

Particiones ortogonales para un análisis de efectos principales en pruebas clínicas cruzadas para dos tratamientos y dos períodos

J. A. Góngora-Aldaz*

y

G. H. Freeman**

* Universidad de Quintana Roo,
Unidad Académica de Cozumel,
Av. Andrés Quintana Roo con Calle 110 Sur s/n
(frente a la Colonia San Gervasio),
77600 Cozumel, Quintana Roo. México

calesusrap@hotmail.com

** The University of Warwick,
Department of Statistics
Coventry CV4 7AL, England, U.K.

geofffreeman@cix.co.uk

RECIBIDO: *abril de 2002*

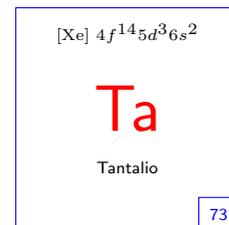
ACEPTADO: *julio de 2002*

Be thou fulcrum of thine own power.

THE DIVINE ILLIAD

RESUMEN

El diseño experimental cruzado para dos tratamientos y dos períodos más conocido y de mayor uso es atribuido a Grizzle. Más aún,



peso atómico: 180.9479
punto de fusión: 2980 ° C
punto de ebullición: 5505 ° C

también se le atribuye haber identificado algunos problemas con la estimación de parámetros en ese modelo —cuando se presenta un caso con efectos de acarreo diferentes— y propuso una prueba preliminar para sobrellevarlos. El debate que existe tanto para la prueba preliminar sugerida por Grizzle como para los problemas más conocidos con la estimación de los parámetros no ha reducido el uso ampliamente difundido de ese diseño experimental. El concepto matemático de particiones ortogonales de unidades experimentales en conjuntos de tratamientos se usa aquí como piedra angular para comparar efectos principales entre tratamientos. El experimento diseñado es independiente de cualesquier prueba preliminar y se presenta desde una perspectiva pedagógica. La prueba es posible ya que los efectos experimentales problemáticos son eliminados del análisis cuantitativo de los datos a través del diseño de un experimento secuencial bietápico. La comprensión del razonamiento en torno a la adición de tratamientos a unidades experimentales que fueron utilizadas en un primer experimento dará a los investigadores científicos más control sobre efectos problemáticos tales como los de acarreo, a través del diseño del experimento.

1. INTRODUCCIÓN

Rodríguez-Carvajal & Freeman [1999] han presentado desarrollos teóricos sobre diseños multivariados para pruebas clínicas cruzadas. En el caso multivariado el tamaño de muestra requerido llega a representar una desventaja para el diseño. Nosotros consideramos aquí el trabajo del autor que produjo la primera prueba y posteriormente identificó problemas relacionados con su modelo. Grizzle [1965] parece haber sido el primer autor que reportó aplicaciones de un diseño cruzado para dos tratamientos en dos períodos. Su modelo fue diseñado para pruebas clínicas con objeto de evaluar diferencias entre tratamientos a través del análisis de la varianza de la respuesta medida.

Desafortunadamente, las ventajas del diseño de Grizzle están condicionadas a una igualdad de efectos residuales de los tratamientos aplicados a los pacientes en la primera etapa del experimento.

El propósito del presente artículo es presentar, desde una perspectiva pedagógica, un modelo probabilístico diseñado para identificar diferencias significativas entre los efectos principales de los tratamientos; el modelo es independiente de pruebas preliminares. Para esto se usa aquí una técnica pedagógica constructivista para el desarrollo del modelo. Ciertamente, el beneficio educativo está en comprender el razonamiento en torno al experimento diseñado.

[Xe] 4f¹⁴5d⁴6s²

W

Tungsteno

74

peso atómico: 183.85
punto de fusión: 3680 °C
punto de ebullición: 6000 °C

En un sentido muy amplio este artículo se refiere tanto a fructificar la razón como a agudizar habilidades y talentos para el diseño de buenos experimentos científicos.

El concepto matemático de particiones de unidades experimentales en conjuntos para la adición de tratamientos en un experimento secuencial bietápico es discutido en considerable detalle en los párrafos siguientes.

2. DISEÑO DE EXPERIMENTOS CIENTÍFICOS Y MODELACIÓN ESTADÍSTICA

Las personas que se capacitan para laborar en investigación científica aplicada encontrarán que el desarrollo de talentos, habilidades, estrategias de razonamiento y comprensión con orientación fuerte para la solución de problemas les será muy útil en sus vidas. En tal virtud se debería producir material educativo de una manera tal que los lectores no confundan el proceso implícito en la solución de un problema con la solución misma.

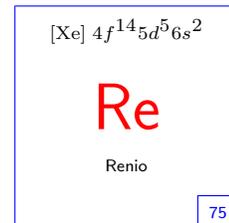
Este artículo no sólo presenta un modelo general para un análisis de efectos principales en una prueba clínica cruzada para dos tratamientos en dos períodos, sino también devela y destaca una estrategia experimental general dirigida a la solución de problemas a través del diseño.

El artículo es redactado a la luz del modelo educativo del aprendizaje de Bloom [1956]. Aquí estamos hablando acerca de la contribución de estrategias educativas a la inducción de los alumnos al desarrollo de sus talentos, habilidades y aptitudes innatos a un grado máximo.

2.1 El problema: antecedentes

El fenómeno abstracto (problema) bajo escrutinio fue identificado en un interés científico por la evaluación del desempeño de dos tratamientos; estos tienen el propósito de controlar una enfermedad en sujetos humanos al mejor costo. Esto último en términos tanto de recursos para experimentación como de tiempo. Una primera elección de modelo sería el diseño de un experimento comparativo entre dos grupos. Las variables que con mayor probabilidad producirían diferencias grandes en la respuesta a los tratamientos estarían bien identificadas como: las diferencias ‘reales’ entre los tratamientos, y las diferencias entre los sujetos. En otras palabras, la respuesta —a los tratamientos— medida sería una función de los efectos atribuibles a los sujetos y a los tratamientos más la variación natural. En lenguaje matemático, la respuesta observada podría estar representada por la función definida por

$$y_{ij}(\mu, s_i, t_j, \nu_{ij}); \quad i \in \{1, 2, \dots, N\}, \quad j \in \{T, P\}. \quad (1)$$



peso atómico: 186.207
punto de fusión: 3180 °C
punto de ebullición: 5650 °C

Además de materia física, los seres humanos son entes con sentimientos y pensamientos. La gente religiosa argumentaría que los humanos también poseen *espíritu*. Sin embargo, para propósito del presente argumento es suficiente decir que los seres humanos son más que química en acción. Por lo tanto, es razonable argumentar que las personas, ya sea sujetos a alguna condición medica o no, inducirían diferencias grandes en las mediciones de cualquier característica de interés medida en ellos. Por lo tanto, enfrentamos un problema adicional: un experimento comparativo entre dos grupos para los dos tratamientos con alta probabilidad no sería lo suficiente sensitivo para detectar diferencias ‘reales’ entre los tratamientos.

Con objeto de sobrellevar la situación descrita en el párrafo anterior, una estrategia que el investigador podría encontrar atractiva es la de comparar los dos tratamientos en la misma unidad experimental. Desde esta perspectiva se tendría la certeza de que se eliminaría cualesquier diferencias naturales entre sujetos. Lo que es más, los investigadores tendrían la oportunidad de agudizar su talento y habilidad para el diseño de experimentos científicos. En este caso el investigador deberá tomar en cuenta tres variables adicionales. Una variable para posibles efectos causados por el orden en el cual las unidades experimentales reciben sus tratamientos en el experimento secuencial. Los efectos de orden-de-secuencia se introducen al distinguir entre la aplicación ordenada y no-ordenada de los dos tratamientos a cada unidad experimental. Una segunda variable representaría los efectos residuales o de acarreo. La denominación *efectos-de-acarreo* se refiere a aquellos posibles residuos de los tratamientos usados en el primer período que serían acarreados/transportados hacia la segunda etapa del experimento. Una tercera variable, inducida por la naturaleza de un experimento secuencial, tomaría en cuenta posibles efectos causados por los períodos en el experimento bietápico.

El control de los efectos identificados en el párrafo anterior es posible para el (la) investigador(a) a través de un diseño experimental bien pensado y bien planeado. En la sección 3 se mostrará una buena estrategia para diseñar un experimento científico.

Vamos a resumir lo que hemos encontrado hasta ahora. Se ha puesto bajo escrutinio un problema de la vida real que es susceptible de experimentación. Las posibles fuentes de variabilidad en la respuesta medida que se ha identificado son los efectos de los tratamientos, los de los sujetos experimentales, los del orden de la secuencia de aplicación de los tratamientos, los de período, y los de acarreo. Es decir, hemos identificado aquellos efectos que son más propensos a generar una gran variabilidad en la respuesta, a los tratamientos, en un experimento comparativo secuencial bietápico para dos tratamientos. Procederemos a producir una herramienta cuantitativa que permita determinar si la diferencia, de haber alguna, entre los dos

[Xe] $4f^{14}5d^66s^2$

Os

Osmio

76

peso atómico: 190.2
punto de fusión: 3045 °C
punto de ebullición: 5025 °C

tratamientos es lo suficientemente grande con una cierta medida de confiabilidad. Para esto recurrimos tanto a los principios de experimentación que fueron enérgicamente recomendados por Fisher [1947], como a la teoría de modelación estadística presentada en la sección 3 siguiente.

3. PRINCIPIOS DE EXPERIMENTACIÓN Y TEORÍA DE MODELACIÓN ESTADÍSTICA

Hasta ahora hemos tratado el problema bajo investigación desde una perspectiva puramente intelectual. Vamos a seleccionar lo mejor tanto de las teorías de modelación estadística como de los principios de diseño de experimentos con objeto de generar un modelo más concreto para el fenómeno abstracto motivo de nuestro estudio. Procederemos en el orden siguiente: Primero, se utilizará el intelecto y la herramienta matemática con objeto de transmutar el fenómeno abstracto bajo estudio en una ecuación más concreta que relacione las variables identificadas en la sección anterior con las leyes de la naturaleza. Los astronautas no requieren de estar en el espacio con objeto de entrenarse para un viaje al espacio. Casi siempre ellos obtienen lo mejor de la simulación con objeto de desarrollar su talento y habilidad, y posteriormente son enviados al espacio. De manera análoga, a pesar de que aún no se toman mediciones en nuestro diseño de prueba clínica cruzada bietápica para dos tratamientos, uno puede proceder a una segunda etapa que es obtener lo mejor de la simulación, a través de la representación matemática del fenómeno abstracto, con objeto de desarrollar una estrategia de experimentación. Esta última conducirá eventualmente a una herramienta cuantitativa que resolvería el problema real que está bajo escrutinio aquí. Finalmente, una tercera etapa en investigación científica aplicada es la de proporcionar una interpretación de los resultados en el contexto del experimento controlado.

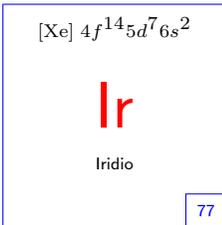
La atención del lector es dirigida al hecho de que el problema bajo escrutinio aquí es el de evaluar el desempeño de dos tratamientos en la búsqueda de control de una enfermedad particular en humanos.

La medición real sobre la característica de interés, digamos $y_{ijk}^{(m)}$, es representada por la función

$$y_{ijk}^{(m)}(\mu, s_{im}, t_j, \pi_k, \Omega_m, \kappa_{j'}, \nu_{ijk}^{(m)})$$

$$i \in \{1, 2, \dots, N\}, \quad j, j' \in \{T, P\}, \quad k = 1, 2, \quad m \in \{TT, TP, PP, PT\},$$
(2)

en donde la función dada en la ecuación (2) representa la respuesta medida sobre la unidad experimental cuyo número de identificación es i , la cual recibió el tratamiento j en el período k , bajo la secuencia de tratamientos



peso atómico: 192.22
 punto de fusión: 2447 °C
 punto de ebullición: 4550 °C

etiquetada como m . Más aún, admitamos que la representación matemática simple y concreta de la misma medición es dada por la ecuación

$$\mu + s_{im} + t_j + \pi_k + \Omega_m + \kappa_{j'}. \quad (3)$$

La medición real diferirá de su representación matemática en una cantidad ν_{ijk} . Esta cantidad, en el contexto del experimento controlado que se discute aquí, se interpreta como la variación ‘real’ que se esperaría de causas naturales o de la naturaleza misma.

Vamos a proceder a la segunda etapa para la generación de una estrategia experimental que se destaca aquí, la cual consiste de hacer uso de la simulación con propósito de producir una herramienta cuantitativa que resuelva el problema que se discute en este artículo.

La simulación en un proceso de enseñanza-aprendizaje podría describirse como una estrategia pedagógica que tiene el propósito de inducir a los participantes en el proceso hacia el desarrollo de talentos y habilidades específicos. En la simulación uno no toma parte físicamente de una carrera de autos (*grand prix*) sino que desarrolla habilidades para conducir un auto en un ambiente competitivo bajo un programa de ordenador. De manera análoga, la simulación en la etapa de diseño de un experimento científico conducirá a los investigadores a desarrollar su comprensión hacia la generación de herramientas cuantitativas. Hay dos bases fuertes para una buena simulación en el contexto de este artículo. La primera es la representación matemática concreta del fenómeno abstracto, y la segunda es el control sobre variables problemáticas o no estimables.

Hasta ahora tenemos una función que representa la medición real observada. Lo que es más, tenemos una ecuación que establece relaciones cuantitativas entre las variables que fueron identificadas como las más importantes para el fenómeno abstracto en el presente estudio. Su contribución conjunta al modelo es establecida por medio de la ecuación siguiente:

$$\begin{aligned} \nu_{ijk}^{(m)} &= y_{ijk}^{(m)} - (\mu + s_{im} + t_j + \pi_k + \Omega_m + \kappa_{j'}) \\ i &\in \{1, 2, \dots, N\}, \quad j, j' \in \{T, P\}, \quad k = 1, 2, \quad m \in \{TT, TP, PP, PT\}, \end{aligned} \quad (4)$$

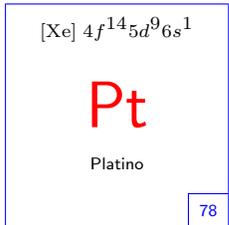
donde,

μ = media general;

s_{im} = efecto de la unidad experimental cuyo número de identificación es i , la cual recibió los tratamientos en el orden etiquetado como m ;

t_j = efecto directo atribuible al tratamiento j ;

π_k = efecto atribuible al k -ésimo periodo;



peso atómico: 195.08
 punto de fusión: 1769 °C
 punto de ebullición: 3824 °C

Ω_m efecto atribuible al orden en el cual se asignaron tratamientos a las unidades experimentales;
 $\kappa_{j'}$ efecto de acarreo atribuible al tratamiento j' ;
 $\nu_{ijk}^{(m)}$ variación natural en la respuesta medida $y_{ijk}^{(m)}$.

Vamos a proceder a proporcionar detalles adicionales acerca del problema que está bajo escrutinio aquí. Posteriormente simularemos un experimento controlado en los párrafos subsiguientes.

Usualmente, para alguna enfermedad, las personas primero identifican un conjunto de síntomas o problemas con su salud, su sentir o su estar normal. La gente no sabe cuál es la causa pero saben que hay algo fuera de lo normal que produce un sentimiento al que con frecuencia se hace referencia como ‘no estar bien’. De esto, la gente busca atención de médicos generales. Una vez que la enfermedad particular es identificada por el (la) médico, este(a) orienta al paciente a buscar tratamiento de un especialista en un centro de investigaciones médicas. Así, parece razonable considerar las llegadas de los pacientes al centro de investigaciones médicas como una muestra aleatoria de la población objetivo, que es la colección de pacientes que han sido diagnosticados como portadores de la enfermedad.

Admitamos que nuestro objetivo es evaluar el desempeño de dos tratamientos respecto del control de una enfermedad particular sobre unidades experimentales. Para propósitos de este argumento, denotemos al tratamiento placebo como (P) y a un tratamiento formulado como (F). Para alcanzar el objetivo se diseña una prueba clínica cruzada bietápica, doble-ciego, para dos tratamientos sobre $N = 4r$ unidades experimentales, donde r es igual al número de réplicas por tratamiento en el segundo período de la prueba. Lo que es más, admitamos que tenemos una muestra aleatoria de la población objetivo y que es representado por el conjunto muestra el cual es dado por muestra = $\{w_1, w_2, \dots, w_N\}$.

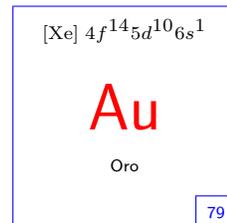
Procederemos a aplicar los principios de aleatorización, bloqueo y replicación con objeto de generar una herramienta cuantitativa. Esta tiene como propósito evaluar el desempeño de los tratamientos.

Antes de todo vamos a introducir algunos conceptos elementales.

Definición. Sea Λ un conjunto no vacío. Una partición de Λ es una colección \mathcal{P} de subconjuntos de Λ que satisfacen las dos propiedades siguientes:

- 1) $\bigcup_{V \in \mathcal{P}} V = \Lambda$;
- 2) para cualesquier $U, V \in \mathcal{P}$, $U \cap V = \emptyset$.

Definición. Sea Λ un conjunto de objetos. La cardinalidad de Λ es el número de los elementos contenidos en el conjunto Λ .



peso atómico: 196.96654
punto de fusión: 1064 °C
punto de ebullición: 2808 °C

Recordamos al lector que este artículo está orientado primariamente a la pedagogía del diseño de experimentos. Sin embargo, la solución al problema, que es de igual importancia, también será presentada aquí.

3.1 Estrategia de diseño para el período número 1

En el contexto de modelación estadística, existen P_1 particiones distintas del conjunto muestra en dos subconjuntos. Por lo tanto, P_1 maneras distintas de asignar unidades experimentales a los dos tratamientos. Sin perder generalidad, sea $\mathcal{P} = \{V_1, V_2\}$ una partición de muestra en dos subconjuntos elegida al azar de entre todas las particiones distintas posibles, donde la cardinalidad de V_j es $2r$, $j = 1, 2$.

El procedimiento que se ha descrito garantiza que cualesquiera dos unidades experimentales, que no se encuentran en el mismo conjunto de la partición elegida al azar, tienen probabilidad uniforme de ser tratados en condiciones homogéneas. En el contexto del problema bajo discusión aquí tal evento tiene una probabilidad medible de $1/P_1$.

Con el propósito de tener un experimento objetivo, los tratamientos son asignados al azar a los conjuntos en la partición elegida. Sea $\Lambda = \{V_1(F), V_2(P)\}$ el arreglo resultante para el experimento en el primer período; $V_1(F)$ significa que todos los elementos en el conjunto V_1 reciben el tratamiento F ; análogamente para $V_2(P)$.

Es evidente que la aleatorización no sólo genera un experimento objetivo sino que además contribuye al desarrollo de una herramienta cuantitativa. En efecto, la probabilidad de tener el arreglo para el primer período es $1/2P_1$.

Posteriormente la respuesta del sujeto a los tratamientos se mide con precisión y se registra.

3.2 Estrategia de diseño para el período número 2

Es posible eliminar o controlar efectos problemáticos o no estimables de nuestro análisis cuantitativo a través del diseño del experimento. Para esto recurrimos al principio de bloqueo. No sólo se eliminan efectos atribuibles a los sujetos y al orden-de-la secuencia de tratamientos a través del bloqueo apropiado en el experimento, sino que además los efectos de acarreo son sujetos al control del investigador.

Los dos tratamientos usados en el primer período de la prueba se convierten en los bloques para el experimento en el segundo período.

[Xe] 4f¹⁴5d¹⁰6s²

Hg

Mercurio

80

peso atómico: 200.59
punto de fusión: -38.9 °C
punto de ebullición: 357 °C

TABLA 1. Bloques para la nueva prueba en el segundo período del experimento.

F	$w_{(1)}, w_{(2)}, \dots, w_{(2r)}$
P	$w_{(2r+1)}, w_{(2r+2)}, \dots, w_{(N)}$

donde las w_j 's del conjunto muestra han sido reetiquetadas como $w_{(j)}$ en la tabla 1. Esto con objeto de mostrar como se ha arreglado a las unidades experimentales dentro de cada uno de los dos bloques.

Ahora se considerará la adición de un conjunto de dos tratamientos nuevos, digamos $\{0, 1\}$. El símbolo 0 significa que la unidad experimental recibirá el mismo tratamiento que en el primer período, por otra parte el símbolo 1 significa que la unidad experimental cambia a recibir el otro tratamiento.

Existen P_2 particiones distintas para cada uno de los dos grupos de tratamientos. Para cada bloque, vamos a seleccionar aleatoriamente una partición en dos subconjuntos, posteriormente se asignará los tratamientos al azar a los subconjuntos que resulten dentro de cada bloque. El arreglo completo para el segundo experimento está dado por:

TABLA 2. Arreglo para la adición de dos tratamientos al mismo material.

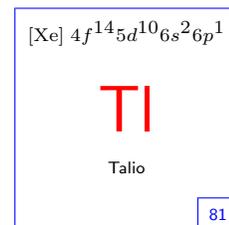
	0	1
F	$w_{(1)}, \dots, w_{(r)}$	$w_{(r+1)}, \dots, w_{(2r)}$
P	$w_{(2r+1)}, \dots, w_{(3r)}$	$w_{(3r+1)}, \dots, w_{(N)}$

Aquí las $w_{(j)}$'s en la tabla 1 han sido reetiquetadas como $w^{(j)}$'s en la tabla 2. Esto con objeto de mostrar como se han arreglado las unidades experimentales dentro de cada conjunto de tratamientos dentro de cada bloque.

El diseño aleatorizado por bloques para la segunda etapa del experimento tiene una probabilidad medible de $1/4P_2^2$. Tenga en mente la independencia de las aleatorizaciones entre bloques.

En resumen, la probabilidad del arreglo para el segundo período dado el primer período es $1/4P_2^2$.

Posteriormente se mide con precisión la respuesta de los sujetos a los tratamientos y se registra.



peso atómico: 204.3833
 punto de fusión: 303.5 °C
 punto de ebullición: 1457 °C

3.3 Teoría de modelación estadística

Con objeto de simular una prueba, que eventualmente evaluaría el desempeño de dos tratamientos en el control de una enfermedad, se introdujo en la sección 3 la ecuación dada por:

$$y_{ijk}^{(m)} = \mu + s_{im} + t_j + \pi_k + \Omega_m + \kappa_{j'} + \nu_{ijk}^{(m)}$$

$$i \in \{1, 2, \dots, N\}, \quad j, j' \in \{T, P\}, \quad k = 1, 2, \quad m \in \{TT, TP, PP, PT\},$$
(5)

La atención del lector se dirige al hecho de que a pesar de que nuestro interés aquí es el análisis cuantitativo después de completar la segunda etapa del experimento, el proceso de aleatorización se efectúa de manera independiente en cada etapa, como se muestra en las secciones 3.1 y 3.2 arriba. Esta estrategia se describe en considerable detalle en el trabajo de Góngora-Aldaz [1997], se utiliza en los trabajos sobre experimentación secuencial sobre cuadrados latinos y *duplex* de Góngora-Aldaz y Freeman [2000, Report 362 y 2000, Report 363], y sobre cuadrados de Youden de Freeman y Góngora-Aldaz [2000, Report 364]. Los autores consideran la situación en la cual las unidades experimentales satisfacen dos condiciones. La primera consiste en tener unidades experimentales que han sido usadas en un primer experimento, y la segunda condición consiste en tener el material experimental en buenas condiciones para un segundo experimento. En contraste, para el tipo de prueba clínica cruzada de 2×2 que se discute aquí ya se sabe por anticipado que el material experimental se utilizará en los dos períodos del experimento.

El esquema de aleatorización descrito en las secciones 3.1 y 3.2 garantiza independencia entre las respuestas a tratamiento observadas. Ciertamente, el método de aleatorización que se describe aquí aprovecha al máximo la independencia sobre el proceso inferencial. En consecuencia, la objetividad de la prueba se optimiza al introducir un mecanismo doble-ciego para la aplicación de los tratamientos. Claramente la labor de un experto en modelación estadística va más allá de un buen dominio del área matemática de combinatoria.

Con objeto de construir una prueba que permita medir el grado de creencia de que se obtendrá una diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa se debe de introducir el concepto de normalidad.

3.3.1 Supuestos fuertes

La atención del lector es dirigida a las componentes en las ecuaciones (4) y (5).

[Xe] 4f¹⁴5d¹⁰6s²6p²

Pb

Plomo

82

peso atómico: 207.2
punto de fusión: 327 °C
punto de ebullición: 1746 °C

Las s_{im} 's están idénticamente distribuidos normal con media 0 y varianza σ_s^2 . En símbolos, si $m \sim N(0, \sigma_s^2)$.

Las $\nu_{ijk}^{(m)}$'s están idénticamente distribuidos normal con media 0 y varianza σ_e^2 . En símbolos, $\nu_{ijk}^{(m)} \sim N(0, \sigma_e^2)$.

En consecuencia, el cálculo del valor esperado de las diferencias dentro de sujetos para las unidades experimentales en (el bloque F , bajo tratamiento 0) en la prueba en la segunda etapa es inmediato. Esta media es dada por la ecuación siguiente:

$$E\left(y_{iF_1}^{(FF)} - y_{iF_2}^{(FF)}\right) = \pi_1 - \pi_2 - \kappa_F$$

Lo que es más, se puede demostrar que las medias de las diferencias dentro de sujetos para los datos en cada una de las celdas de tratamiento dadas en la tabla 2 son las presentadas en la tabla 3 siguiente:

TABLA 3. Medias de las diferencias dentro de sujetos para los datos en cada una de las celdas de tratamiento dadas en la tabla 2.

	0	1
F	$(\pi_1 - \pi_2) - \kappa_F$	$(\tau_F - \tau_P) + (\pi_1 - \pi_2) - \kappa_F$
P	$(\pi_2 - \pi_1) + \kappa_F$	$(\tau_F - \tau_P) + (\pi_2 - \pi_1) + \kappa_F$

Es entonces claro, de la información presentada en la tabla 3, que una hipótesis para someter a prueba la igualdad de medias en el segundo experimento es bien definida por

$$H_0: \mu_0 = \mu_1,$$

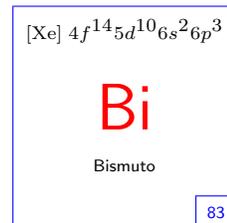
$$H_1: \mu_0 \neq \mu_1.$$

Es inmediato ver, de la tabla 3, que esta hipótesis es equivalente a someter a prueba los efectos principales en el modelo definido por las ecuaciones (4) y (5). Esto es,

$$H_0: \tau_F = \tau_P,$$

$$H_1: \tau_F \neq \tau_P.$$

Claramente, los efectos problemáticos y/o no estimables han sido eliminados del análisis cuantitativo a través del diseño del experimento!



peso atómico: 208.98037
punto de fusión: 271.4 °C
punto de ebullición: 1564 °C

Por todo lo considerado anteriormente, la estrategia de diseño presentada aquí permite un análisis de efectos principales en una prueba clínica cruzada bietápica para dos tratamientos. Esto se logra a través de un diseño aleatorizado equireplicado por bloques. Ciertamente, antes de utilizar un modelo complejo, o algún *software* sofisticado, la habilidad intelectual del ser humano para diseñar buenos experimentos científicos es irremplazable. Por una aplicación de los conceptos discutidos en el presente reporte de investigación el lector es referido a Góngora-Aldaz & Freeman [2002, Apéndice I].

4. CONCLUSIONES

El razonamiento en torno a la adición de tratamientos a material experimental que ha completado un primer experimento es aplicado en el contexto del diseño presentado en este artículo, que es el de una prueba clínica cruzada bietápica para dos tratamientos. Aquí se hace uso del concepto matemático de particiones de las unidades experimentales en subconjuntos para tratamiento. Se muestra que la habilidad del investigador para diseñar un experimento en investigación aplicada conduce a un análisis de efectos principales en pruebas clínicas cruzadas bietápicas para dos tratamientos que es válido y eficiente. La prueba obtenida es independiente de cualesquier prueba preliminar sobre igualdad de efectos de acarreo. La metodología para el diseño preciso de un buen experimento es enfatizada en considerable detalle pedagógico.

5. RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue patrocinado por el primer autor.

REFERENCIAS

- [1] Bloom, B. S. (Ed.), *Taxonomy of Educational Objectives. Handbook I: Cognitive Domain*, Longman Press, Nueva York, 1956.
- [2] Fisher, R. A., *The Design of Experiments*, 4a Ed., Oliver & Boyd, U.K., 1947.
- [3] Freeman, G. H. y J. A. Góngora-Aldaz, *Investigations on Partitions of the $s \times (s+1)$ Youden Squares*, Department of Statistics, The University of Warwick, U.K., 2000, report 364.
- [4] Góngora-Aldaz, J. A., *Writings on the Addition of Further Treatments to Latin Square Designs*, 2a Ed., Department of Statistics, The Uni-

[Xe] $4f^{14}5d^{10}6s^26p^4$

Po

Polonio

84

peso atómico: (208.9824)
punto de fusión: 254 °C
punto de ebullición: 962 °C

- versity of Warwick, U.K., 1997, Report 318.
- [5] Góngora-Aldaz, J. A. y G. H. Freeman, *Orthogonal Partitions of $p \times p$ Latin Squares in the Design of Experiments for Two Successive Trials in Long-Lived Experimental Material*, Department of Statistics, The University of Warwick, U.K., 2000, Report 362.
- [6] Góngora-Aldaz, J. A. y G. H. Freeman, *Pairwise Duplex Designs for the Changing of Treatments in Two Successive Experiments*, Department of Statistics, The University of Warwick, U.K., 2000, Report 363.
- [7] Góngora-Aldaz, J. A. y G. H. Freeman, *Orthogonal Partitions for a Main-Effect Analysis in a Two Treatment, Two Period Cross-Over Design*, Department of Statistics, The University of Warwick, U.K., 2002, Report 397.
- [8] Grizzle, J. E., “The Two Period Change-Over Design and its Use in Clinical Trials”, *Biometrics* **21**, 1965, pp. 467–480.
- [9] Rodríguez-Carvajal, L. A. y G. H. Freeman, “Multivariate *AB BA* Crossover Trial”, *Journal of Applied Statistics* **26** (3), 1999, pp. 393–403.

ABSTRACT

The most known and widely used two by two cross-over design is attributed to Grizzle. He also identified some estimability problems in that model, when unequal carry-over effects are present, and proposed a preliminary test in order to circumvent them. The existing debate about both the pre-test suggested by Grizzle and the most known estimability problems in the model has not diminished the wide-spread popular use of that design. The concept of orthogonal partitions of experimental units into treatment sets is used as corner-stone for a comparison amongst treatment' main effects. The designed experiment is independent of any pre-test and presented here from a pedagogical viewpoint. The test is possible because nuisance effects are eliminated from the quantitative data analysis by the design of a suitable two stage sequential experiment. The understanding of the rational underlying the addition of treatments to experimental units that outlasts an experiment will give research workers more control upon nuisance effects such as carry-over ones, by means of the design of the experiment.

$$[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^26p^5$$

At

Astatinio

85

peso atómico: (209.98037)
 punto de fusión: 300 °C
 punto de ebullición: 350 °C