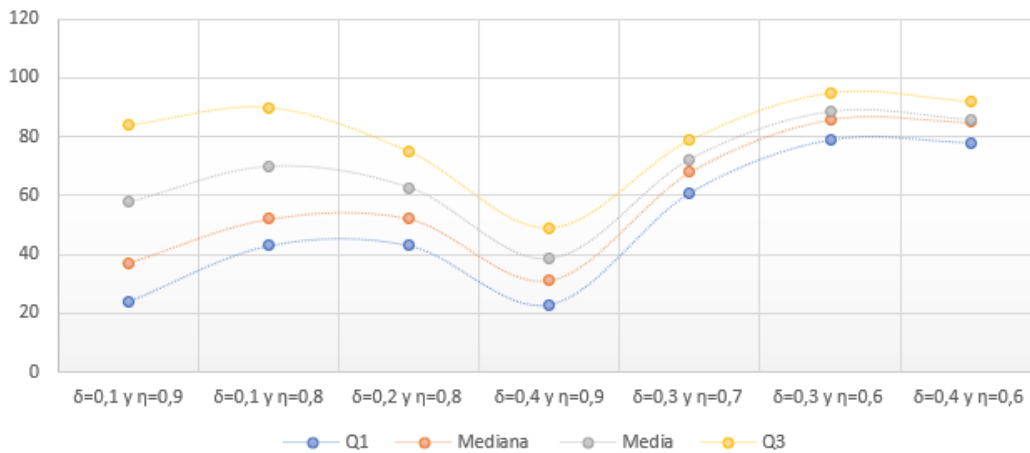


Figura 4-14.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 200$ - Diferencia de medias 0,7

En la tabla 4-13 y el gráfico 4-14 se observa que para $n = 200$ y una diferencia de medias igual a 0,7, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 (Q_3), presentan los valores más bajos así como para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y además para estos mismos valores, estas medidas son menores al 25 % del tamaño de muestra considerado. Adicionalmente para todos los valores de los parámetros δ y η , las estadísticas descriptivas consideradas todas se encuentran por debajo del 50 % del tamaño de muestra considerado y se puede decir que el modelo, bajo cualquier selección del δ y η cumple condición 1 de Muliere.

Parámetros seleccionados	Q1	Mediana	Media	Q3
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,9$	35	51	83,12	121
$\delta = 0,1$ y $\eta = 0,8$	63	75	98,5	120
$\delta = 0,2$ y $\eta = 0,8$	63	73	89,16	104
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$	34	43	53,45	65
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,7$	91	99	105	111
$\delta = 0,3$ y $\eta = 0,6$	119	127	130,5	137
$\delta = 0,4$ y $\eta = 0,6$	118	125	126,7	134

Tabla 4-14.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,7

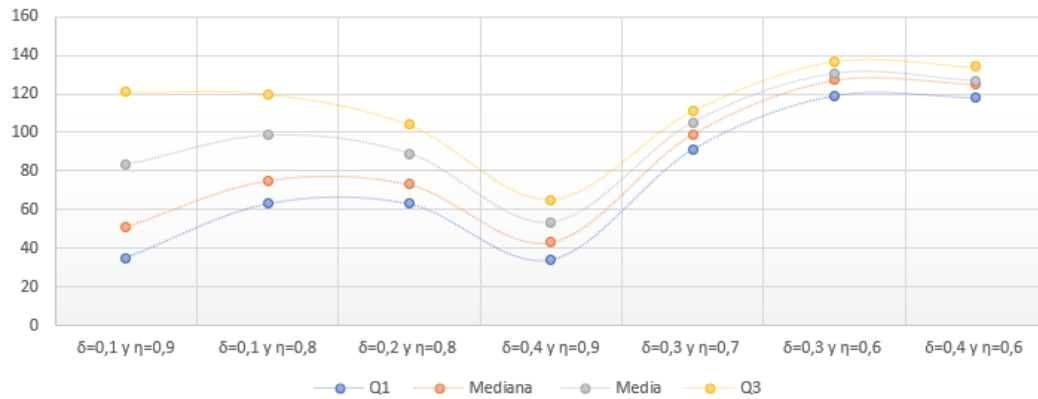


Figura 4-15.: Sujetos asignados -Tratamiento Inferior, $n = 300$ - Diferencia de medias 0,7

En la tabla 4-14 y el gráfico 4-15 se observa que para $n = 300$ y una diferencia de medias igual a 0,7, el cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 Q_3 , presentan los valores más bajos así como para los valores de $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y además todas estas medidas son menores al 22% del tamaño de muestra considerado. Todas las estadísticas descriptivas tomadas se encuentran por debajo del 50% del tamaño de muestra considerado, con lo anterior se muestra que, para este tamaño de muestra y bajo esta diferencia de medias el modelo estaría cumpliendo, la condición 1 de Muliere, para todos los valores de δ y η considerados.

Se puede observar que, en todos los casos, sin importar la diferencia de medias, los valores de los parámetros mostrados anteriormente y el tamaño de muestra considerado, la media y la mediana, siempre se encontraban por debajo del 50% del tamaño de muestra considerado, por lo que se podría decir que, en promedio para todos los valores de δ y η considerados hasta aquí, el modelo cumple con la condición 1 de Muliere.

Se resalta que para los valores ($\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$), todas las estadísticas descriptivas consideradas siempre estaban por debajo del 50% del tamaño de muestra considerado, y no solo

eso, sino que a medida que se aumenta el tamaño de muestra, el porcentaje de sujetos asignados al tratamiento inferior es cada vez menor (proposición 2.1), con respecto al tamaño de muestra considerado, con lo que se puede ver, que existe un efecto del tamaño de muestra.

De otra parte, fijando una de las escogencias (δ, η) y el tamaño de muestra dentro de los considerados, y haciendo variar la diferencia de medias entre las consideradas, 0,1, 0,5 y 0,7 se tiene que cuando la diferencia entre las medias va aumentando, los valores que toman las estadísticas descriptivas del número de sujetos asignados al tratamiento inferior, van disminuyendo, por lo cual se puede decir, que también existe un efecto de las diferencias entre las respuestas medias de los sujetos asignados a los tratamientos, sobre el modelo, al momento de asignar sujetos al tratamiento inferior, con lo que se verifica una de las conclusiones (May y Flournoy, 2009)

En particular, para los valores de $(\delta = 0,4, \eta = 0,9)$ y para $n = 300$, y haciendo variar la diferencia de medias entre las consideradas, se tiene que, cuando la diferencia de medias es 0,1, todas las estadísticas descriptivas se encuentran por debajo del 50% de este tamaño de muestra, cuando la diferencia de medias es de 0,5, todas las estadísticas descriptivas se encuentran por debajo del 30% de este tamaño de muestra y cuando la diferencia de medias es de 0,7 todas las estadísticas descriptivas se encuentran por debajo del 22% de este tamaño de muestra. Se resaltan $(\delta = 0,4, \eta = 0,9)$ por el hecho de que presentaron los valores más bajos de las estadísticas descriptivas.

Por último, se resalta que a medida que disminuye la distancia entre δ y η , las cantidades cuartil 1 (Q_1), Mediana, Media y Cuartil 3 (Q_3), van tomando valores cercanos entre ellas, y no sólo eso, sino, que toman valores muy cercanos al 50% del tamaño de muestra considerado, parece como si tendieran todas hacia el 50% del tamaño de muestra a medida que disminuye la diferencia entre los valores de δ y η seleccionados, lo cual quiere decir, que aplicar el modelo MRRU con $\delta < 0,5 < \eta$ y con diferencias entre estas cercanas a 0.2, sería prácticamente, como asignar un 50% de los individuos a uno de los tratamientos y la otra mitad al otro tratamiento, en otras palabras no habría ventaja en aplicar un diseño de respuesta adaptada.

Se presenta ahora la información obtenida con respecto a la prueba de hipótesis establecida, en 2.3.

Tamaño de muestra	Potencia Empírica						
	Parámetros						
	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,2$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,7$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,6$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,6$
$n_1 = 30$	0,1034	0,1044	0,096	0,1108	0,1034	0,0986	0,1034
$n_2 = 60$	0,13	0,1328	0,1368	0,123	0,13	0,1348	0,1322
$n_3 = 100$	0,168	0,1694	0,1626	0,1746	0,1648	0,1708	0,162
$n_4 = 200$	0,256	0,249	0,2448	0,261	0,2436	0,2536	0,2496
$n_5 = 300$	0,3114	0,3206	0,3206	0,3198	0,316	0,3102	0,3206

Tabla 4-15.: Potencia empírica de la prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,1.

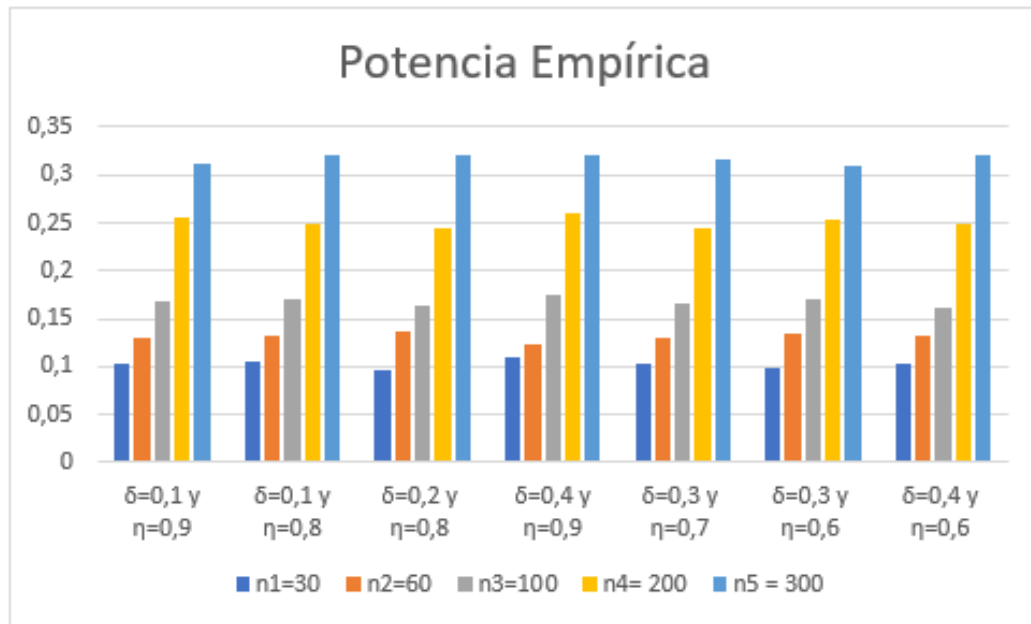


Figura 4-16.: Potencia empírica de la prueba de hipótesis-diferencia de medias igual a 0,1.

Se observa que cuando la diferencia entre medias es de 0,1 y con un mismo tamaño de muestra, las potencias empíricas son similares (cercanas) al variar las escogencia de los parámetros. Se puede notar que para el valor más grande de n considerado, $n = 300$ y sin importar la pareja de valores (δ, η) que se elijan dentro de las consideradas, la potencia empírica se encuentra por debajo de 0,35, con lo que tiene que para esta diferencia de medias, la capacidad de la prueba para establecer cuál es el tratamiento superior, es baja (sección 1.0.10,) y no se estaría cumpliendo con el segundo criterio para la evaluación de un diseño de respuesta adaptada. Para que se pueda cumplir con tal condición de Muliere, se requieren tamaños de muestra mucho más grande que 300 (Weiss, 2012).

Tamaño de Muestra	Potencia Empírica						
	Parámetros						
	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,2$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,7$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,6$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,6$
$n_1=30$	0,5908	0,5914	0,5952	0,582	0,5824	0,5798	0,5854
$n_2=60$	0,8506	0,8446	0,8414	0,8396	0,8428	0,8464	0,8442
$n_3=100$	0,9622	0,963	0,9652	0,9656	0,9622	0,9632	0,9652
$n_4= 200$	0,9992	0,9986	0,9998	0,9992	1	0,9994	1
$n_5 = 300$	1	1	1	1	1	1	1

Tabla 4-16.: Potencia empírica- prueba de Hipótesis con diferencia de medias igual a 0,5.

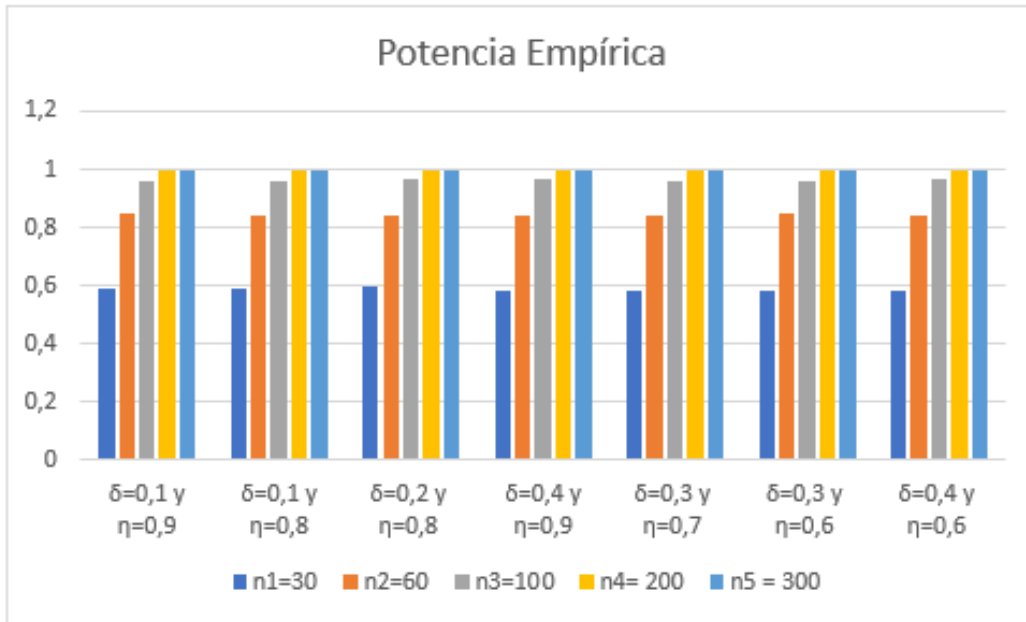


Figura 4-17.: Potencia empírica de la prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,5.

Se observa que cuando la diferencia entre medias es de 0,5 y bajo un mismo tamaño de muestra, las potencias son similares (cercanas) al variar las configuraciones de parámetros. A partir del tamaño de muestra $n = 60$, la potencia empírica se encuentra por encima del 0,8 con lo que para estos tamaños de muestra ($n \geq 60$) y para cada una de las parejas de valores (δ, η) consideradas, el modelo estaría cumpliendo la segunda condición de Muliere.

Tamaño de Muestra	Potencia Empírica						
	Parámetros						
	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,1$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,2$ $\eta = 0,8$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,9$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,7$	$\delta = 0,3$ $\eta = 0,6$	$\delta = 0,4$ $\eta = 0,6$
$n_1 = 30$	0,8386	0,8366	0,836	0,845	0,8516	0,845	0,8412
$n_2 = 60$	0,9824	0,9848	0,9808	0,9816	0,9834	0,9824	0,981
$n_3 = 100$	0,9992	0,9998	0,9994	0,9994	0,9996	0,9994	0,9994
$n_4 = 200$	1	1	1	1	1	1	1
$n_5 = 300$	1	1	1	1	1	1	1

Tabla 4-17.: Potencia empírica-prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,7.

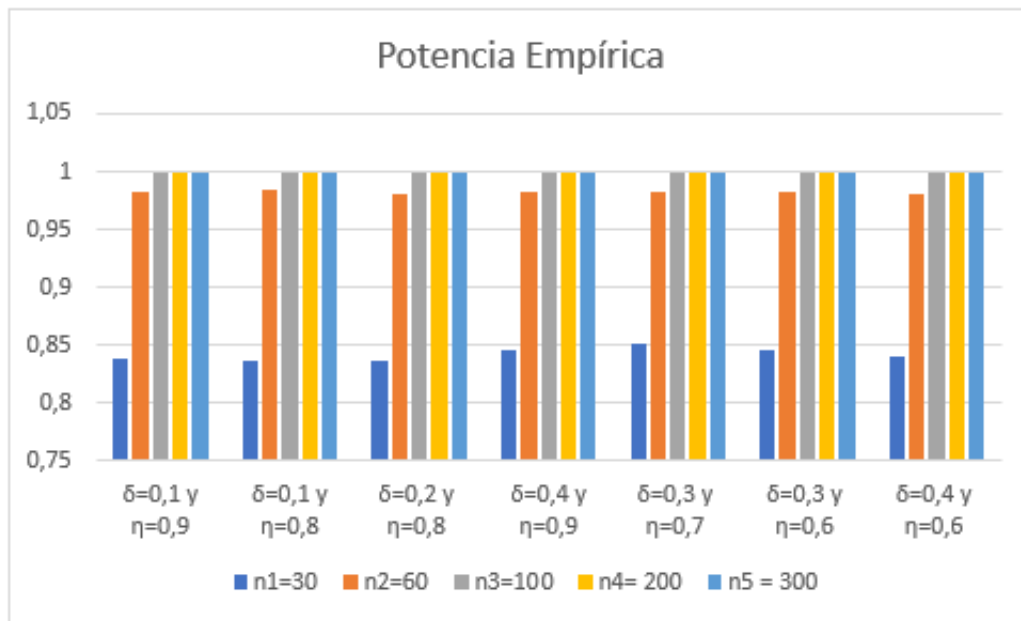


Figura 4-18.: Potencia empírica -prueba de hipótesis con diferencia de medias igual a 0,7.

Se observa que cuando la diferencia entre medias es de 0,7 y con un mismo tamaño de muestra, las potencias son similares (cercanas) al variar las distintas escogencias de los parámetros, y además para cada uno de los tamaños de muestra considerados la potencia empírica se encuentra por encima del 0,8 para cada una de las parejas de valores (δ, η) , con lo que en estos casos el modelo estaría cumpliendo la segunda condición de Muliere.

Por último, con relación a la capacidad de la prueba para detectar cuál es el tratamiento superior, es decir, para rechazar la hipótesis nula, dado de que existen diferencias entre las respuestas medias de los tratamientos, se puede notar que bajo un mismo valor de la diferencia entre las respuestas medias (dentro de las consideradas) y bajo un mismo tamaño

de muestra, al hacer variar las distintas escogencias de δ y η , las potencias empíricas son parecidas.

5. Conclusiones

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio, mediante simulación de un diseño de respuesta adaptada descrito en términos de un modelo de urna de dos colores, diseño MRRU, con el fin de explorar posibles ventajas que el modelo MRRU pueda ofrecer, modificando los valores de los parámetros de inicialización. Adicionalmente, asumiendo que las respuestas de los pacientes asignados a los tratamientos tienen distribución normal con igualdad de varianzas, que el tratamiento superior es aquel asociado con las bolas de color negro, es decir, aquel donde la respuesta media de los pacientes era mayor.

Se encontró que sin importar la diferencia entre las medias (dentro de las que se utilizaron en el estudio) y sin importar el tamaño de muestra considerado en la simulación, los valores de los parámetros δ y η que permitieron asignar menor cantidad de sujetos al tratamiento inferior, fueron $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$. Lo anterior se debe a que presentaron los valores más bajos de las estadísticas descriptivas consideradas. Se resalta que para estos valores, todas las estadísticas descriptivas estaban por debajo del 50 % del tamaño de muestra considerado en cada caso, sin importar la diferencia de medias, y no solo eso, sino que a medida que se aumentaba el tamaño de muestra, el porcentaje de sujetos asignados al tratamiento inferior era cada vez menor. Llegando a estar, estas medidas estadísticas por debajo del 22 % del tamaño de muestra considerado, cuando se tomó $n = 300$ y la diferencia entre las respuestas medias igual a 0,7.

Lo anterior deja ver que el modelo MRRU con $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, cumple con la condición 1 de (Muliere y Secchi, 2006), para evaluar un diseño de respuesta adaptada, y no sólo eso, sino que cumple tal condición muy por debajo del 50 % del tamaño de muestra considerado (total de individuos en el estudio) cuando este aumenta, esto, considerando la condición 1 de Muliere, desde el punto de vista del número de sujetos asignados al tratamiento inferior.

Por otro lado, se encontró que bajo una misma diferencia entre las respuestas medias de los pacientes (las medias aquí consideradas) y para un mismo tamaño de muestra, para cada escogencia de δ y η (usadas en este trabajo), la potencia empírica de la prueba fue muy similar, prácticamente no hubo diferencia entre éstas. El modelo MRRU, presentó una potencia empírica mayor que 0,8, a partir del tamaño de muestra $n = 60$ y a partir de la diferencias de medias 0,5, acercándose a 1, cuando el tamaño de muestra y la diferencia entre las medias

aumenta, con lo que el modelo estaría cumpliendo con la segunda condición de Muliere y Secchi (2006), para evaluar un diseño de respuesta adaptada. Para la diferencia entre medias igual a 0,1, sin importar los valores de δ y η que se tomaran, dentro de los considerados en el estudio y sin importar el tamaño de muestra, la potencia de la prueba estuvo por debajo de 0,35.

A partir de todo lo anterior, se puede decir que el modelo MRRU ofrece ventajas, en cuanto al número de sujetos asignados al tratamiento inferior, cuando $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, y en cuanto a la potencia de la prueba estadística realizada, brinda una potencia mayor 0,8 para a partir de $n = 60$ y una diferencia de medias de 0,5.

Como trabajo futuro se podría realizar este mismo estudio considerando como tratamiento superior aquel cuya respuesta media mayor es la asociada con los pacientes que fueron asignados al tratamiento representado con la bola de color blanco. También se puede incluir una comparación entre el modelo MRRU con $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ y el modelo RRU ya que algunas simulaciones adicionales que no se incluyeron en este trabajo sugieren que el modelo MRRU con $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$, asigna menor cantidad de pacientes al tratamiento inferior. Entre otros trabajos futuros se pueden incluir una aplicación via simulación del modelo MRRU con $\delta = 0,4$ y $\eta = 0,9$ con datos del COVID-19.

Bibliografía

- Aletti, G., Ghiglietti, A., y Paganoni, A. (2011). A modified randomly reinforced urn design. *MOX-Report No. 32*.
- Beggs, A. (2005). On the convergence of reinforcement learning. *Journal of Economic Theory*, 122(1):1 – 36.
- Blanco, L., Arunachalam, V., y Selvamuthu, D. (2012). *Introduction to Probability and Stochastic Processes with Applications*. John Wiley Sons, Inc.
- Gallo, P., Chuang-Stein, C., Dragalin, V., Gaydos, B., Krams, M., y Pinheiro, J. (2006). Adaptive designs in clinical drug development—an executive summary of the pharma working group. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16(3):275–283. PMID: 16724485.
- Garegnani, L., Arancibia, M., Madrid Aris, E., y Franco, J. (2020). Ensayos clínicos con análisis secuencial y su interrupción precoz ¿cómo interpretarlos? *Medwave*, 20:e7930.
- Ghiglietti, A. y Paganoni, A. (2014). Statistical properties of two-color randomly reinforced urn design targeting fixed allocations. *Electronic Journal of Statistics [electronic only]*, 8.
- Ghiglietti, A., Scarale, M., Miceli, R., Ieva, F., Mariani, L., Gavazzi, C., Paganoni, A., y Edefonti, V. (2018). Urn models for response-adaptive randomized designs: a simulation study based on a non-adaptive randomized trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 28(6):1203–1215.
- Jacod, J. y Protter, P. (2004). *Probability essentials. 2nd revised ed*, Springer.
- Johnson, N. L. y Kotz, S. (1977). Urn models and their application—an approach to modern discrete probability theory, new york: Wiley.
- Mahmoud, H. (2008). *Polya Urn Models*. Chapman Hall/CRC, 1 edition.
- May, C. y Flournoy, N. (2009). Asymptotics in response-adaptive designs generated by a two-color, randomly reinforced urn. *Ann. Statist.*, 37(2):1058–1078.
- Melfi, V., Page, C., y Geraldès, M. (2000). An adaptive randomized design with application to estimation. *Can. J. Statist.*, 29.

- Muliere, P., Paganoni, A., y Secchi, P. (2006). A randomly reinforced urn. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 136:1853–1874.
- Muliere, P. y Secchi, A. (2006). Randomly reinforced urns for clinical trials with continuous responses, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milan.
- Paganoni, A. y Secchi, P. (2007). A numerical study for comparing two response-adaptive designs for continuous treatment effects. *Statistical Methods and Applications*, 16:321–346.
- Park, H. M. (2010). Hypothesis testing and statistical power of a test. *The University Information Technology Services (UITS) Center for Statistical and Mathematical Computing, Indiana University*.
- Pontes, C., Ríos, J., y Torres, F. (2013). *Luces y sombras en la investigación clínica, Nuevos diseños en investigación clínica, Desafíos y oportunidades*. Triacastela.
- Resnick, S. (2001). *A Probability Path*. Birkhäuser.
- Rincón, L. (2012). Introducción a los procesos estocásticos. Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias UNAM, Circuito Exterior de CU04510 México DF.
- Rosenberger, W. (2002). Randomized urn models and sequential design. (with comments and rejoinder). *Sequential Analysis*, 21.
- Viada, C., López, M., Robaina, M., Luaces, P., Crombet, T., Abraham, A., Brito, B., Pérez, L., Troche, M., y Dávila, A. (2009). Diseños adaptativos para ensayos clínicos fase ii o iii en pacientes con cáncer en Cuba. *Investigación Operacional, ISSN 0257-4306, Vol. 30, N° 3, 2009, pags. 205-213*.
- Weiss, N. (2012). *Introductory Statistics*. 9th edition.
- Zelen, M. (1969). Play the winner rule and the controlled clinical trial. *Journal of the American Statistical Association*, 64(325):131–146.
- Zhang, D. (2009). Statistical principles of clinical trials. Lecture Notes (Modified from Dr. A. Tsiatis' Lecture Notes) Department of Statistics North Carolina State University.
- Zhang, L.-X., Hu, F., y Cheung, S. H. (2006). Asymptotic theorems of sequential estimation-adjusted urn models. *Ann. Appl. Probab.*, 16(1):340–369.

A. Anexo: Código utilizado en Rstudio

Para simular un modelo MRRU, por ejemplo, con parámetros $\delta = 0.4$, $\eta = 0.9$, diferencia de medias igual a 0,1 y una muestra de $M = 30$ se usó el siguiente código:

```
#####  
#N=5000 (Cinco Mil simulaciones)  
#delta=0.1 y eta=0.9  
#mu=1.1  
# Tamaño de muestra (M=30)  
##### Función de Utilidad.  
u=function(x){  
  if(x <= 0.1){u<-0.1}  
  else{if((0.1<x)&(x<10)){u<-x}  
    else{u<-10}  
  }  
  return(u)  
}  
#####  
nuev_suje<- function(R,W){  
  Z<-(R/(R+W))  
  U<-runif(1,0,1)  
  if (U <= Z) {T<- "R"}  
  else if (U>= Z){T<- "W"}  
  return(T)  
}  
ar=1  
bw=1  
T=nuev_suje(ar,bw)  
T  
  
###Valor de los parámetros delta y eta  
delt=0.4  
eta=0.9  
#####Se genera la
```



```

#respuesta.nuev_resp para MRRU
nuev_resp<-function(T){
  a=u(rnorm(1,mean=1.1,sd=1))# ESTA MEDIA SIMPRE DEBE SER MAYOR
  b=u(rnorm(1,mean=1,sd=1)) # ESTA MEDIA SIEMPRE DEBE SER MENOR
  ###--QUEDARÁ CONSTANTE IGUAL A 1
  if((T=="R")&((ar/(ar+bw))< eta)){
    ar<- ar + a
  }else if((T=="W")&((ar/(ar+bw))>delt)){
    bw<- bw+ b
  }else{
    ar<-ar
    bw<-bw
  }

  lista=list(CUID=data.frame(ar,bw),val=data.frame(a,b))
  return(lista)
}

ar<-d$ar
bw<-d$bw
ar
bw
#####

N<-5000 # número de simulaciones
M<-30 # tamaño de muestra de un ensayo
NW<-0 # #numero de individuos asignados al tratamiento inferior
##al final de la simulacion j.
CUI2<-matrix(NA,ncol=2,N)#
NW2<-matrix(NA,ncol=N,1)# Vector que contiene el numero de individuos
##asignados al tratamiento inferior en cada simulación.
CUI2<-as.data.frame(CUI2)
CUI2
listac=replicate(N,list(matrix(nrow=M,ncol=2)))
listac
compo=replicate(N,list(matrix(nrow=M,ncol=2)))
compo
mat=matrix(NA,nrow=M,ncol=2)
#####
##La respuesta de cada sujeto asignado un tratamneto

```

###Dentro de cada simulación es distinta.

```

for (j in 1:N)
{CUI<-c(1,1)
NW<-0
for(i in 1:M){
  ar<-(CUI[1]*((1)^i))
  bw<-(CUI[2]*((1)^i))
  T<-nuev_suje(ar,bw)#El tratamiento asignado al paciente i.
  T
  {if(T=="W") {NW<-NW+1}
  else{NW<-NW}}
  CUI<-nuev_resp(T)$CUID##### Esta es la nueva composicion de la Urna.
  CUI
  z<-(ar/(ar+bw))
  listac[[j]][i,]=as.matrix(nuev_resp(T)$val)
  compo[[j]][i,]=as.matrix(nuev_resp(T)$CUID)
}
CUI2[j,]<-CUI
NW2[j]<-NW
}

```

CUI2 # vector con números de bolas de cada color al final de cada simulación.

```

listac
compo
j=1
i=1
CUI2
NW2
pvalores=matrix(nrow=N)

for(i in 1:N)
{
  pvalores[i]=t.test(listac[[i]][,1],listac[[i]][,2], alternative =
  "greater", var.equal=TRUE)$p.value
}

```

```

pvalores### Valores p
plot(pvalores)# gráfico de los valores p

```

```

rechazo=matrix(nrow=N)
alfa=0.05
for( i in 1:N)
{
  if (pvalores[i] <= alfa) {
    rechazo[i] <- 1
  } else
    rechazo[i]<-0
}
rechazo# vector de 1s y 0s, con relación a los p valores.
table(rechazo)
sum(rechazo)
hist(pvalores)

#potencia empirica
pe<- mean(rechazo)
pe

Ind_tra_inf<-t(NW2)# número de individuos asignados al tratamiento inferior.
Ind_tra_inf
datosNW<-Ind_tra_inf/M# proporcion de pacientes asginados al tratamiento inferior.

datosNW
hist(Ind_tra_inf/M)
hist(Ind_tra_inf)
#el vector de 1s y 0s, para calcular la potencia empirica de la prueba.
#el vector(cuyo tamaño debe ser igual al número de simulaciones)
#de individuos asignados al tratamiento inferior.
#####
CUI2 # vector con números de bolas de cada color al final de cada simulación.
pvalores### Valores p
plot(pvalores)# gráfico de los valores p
hist(pvalores)
rechazo# vector de 1s y 0s, con relación a los p valores.
table(rechazo)
sum(rechazo)
#potencia empirica
pe<- mean(rechazo)
pe
Ind_tra_inf<-t(NW2)# número de individuos asignados al tratamiento inferior.

```

```
Ind_tra_inf
Ind_tra_inf/M# proporción de pacientes asignados al
#tratamiento inferior.
hist(Ind_tra_inf/M)
hist(Ind_tra_inf)
summary(Ind_tra_inf/M)
summary(Ind_tra_inf)
sd(Ind_tra_inf)
var(Ind_tra_inf)
valor1 = (mean(Ind_tra_inf)*100)/M
valor1
#####
pvalores=as.data.frame(pvalores)

CUI2=as.data.frame(CUI2)
library(writexl)

write_xlsx(CUI2,"CUI2.xlsx")

write_xlsx(pvalores,"pvalores.xlsx")

write_xlsx(as.data.frame(rechazo),"rechazo.xlsx")

table(rechazo)

mean(rechazo)

write_xlsx(as.data.frame(Ind_tra_inf),"Ind_tra_inf.xlsx")

hist(Ind_tra_inf)

boxplot(Ind_tra_inf)

summary(Ind_tra_inf)

sd(Ind_tra_inf)
```