

# Hablemos de...

## Estadística para pediatras (IV). Estudios secuenciales

ROSARIO MADERO, ELIA PÉREZ Y BELÉN SAN JOSÉ

Sección de Bioestadística. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

rmadero.hulp@salud.madrid.org; epefer@gmail.com; bjose.hulp@salud.madrid.org

Habitualmente, al diseñar un estudio experimental, se determina el tamaño necesario de la muestra para que los resultados del estudio sean precisos, fiables y estén dotados de la potencia estadística adecuada. Los individuos del estudio se van seleccionando y al final, cuando están disponibles los datos de todos los casos, se realiza el análisis. Estos estudios se denominan de tamaño fijo.

Hay otra manera de hacer inferencias estadísticas sin fijar el tamaño de la muestra antes de comenzar el estudio. Los análisis se hacen de forma repetida a medida que los casos se incorporan al estudio y se obtienen los resultados de cada individuo o grupo de individuos. El propio desarrollo del estudio indica cuándo hay un número suficiente de observaciones que garantizan que la decisión que se va a tomar es adecuada para el riesgo que los investigadores hayan prefijado. El tamaño es impredecible antes de comenzar el desarrollo del estudio.

Estos estudios se denominan *secuenciales* o *secuenciales de grupo*, según si los análisis se repiten cada vez que se incorpora al estudio un caso o cuando lo hace un grupo.

En los estudios médicos, el período de selección de los pacientes que van a participar en el estudio puede durar meses o años, de manera que los resultados de los primeros pacientes incorporados al estudio se pueden obtener mientras se siguen incluyendo nuevos pacientes. En estos casos, se puede tomar una decisión sobre el desarrollo del estudio con la incorporación de la información producida por los primeros casos<sup>1</sup>.

En general, los estudios secuenciales y los métodos aplicados en su análisis no se desarrollan en la mayoría de los libros de estadística básica. En este artículo se hace una incursión en los estudios secuenciales para conocer en qué consiste el análisis estadístico en este tipo de estudio, su historia, su ámbito de aplicación y su utilidad en los estudios médicos, en concreto en los ensayos clínicos.

### ¿Qué es el análisis secuencial?

El análisis secuencial es un conjunto de métodos que permiten contrastar la misma hipótesis en diferentes momentos durante el desarrollo de un estudio. Los métodos de análisis secuencial son una herramienta muy útil en el seguimiento de los datos de eficacia y seguridad en algunos ensayos clínicos<sup>2</sup>.

El enfoque secuencial ha sido una manera natural de proceder durante la historia de la experimentación; sin embargo, la aplicación formal de los métodos secuenciales data de la década de los veinte en el área del control estadístico de la calidad de los productos manufacturados. Se introdujeron los gráficos de control y los planes de muestreo para la aceptación o el rechazo de lotes de productos o componentes, que se clasificaban como defectuosos o no defectuosos.

La teoría moderna del análisis secuencial tiene su origen en un trabajo de Wald (1947). En la década de los años cincuenta,

#### Puntos clave

● El análisis secuencial es un conjunto de métodos que permiten contrastar la misma hipótesis en diferentes momentos durante el desarrollo del estudio.

● El diseño secuencial permite obtener conclusiones que pueden llevar a una finalización temprana del estudio, y los motivos principales para aplicar un diseño secuencial son de carácter ético, económico y administrativo.

● La regla de finalización del estudio secuencial define qué condiciones deben darse para tomar la decisión de finalizar el estudio y se describe como una función de los resultados obtenidos en los análisis intermedios.

● En un estudio secuencial abierto, las zonas correspondientes a cada decisión expresada en la regla de finalización están delimitadas por una constante, a diferencia de un estudio secuencial cerrado, donde las cotas dependen del número de observaciones que se van acumulando.

● Los análisis intermedios se pueden realizar cada vez que se añade al estudio un nuevo caso o un grupo de casos; este último se conoce como “diseño secuencial de grupo”.

Armitage fue el primero en desarrollar y aplicar métodos secuenciales a los ensayos clínicos controlados. Estos primeros métodos requerían la evaluación de resultados cada vez que se incorporaban en el estudio los datos de un nuevo individuo. Es decir, eran completamente secuenciales. No tuvieron una amplia difusión, quizá porque la valoración de los resultados con tanta frecuencia es poco práctica.

El principal empuje a los métodos secuenciales se sitúa en la década de los años setenta, con la aparición de los trabajos de Pocock y, posteriormente, de O'Brian y Fleming. En ellos, se dan unas pautas claras para la implementación de diseños experimentales secuenciales a partir de las necesidades de controlar el error de tipo I del estudio y su potencia. Estos diseños secuenciales permiten que los datos se acumulen a intervalos más o menos regulares, con lo cual entre un análisis y otro se incorporan al estudio las observaciones de un grupo de pacientes. Estos métodos secuenciales se conocen con el nombre de métodos secuenciales de grupo.

Al utilizar métodos secuenciales para contrastar una hipótesis, cada vez que se ha observado el resultado en un individuo o grupo de individuos, se debe tomar una de las decisiones siguientes:

- Aceptar la hipótesis.
- Rechazar la hipótesis
- Tomar una observación adicional.

Los valores numéricos observados en las variables de interés para el estudio influyen en la decisión que hay que tomar. Algunas observaciones pueden conducir a tomar la decisión de terminar prematuramente el estudio, mientras que otras pueden hacer que una investigación se prolongue más en el tiempo.

La característica fundamental de un estudio secuencial es la llamada *regla de finalización*, que define qué condiciones deben darse para tomar la decisión de finalizar con la selección de individuos para el estudio. Ésta se describe como una función de los resultados observados previamente.

## Características de los estudios secuenciales

En los estudios médicos el interés mostrado por los métodos secuenciales se debe a 3 razones: éticas, económicas o administrativas<sup>3</sup>.

Por consideraciones éticas, no se debería continuar con un estudio en el que se comparen 2 tratamientos si ya se observa que uno es claramente inferior a su rival. Para comprobar si se da esta situación en cualquier trabajo de investigación, se procede secuencialmente. Por esta razón, se usan métodos secuenciales en los estudios de búsqueda de dosis o en el seguimiento de los ensayos clínicos para datos de eficacia o de seguridad.

Las razones económicas mueven a la industria farmacéutica a clasificar los productos según la actividad que producen. Si se procede de una manera secuencial, muchos productos en desarrollo se rechazan prematuramente y son pocos los medicamentos que, al mostrar resultados prometedores, se someten a un número mayor de investigaciones y estudios.

Los métodos secuenciales requieren de promedio un número menor de casos (algunas veces la mitad) que los estudios con tamaño muestral prefijado. Éste ha sido el objetivo clásico de los estudios secuenciales: minimizar el número de individuos a incluir en un estudio, sin incrementar los correspondientes riesgos  $\alpha$  y  $\beta$ .

## ¿Cuándo se deben utilizar métodos secuenciales?

Hay una condición necesaria para que se pueda plantear un enfoque secuencial en el momento de diseñar un estudio: se debe disponer de los resultados de un paciente en un período breve, con el fin de poder contribuir a una toma de decisiones prematura. Por ejemplo, tiene sentido utilizar procedimientos secuenciales en el caso de un ensayo clínico con analgésicos, donde los resultados producidos por un tratamiento en los pacientes pueden observarse en unos pocos días, o incluso horas. Por el contrario, en un estudio relacionado con el efecto de un tratamiento a largo plazo, no tiene mucho sentido un planteamiento secuencial. Otro ejemplo de aplicación de estos métodos son los ensayos de control de calidad, para aceptar o rechazar lotes de productos sanitarios.

## Plan secuencial clásico

Los métodos clásicos de análisis secuencial se fundamentan en un cociente de probabilidades calculado repetidamente. El proceso a seguir es el siguiente<sup>4</sup>.

Se requiere contrastar 2 hipótesis sobre el verdadero valor del parámetro desconocido  $\theta$ , que caracteriza una distribución. Se contrastan 2 hipótesis: la nula  $H_0$  ( $\theta = \theta_0$ ) frente a la hipótesis alternativa  $H_1$  ( $\theta = \theta_1$ ). Se van seleccionando casos y con cada nueva observación se calculan las probabilidades:

$P_{0m}$  = probabilidad de que puedan obtenerse “m” observaciones como éstas, si la hipótesis  $H_0$  es cierta.

$P_{1m}$  = probabilidad de que puedan obtenerse “m” observaciones como éstas, si la hipótesis  $H_1$  es cierta.

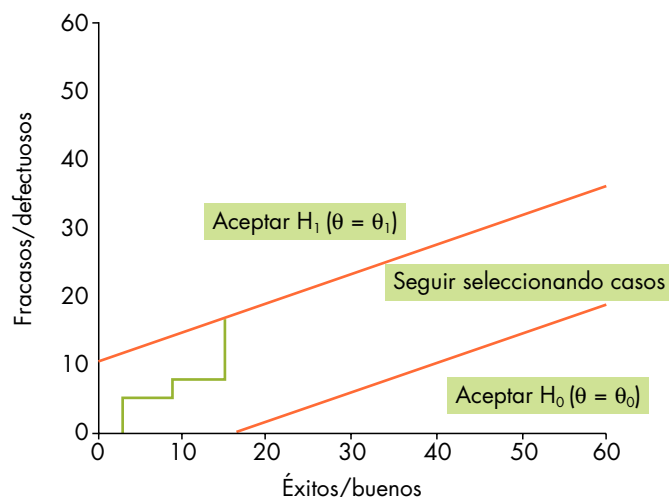
La decisión de rechazar o no  $H_0$  se fundamenta en los valores que vayan tomando esas probabilidades.

Si  $P_{0m}$  es mucho mayor que  $P_{1m}$ , se debería aceptar  $H_0$ . Si  $P_{0m}$  es mucho menor que  $P_{1m}$ , se debería aceptar  $H_1$ . Si, por el contrario, no hay mucha diferencia entre  $P_{0m}$  y  $P_{1m}$ , entonces se debe tomar una nueva observación.

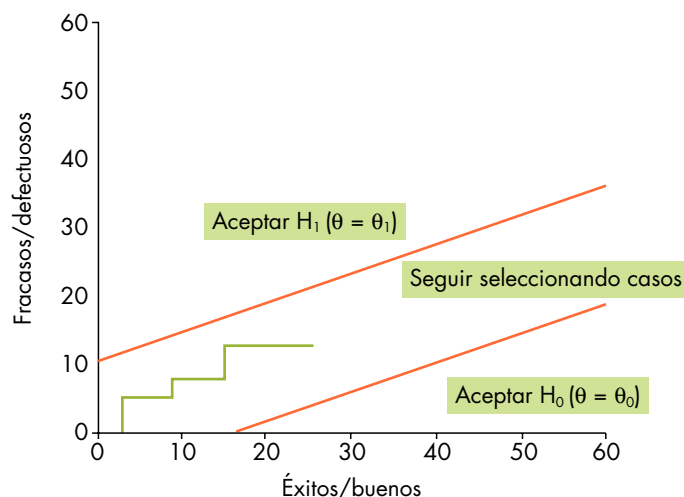
Para comparar las 2 probabilidades, se usa el cociente  $P_{0m} / P_{1m}$  y las cantidades que se consideran “mucho mayor” o “mucho menor” son constantes fijadas por el investigador.

Como en todas las pruebas estadísticas, fijados unos riesgos de tipo I y II, representados por  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente, la regla de finalización se expresaría del modo siguiente:

1. Si  $P_{1m} / P_{0m} \leq \beta / (1 - \alpha) \rightarrow$  se acepta  $H_0$ .
2. Si  $P_{1m} / P_{0m} \geq (1 - \beta) / \alpha \rightarrow$  se acepta  $H_1$ .
3. Si  $\beta / (1 - \alpha) \leq P_{1m} / P_{0m} \leq (1 - \beta) / \alpha \rightarrow$  se toma otra observación.



**Figura 1.** Representación gráfica de un plan secuencial clásico "abierto", en el que los datos observados conducen a la aceptación de la hipótesis  $H_1$ .



**Figura 2.** Representación gráfica de un plan secuencial clásico "abierto", en el que los datos observados hasta este momento conducen a seguir seleccionando individuos para el estudio.

Este proceso continúa hasta que se cumpla una de las condiciones 1 o 2. Las cotas que condicionan cada decisión son fijas y no dependen del número de observaciones acumuladas.

Este tipo de prueba secuencial se conoce con el nombre de *plan secuencial abierto*, y en las figuras 1 y 2 se muestra un ejemplo de su representación gráfica. Según los valores fijados para  $\alpha$  y  $\beta$ , se obtienen 2 rectas paralelas que definen las zonas correspondientes a cada decisión. El camino marcado por las observaciones del estudio puede conducir hacia una u otra. En la figura 1 las observaciones acumuladas en el estudio conducen a aceptar  $H_1$ , mientras que el camino marcado por las observaciones en la figura 2 requiere seguir seleccionando observaciones.

En general, un plan secuencial abierto conduce a tamaños muestrales más pequeños que los necesarios en los estudios clásicos de tamaño prefijado. Sin embargo, dado que el tamaño muestral no está acotado, se podría llegar a situaciones en las que el número de observaciones necesarias sea excesivamente grande, como sería el caso en el que el desconocido valor de  $\theta$  no es igual ni a  $\theta_0$  ni a  $\theta_1$ .

Frente a los planes secuenciales abiertos, surgen los planes secuenciales cerrados, en los que las cotas no son constantes, sino que se obliga a que dependan de la cantidad de observaciones  $m$  que se van acumulando, con la condición de que ambas coincidan para algún valor. Estos planes se conocen como *planes secuenciales cerrados*.

## Métodos secuenciales de grupo<sup>5</sup>

La característica fundamental que diferencia un método o plan secuencial de grupo de un plan completamente secuencial es que en lugar de analizar los datos después de cada ob-

servación, se analizan tras acumular los datos a intervalos más o menos regulares respecto al número de casos acumulados. El desarrollo de los planes secuenciales de grupo ha llevado a una utilización más amplia de los métodos secuenciales. Su impacto ha sido evidente en muchos ensayos clínicos con medicamentos en los que hay un comité que controla el desarrollo del estudio, y que realiza una valoración de aspectos que afectan a éste (eficacia o seguridad) en intervalos regulares.

La manera de proceder es la misma que con los métodos secuenciales clásicos. Hay una creciente variedad de planes secuenciales de grupo, según sea el tipo de datos que se deban analizar (binarios o de supervivencia) y con diferentes criterios para definir la regla de parada. Las cotas que condicionan la decisión sobre continuar seleccionando grupos de casos o finalizar el estudio van cambiando con el número de casos acumulados y se eligen para proteger el valor especificado de riesgo  $\alpha$  y el tamaño de las agrupaciones de los casos se determina para obtener la potencia deseada  $(1 - \beta)$ .

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. ● Whitehead J. The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1992.
2. Susan Todd. A 25-year review of sequential methodology in clinical studies. Stat Med. 2007;26:237-52. Review.
3. ●● Armitage P, Berry G. Estadística para la Investigación Médica. Barcelona: Ed. Doyma; 1992.
4. ●● Dixon JW, Massey FJ Jr. Introduction to Statistical Analysis. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1983.
5. ● Jennison C, Turnbull BW. Group Sequential Tests with Applications to Clinical Trials. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2000.