COLEGIO DE POSTGRADUADOS

INSTITUCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN CIENCIAS AGRÍCOLAS

CAMPUS MONTECILLO

POSTGRADO DE SOCIOECONOMÍA, ESTADÍSTICA E INFORMATICA

ESTADISTICA

UNA EXPRESIÓN EXPLICITA PARA LA POTENCIA MEDIA DE PRUEBAS DE NO INFERIORIDAD PARA LA COMPARACIÓN DE PROPORCIONES

EMMANUEL ANGUIANO MONDRAGÓN

T E S I S
PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

MONTECILLO, TEXCOCO, EDO. DE MEXICO

2013

La presente tesis titulada: ***Una expresión explícita para la potencia media de pruebas de no inferioridad para la comparación de proporciones,*** realizada por el alumno: **Emmanuel Anguiano Mondragón**, bajo la dirección del Consejo Particular indicado ha sido aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el grado de :

DOCTOR EN CIENCIAS

SOCIOECONOMÍA, ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA
ESTADÍSTICA

CONSEJO PARTICULAR

CONSEJERO: ______________________
Dr. David A. Sotres Ramos

ASESOR: ______________________
Dr. Gilberto Rendon Sánchez

ASESOR: ______________________
Dr. Félix Almendra Arao

ASESOR: ______________________
Dra. Martha E. Ramírez Guzmán

ASESOR: ______________________
Dr. Gustavo Ramírez Valverde

Una expresión explícita para la potencia media de pruebas de no inferioridad para la comparación de proporciones

Emmanuel Anguiano Mondragón, Dr.

Colegio de Postgraduados, 2013

Las pruebas de no-inferioridad para comparar proporciones son frecuentemente empleadas en los ensayos clínicos con el objeto de verificar si hay evidencia muestral de que un tratamiento nuevo no es significativamente inferior en eficacia al tratamiento estándar, donde el tratamiento nuevo presenta algunas ventajas sobre el tratamiento estándar como por ejemplo: tener menos efectos secundarios, ser más barato o ser más fácil de aplicar.

Un buen número de pruebas de no-inferioridad se han reportado en la literatura. Desafortunadamente, las comparaciones de las pruebas de no inferioridad reportadas hasta ahora son insatisfactorias pues se han realizado utilizando simulaciones o aproximaciones gruesas. Utilizando el concepto de "potencia media", Martín-Andrés y Silva-Mato [20] desarrollaron un método nuevo para comparar las potencias de pruebas exactas de superioridad para la diferencia de proporciones. En este trabajo, este método se ha extendido para la comparación de potencias de pruebas exactas de no-inferioridad. Para ilustrar la aplicación de este método, hemos comparado dos pruebas exactas de no-inferioridad comúnmente usadas en la práctica para comparar proporciones: la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) y la prueba de Farrington-Manning (FM). Se obtiene como conclusión que, basados en este método, la prueba RV tiene mayor potencia media que la prueba FM.

Palabras clave: pruebas de no-inferioridad, potencia, potencia media, tamaño de prueba.

An explicit expression for the mean power of non-inferiority tests for the comparison of proportions.

Emmanuel Anguiano Mondragón, Dr.

Colegio de Postgraduados, 2013

Noninferiority tests for comparing two proportions are frequently used in practical applications, for instance in the important field of clinical trials. The objective is to verify, based on sample data, that a new treatment with few side effects, or low cost, or easier to use, is not significantly inferior in efficacy to the standard treatment. There are several noninferiority tests for comparing two proportions reported in the literature. Unfortunately, the reported comparisons of powers of noninferiority tests are based on simulations or gross approximations. By using the concept of “mean power”, Martin-Andres and Silva-Mato [20] developed a new method to compare the powers of superiority tests for the difference of proportions. In the present work, this method is extended to the comparison of powers of noninferiority exact tests. To illustrate this new method we have compared two popular noninferiority exact tests for the difference of proportions: the Likelihood Ratio test (LR) and the Farrington-Manning test (FM). Based on the methodology developed in this work, we have obtained the conclusion that the LR test has greater mean power than the FM test.

Key words: non-inferiority tests, power, mean power, test size.

A mi esposa. Por su apoyo, comprensión, cariño y motivación.

A mi hijo. Una bendición más que me ha regalado la vida.

A mis padres. Por todo el apoyo y motivación que siempre me han brindado.

A mis hermanos. Por su apoyo y palabras de aliento.

A mis maestros, amigos y todas las personas del Colegio de Postgraduados que tengo la fortuna de conocer y que me motivaron para concluir este gran proyecto.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico que me ofreció.

Al Doctor David Antonio Sotres Ramos, por todo el apoyo que me brindó y por su paciencia.

Al Doctor Félix Almendra Arao por sus invaluables contribuciones, tiempo, dedicación, paciencia y apoyo, así como su valiosa dirección en la elaboración de este trabajo.

A los miembros de mi consejo particular: Doctora Martha E. Ramírez Guzmán, Doctor Gilberto Rendon Sánchez y Doctor Gustavo Ramírez Valverde, por su apoyo y tiempo dedicado para la culminación de este trabajo.

A Isabel y Carmen por su invaluable ayuda, esfuerzo y tiempo dedicado.

A mis profesores del Colpos, por compartir su conocimiento conmigo, y por todas las enseñanzas no académicas que recibí de su parte.

A todos los amigos que hice en el Colpos, por su amistad, apoyo y palabras de aliento en momentos difíciles.

Al Colegio de Postgraduados por la oportunidad de conquistar una meta más en mi vida.

Índice general

Capítulo 1

Introducción

1.1 Introducción

En investigaciones de diferente naturaleza: agropecuarias, médicas, clínicas, sociales, etc., las pruebas estadísticas de no-inferioridad para comparar proporciones son empleadas con frecuencia. Específicamente en el desarrollo de nuevos medicamentos en áreas terapéuticas donde ya existen tratamientos probadamente eficaces, los ensayos clínicos de no-inferioridad han resultado de gran utilidad. Es importante señalar que en esta situación la formulación de la hipótesis de superioridad no es aplicable, ver por ejemplo Blackwelder [7]. En un ensayo clínico de no-inferioridad se compara la eficacia de un tratamiento activo probadamente eficaz (tratamiento control) contra un tratamiento nuevo. El objetivo es probar que la eficacia del tratamiento nuevo no es inaceptablemente peor que el tratamiento control por un margen pequeño y predeterminado. Cuando el tratamiento nuevo usualmente tiene otros aspectos benéficos como la reducción en severidad de los efectos secundarios, facilidad de administración o menor costo. Por ejemplo en los ensayos clínicos oncológicos, es usual comparar un tratamiento nuevo con menores efectos secundarios contra un tratamiento estándar probadamente eficaz, y lo que se desea probar es que el tratamiento nuevo no es sustancialmente inferior en eficacia que el tratamiento estándar. Las guías internacionales para el diseño y realización de ensayos clínicos como la ICH-E9 [14] establecen consideraciones estadísticas importantes para este tipo de estudios de no-inferioridad.

Más allá del contexto clínico, en general, este tipo de pruebas de no inferioridad pueden emplearse cuando se desea evaluar la efectividad de dos tratamientos, entendiendo por tratamiento, de aquí en adelante, la aplicación de un proceso, un método o un medicamento, por ejemplo: un tratamiento para la rehabilitación de personas con ciertos traumas físicos; un método de capacitación para aumentar la productividad de los obreros de una planta manufacturera; la aplicación de un fármaco para tratar cierta enfermedad; el proceso para blanquear hojas de papel reciclado, etc.

En este contexto, se tienen dos muestras independientes de tamaños n_1 y n_2 a las cuáles se les aplica alguno de los dos tratamientos y se registra el número de éxitos, x_1 y x_2 respectivamente, obtenidos en cada muestra. Es decir, se tienen dos variables aleatorias binomiales e independientes, con parámetros (n_i, p_i), para $i = 1,2$, donde p_i es la probabilidad de éxito de cada tratamiento.

Cuando el tratamiento nuevo implica ahorros en tiempo o económicos, o es más fácil de aplicar que el tratamiento estándar, y el interés al comparar las dos proporciones es el de demostrar que la proporción de éxitos obtenidos con el nuevo tratamiento (proporción a comparar (p_2)) no es inaceptablemente menor que la proporción de éxitos obtenida con el tratamiento estándar (proporción de referencia (p_1)). Estas pruebas reciben el nombre de pruebas de no inferioridad.

El principal objetivo de este trabajo es desarrollar una extensión del método desarrollado por Martín-Andrés y Silva-Mato [20], con el objeto de obtener una expresión explícita para la potencia media de pruebas de no inferioridad para la diferencia de proporciones, es decir, para contrastar las hipótesis:

$$H_o : p_2 \leq p_1 - d_0 \text{ vs } H_a : p_2 > p_1 - d_0 \quad (1)$$

donde d_0 es el margen de no inferioridad, el cuál es una constante positiva y pequeña.

El tener una expresión explícita como la que se menciona arriba permite realizar una comparación, en términos de las potencias medias, de pruebas de no inferioridad exactas.

1.2 Revisión de literatura

Varios trabajos han examinado la utilidad de las pruebas de superioridad y de no inferioridad para comparar dos proporciones, por ejemplo Martín-Andrés y Silva-Mato [20]; Röhmel y Mansmann [23]; Chan [10]; Martín-Andrés y Herranz-Tejedor [17,18]; Skipka, Munk y Freitag [25]; Munk, Skipka y Stratmann [21]; Röhmel [22]; Li y Chuang-Stein [16]; Almendra-Arao [2,4]; Almendra-Arao y Sotres-Ramos [1]; Sotres-Ramos et. al. [27,28], entre otros.

Martín-Andrés y Silva-Mato [20] realizaron un análisis para nueve pruebas exactas para hipótesis de superioridad y de equivalencia con base en la diferencia de proporciones. En su análisis no incluyeron las pruebas de razón de verosimilitudes y de Farrington-Manning.

Dichos autores desarrollaron una expresión cerrada para el cálculo de la potencia para hipótesis de superioridad, sin embargo, mencionan que al utilizar pruebas exactas no es posible utilizar esa fórmula, ya que las pruebas exactas no son comparables con base en su tamaño, por lo que no es conveniente compararlas con base en su potencia. Debido a lo anterior, obtuvieron una expresión para calcular lo que denominaron potencia media, la cual se basa en la fórmula de la potencia, pero es calculada para ciertos intervalos de los tamaños de prueba. Su conclusión fue que la mejor prueba, tanto para superioridad como para equivalencia, es la prueba de Barnard.

El principal objetivo de la presente tesis es extender el trabajo para pruebas de superioridad desarrollado por Martín-Andrés y Silva-Mato [20], y así obtener una expresión explícita de la potencia media pero ahora para las pruebas de no inferioridad y, además, como consecuencia de ello, construir un método que permita realizar la comparación de pruebas exactas de no inferioridad.

Berger [6] comparó seis pruebas exactas para hipótesis de superioridad. No consideró las pruebas de razón de verosimilitudes ni la de Farrington-Manning. Realizó la comparación de las pruebas con base en el tamaño de cada una de ellas. El tamaño de cada prueba lo calculó obteniendo el máximo de la función potencia evaluada en todos los puntos muestrales que se encuentran en la región crítica, considerando que la probabilidad de éxito en cada una de las dos muestras (la muestra de referencia y la muestra a comparar) es la misma. Posteriormente, evalúa la potencia de cada prueba comparando el valor de la función potencia de cada una de ellas, primero considera el caso en el que la probabilidad de éxito en cada muestra es la misma. Después compara la función potencia cuando la probabilidad de éxito en la primera muestra es menor que la probabilidad de éxito de la segunda muestra, considerando tres tamaños muestrales: 20, 50 y 100. Esta última comparación la realiza para pruebas balanceadas y no balanceadas. Compara las regiones críticas de cada prueba para determinar cuál de ellas es la más potente, cuando no puede realizar directamente esa comparación, calcula la función potencia en una malla de 5050 puntos, para distintos valores de las proporciones de éxito en cada muestra. Considera la proporción de puntos en los que una prueba tiene una función potencia mayor que otra, como una aproximación a la diferencia de potencias existente entre las pruebas. Concluye que la prueba de Boschloo modificada es la prueba más potente de las seis pruebas que comparó. Sin embargo, menciona que la prueba de Boschloo y la prueba de Suissa Shuster modificada son alternativas a la prueba de Boschloo modificada.

Martín-Andrés et. al. [19], comparó 13 pruebas para hipótesis de superioridad y de equivalencia, para la diferencia de proporciones. Estos autores no incluyeron las pruebas de Farrington-Manning ni la de razón de verosimilitudes. La comparación la realizaron con base en la potencia media, desarrollada por Martín-Andrés y Silva-Mato [20]. Concluyeron que la mejor prueba, tanto en hipótesis de superioridad como de equivalencia, es una versión modificada de la prueba de Fisher, ya que esta versión ofrece ventajas en el tiempo de cómputo y las potencias medias calculadas para ésta son cercanas a las obtenidas por la prueba de Barnard.

Skipka, Munk y Freitag [25] compararon cuatro pruebas exactas de no inferioridad: la prueba de Barnard, la prueba π_{local} propuesta por Röhmel y Mansmann [24], la prueba de Farrington y Manning (esta prueba, en su versión exacta, es denominada frecuentemente prueba de Chan) y la prueba de razón de verosimilitudes. La comparación de las cuatro pruebas la realizaron con base en la potencia, el tamaño y el tiempo de cómputo. El tamaño de cada prueba lo calcularon obteniendo el máximo de la función potencia evaluada en los puntos en los que la proporción de éxitos en la muestra a comparar es igual a la suma de la proporción de éxitos en la muestra de referencia y el margen de no inferioridad, es decir, de la misma forma que Chan [9]. Concluyeron que las pruebas con mejor tamaño son la de Barnard y la de razón de verosimilitudes, mientras que esta última tiene mayor potencia.

Munk, Skipka y Stratmann [21] compararon cuatro pruebas exactas para hipótesis de no inferioridad, tanto para razón de proporciones como para razón de momios. Las pruebas que utilizaron en el caso de razón de proporciones son: la prueba π_{local}, la prueba de Farrington y Manning y la prueba de razón de verosimilitudes. Mientras que en el caso de razón de momios utilizaron la prueba π_{local}, la prueba de razón de verosimilitudes y una modificación de la prueba de Fisher. La comparación la realizaron basándose en la potencia de cada prueba, la cual calculan como el valor de la función potencia de cada una de éstas. Concluyen que, en general, la mejor prueba es la de razón de verosimilitudes, aunque las diferencias con respecto a las otras pruebas son pequeñas.

Li y Chuang-Stein [16] evaluaron intervalos de confianza para dos pruebas asintóticas para hipótesis de no inferioridad, basándose en la prueba de Blackwelder [7], empleando la corrección por continuidad de Hauck-Anderson. Estimaron el tamaño de cada prueba mediante simulación. Concluyeron que la mejor prueba es la que incluye la corrección por continuidad de Hauck-Anderson.

Almendra-Arao [2] evaluó la ejecución de los mismos métodos que evaluaron Li y Chuang-Stein, pero no estimó los errores tipo I mediante simulación sino que los calculó de manera exacta. Los resultados obtenidos son diferentes a los obtenidos por Li y Chuang-Stein.

Almendra-Arao y Sotres-Ramos [1] realizaron la comparación de las pruebas asintóticas de no inferioridad de Blackwelder, Farrington-Manning, Böhning-Viwatwongkasen y la razón de verosimilitudes, empleando cinco correcciones por continuidad, y diferentes variantes de estas pruebas con base en sus niveles de significancia y potencias. La potencia la calcularon en cada punto de una malla regular del espacio paramétrico. Concluyeron que las pruebas que tiene mejor tamaño y potencia son la de Farrington-Manning y una variante de ésta. Recomiendan que en la práctica se utilice la prueba de Farrington-Manning.

Kawasaki et al.[15] compararon seis pruebas asintóticas para hipótesis de no inferioridad. La comparación la realizaron basándose en el tamaño de prueba y la potencia. El cálculo del tamaño de prueba y de la potencia la realizaron mediante simulación. Concluyeron que la prueba de Farrington-Manning presenta tamaños reales cercanos a los nominales cuando la proporción poblacional es un valor extremo, pero observaron que la potencia de esta prueba es baja. Propusieron una prueba, la cual denominaron como Z_{CU} y concluyeron que de las pruebas que compararon, es la que tiene mejor comportamiento en cuanto al tamaño y potencia, con la ventaja de que no requiere cálculos complicados.

1.3 Objetivos

En la literatura existen gran cantidad de pruebas estadísticas para contrastar la hipótesis de no inferioridad para proporciones. Sin embargo no existen estudios que, de manera contundente, nos indiquen cuál de estas pruebas es la mejor para este tipo de hipótesis. Se han realizado algunas comparaciones de estas pruebas, empleando distintos métodos, tales como la comparación con base en el tamaño de la prueba o con base en la potencia de la prueba. Las comparaciones de potencia que se han realizado hasta el momento son insatisfactorias, debido a que estas comparaciones se han efectuado, con base en simulaciones o comparando la función potencia en solamente unos cuantos puntos del espacio alterno, lo cual ha motivado la realización del presente trabajo. En la presente investigación se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Obtener una expresión explícita de la potencia media, sobre todo el espacio alterno, para pruebas de no inferioridad exactas para la diferencia de proporciones.
- Con base en la expresión anterior obtener una expresión para la potencia media en un intervalo de niveles de significancia nominales.
- Ilustrar la aplicación del método desarrollado en el presente trabajo, ver el objetivo 1, comparando la potencia media de las pruebas exactas de Razón de Verosimilitudes (RV) con la de Farrington-Manning (FM), mediante un programa de cómputo escrito por el autor en FORTRAN 2003.

Capítulo 2

Región crítica y tamaño de una prueba exacta de no inferioridad

2.1 Modelo teórico

Como se mencionó en el capítulo anterior, el objetivo principal de este trabajo es obtener una expresión explícita de la potencia media para pruebas de no inferioridad. En esta sección se presentan algunos resultados conocidos y estándar que sirven como base para el desarrollo de esta investigación.

Suponemos que las observaciones provienen de dos muestras independientes con distribución de probabilidad Bernoulli, esto es $\{X_{11}, X_{12}, ..., X_{1n_1}\}$ es una muestra aleatoria con distribución de probabilidad Bernoulli con probabilidad de éxito p_1, la cual corresponde al tratamiento estándar o de referencia, además, las observaciones correspondientes al tratamiento a comparar o nuevo $\{X_{21}, X_{22}, ..., X_{2n_2}\}$ provienen de otra muestra aleatoria con distribución de probabilidad Bernoulli con probabilidad de éxito p_2.

De esta forma, $X_1 = \sum_{j=1}^{n_1} X_{1j}$ representa el número de éxitos obtenidos al aplicar el tratamiento estándar o de referencia, los parámetros de esta variable aleatoria binomial son (n_1, p_1), y $X_2 = \sum_{j=1}^{n_2} X_{2j}$ representa el número de éxitos obtenidos al aplicar el tratamiento nuevo, los parámetros de esta variable aleatoria binomial son (n_2, p_2).

El espacio muestral es $\chi = \{(x_1, x_2) \in \{0, \ldots, n_1\} \times \{0, \ldots, n_2\}\}$ y el espacio paramétrico puede representarse mediante $\Theta = \{(p_1, p_2) \in [0,1]^2\}$.

La función de verosimilitud conjunta es

$$L(p_1, p_2; x_1, x_2) = \binom{n_1}{x_1} p_1^{x_1} (1 - p_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2} (1 - p_2)^{n_2 - x_2}$$

Si consideramos que T es un estadístico de prueba para contrastar las hipótesis en (1), entonces la función potencia asociada a este estadístico es

$$\beta_T(p_1, p_2) = \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} L(p_1, p_2; x_1, x_2)$$

donde $R_T(\alpha)$ denota la región crítica correspondiente con un nivel de significancia nominal α fijado de antemano.

Además, denotemos mediante Θ_0 y Θ_1 a los espacios nulo y su complemento, respectivamente, es decir $\Theta_1 = \Theta - \Theta_0$. En la figura 1 se muestra el espacio paramétrico para la hipótesis de no inferioridad.

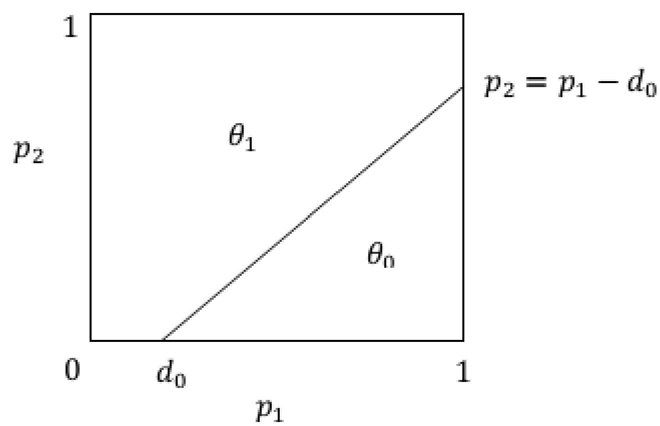

Figura 1. Espacio paramétrico para pruebas de no inferioridad

El tamaño de la prueba T es:

$$\sup_{(p_1,p_2)\in\Theta_0} \beta_T(p_1, p_2)$$

A continuación presentamos una definición que será de utilidad en el resto del trabajo:

Definición. Una prueba estadística para las hipótesis en (1) con región crítica R_T cumple la condición de convexidad de Barnard si satisface las dos propiedades siguientes:

1. $(x_1, x_2)\in R_T \Rightarrow (x_1 - 1, x_2)\in R_T \forall 1 \le x_1 \le n_1, 0 \le x_2 \le n_2$
2. $(x_1, x_2)\in R_T \Rightarrow (x_1, x_2 + 1)\in R_T \forall 0 \le x_1 \le n_2, 0 \le x_2 \le n_2 - 1$

Röhmel y Mansmann [24] demostraron que si una prueba exacta cumple con la condición de convexidad de Barnard, entonces, no es necesario calcular el supremo en todo el espacio nulo (Θ_0), sino que es suficiente con calcular el máximo en $\Theta_0^* = \{(p_1, p_2) \in \Theta : p_1 - p_2 = d_0\}$, por lo que el nivel de significancia real de una prueba T considerando las hipótesis en (1) se pueden calcular con base en:

$$\alpha^* = \max_{\substack{p_2 = p_1 - d_0 \\ p_1 \in \left[d_0, \frac{1+d_0}{2}\right]}} \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1 - x_1} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2 - x_2} I_{[(x_1, x_2) \in R_T(\alpha)]} \qquad (2)$$

Como se verá en el siguiente capítulo, el cálculo de la potencia depende del tamaño de la prueba, por lo que la definición anterior es muy importante para disminuir el tiempo de cómputo necesario para obtener la potencia de un estadístico de prueba.

2.2 Tamaño de una prueba exacta de no inferioridad

En esta sección se utiliza la prueba de Blackwelder corregida, en su versión exacta, con el objetivo de ilustrar el cálculo del nivel de significancia real para pruebas exactas de no inferioridad. La prueba de Blackwelder corregida para hipótesis de no inferioridad es:

$$T_1 = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - d_0}{\sqrt{\frac{\tilde{p}_1(1-\tilde{p}_1)}{n_1} + \frac{\tilde{p}_2(1-\tilde{p}_2)}{n_2}}}$$

donde $\hat{p}_i = \frac{X_i}{n_i}$, $\tilde{p}_i = \frac{X_i + 1}{n_i + 2}$. Se dice que está prueba es corregida debido al uso de $\tilde{p}_i$, en lugar de $\hat{p}_i$, en la estimación del error estándar.

La principal diferencia que existe entre una prueba exacta y su versión asintótica es la forma en que se obtiene su región crítica, ya que la región crítica de una prueba asintótica está determinada por la distribución de probabilidad asintótica del estadístico de prueba, pero en el caso de pruebas exactas, la región crítica es:

$$R_T(\alpha) = \{(x_1, x_2) \in \{0, \ldots, n_1\} \times \{0, \ldots, n_2\} : T_1(x_1, x_2) \le T_1(x_1^*, x_2^*)\}$$

donde el punto (x_1^*, x_2^*) se obtiene de la siguiente expresión:

$$T(x_1^*, x_2^*) = \max\left\{T(a,b) : \underset{(p_1, p_2) \in \Theta_0}{Sup} \left\{ \sum_{T(x_1, x_2) \le T(a,b)} L(p_1, p_2; x_1, x_2) \right\} \le \alpha \right\}$$

De esta forma, con base en la región crítica de la prueba se determina un nivel de significancia real que será menor o igual que el nivel de significancia nominal, esto es, se determina $\alpha^* \le \alpha$.

El cálculo del tamaño real de una prueba exacta consiste en un proceso iterativo. Considere como ejemplo la prueba de Blackwelder corregida. Tomando un valor nominal α, el proceso para calcular su nivel de significancia real, $\alpha*$, se describe en los siguientes párrafos.

Se calcula T_1 para todos los puntos del espacio muestral y se ordenan de menor a mayor.

El primer punto, o primeros puntos en caso de empates, de la región crítica se forma con el punto, o puntos, del espacio muestral que generaron el T_1 más pequeño.

Con la región crítica formada en el paso 2, se calcula el nivel de significancia real en base a (2).

Si el tamaño de la prueba $\alpha*$ es menor que el valor nominal objetivo α, se añade a la región crítica el punto, o puntos, que produjo el segundo T_1 más pequeño, con esta nueva región crítica se calcula, nuevamente, el tamaño de prueba en base a (2).

Se continua con este proceso iterativo, es decir, añadiendo puntos a la región crítica hasta que el tamaño de prueba, $\alpha*$, sea lo más cercano al valor objetivo α, pero sin sobrepasarlo.

La región crítica será aquella región para la que el valor del nivel de significancia real $\alpha*$ sea lo más cercano al valor objetivo α sin sobrepasarlo, es decir, si R_{Ti} produce un $\alpha*_i > \alpha$, entonces, la región crítica final será R_{Ti-1}, la que se formó en el paso previo, y el nivel de significancia real será $\alpha*_{i-1}$, el que se obtuvo empleando (2) y los puntos contenidos en R_{Ti-1}.

Para calcular la potencia y la potencia media de las pruebas que se comparan en este trabajo (Farrington-Manning y Razón de Verosimilitudes) se utilizó un proceso similar al descrito en párrafos anteriores, con la excepción de que la prueba de Razón de Verosimilitudes utiliza un criterio de ordenación distinto, este proceso se muestra en el capítulo 4.

2.3 Cálculo del tamaño de una prueba exacta de no inferioridad

Como se muestra en la sección anterior, el proceso para calcular el nivel de significancia real de una prueba exacta requiere de mucho tiempo de cómputo, ya que en la se requiere de un proceso iterativo para realizar dicho cálculo.

Para ilustrar la diferencia que existe en el cálculo del tamaño real entre una prueba asintótica y su versión exacta, se muestra el siguiente cuadro, en el cuál se muestra el tamaño real de la prueba de Farrington-Manning de no inferioridad, tanto en su versión asintótica como exacta, y el tiempo, en segundos, que se requirió para dicho cálculo, se utilizó un nivel nominal $\alpha = 0.01$, márgenes de no inferioridad de $d_0 = 0.05, 0.15$ y tamaños de muestra $n = n_1 = n_2 = 50$. Todos los cálculos se realizaron en la misma pc.

	Versión asintótica		**Versión Exacta**	
d_0	$\alpha *$	Tiempo de cómputo	$\alpha *$	Tiempo de cómputo
0.05	0.010760	0.9984	0.009988	6913.4497
0.15	0.012592	1.248	0.009536	10328.452

En el cuadro anterior se puede observar que el tiempo necesario para calcular el tamaño real de una prueba exacta de no inferioridad es mucho mayor que en el caso de una prueba asintótica de no inferioridad.

Capítulo 3

Expresión explícita para la potencia media de una prueba exacta de no inferioridad para la comparación de proporciones

3.1 Potencia media de las pruebas exactas de no inferioridad para α fija

Al igual que Martín-Andrés y Silva-Mato [20], consideraremos que los valores para los parámetros p_i son igualmente probables sobre Θ_1, por lo cual tomamos una distribución uniforme para ellos sobre Θ_1 con densidad, digamos c, es decir

$$c\iint_{\Theta_1} dp_1 dp_2 = 1$$

donde Θ_1 es el espacio paramétrico bajo H_1 en (1).

De esta forma, la densidad conjunta de p_1 y p_2 es:

$$c = \frac{2}{1+2d_0 - d_0^2}$$

Notemos que para el caso $d_0 = 0$, obtenemos que la densidad conjunta de p_1 y p_2 sobre Θ_1 es igual a $c = 2$, lo cual coincide con lo obtenido por Martín-Andrés y Silva-Mato [20].

Dados un nivel de significancia nominal α y una prueba T, denotaremos mediante $P_T(\alpha)$ a la potencia media sobre el espacio alterno (Θ_1), es decir

$$P_T(\alpha) = \frac{2}{1+2d_0 - d_0^2} \iint_{(p_1,p_2)\in\Theta_1} \beta_T(p_1, p_2) dp_1 dp_2$$

Por lo tanto,

$$P_T(\alpha) = \frac{2}{1+2d_0 - d_0^2}\left(\int_{1-d_0}^{1}\int_{0}^{1} \beta_T(p_1, p_2) dp_1 dp_2 + \int_{0}^{1-d_0}\int_{0}^{p_2+d_0} \beta_T(p_1, p_2) dp_1 dp_2 \right)$$

En este trabajo, se utilizará la siguiente notación:

$a)\ B(a,b) = \int_0^1 y^{a-1}(1-y)^{b-1} dy; a>0, b>0, 0<y<1$

$b)\ B_x(a,b)=\int_0^x y^{a-1}(1-y)^{b-1}dy; a>0, b>0, 0<y<1$

$c)\ I_x(a,b)=B_x(b,a)/B(b,a)$

Es bien conocido que las funciones (a)-(c) tienen las siguientes propiedades, ver por ejemplo Hogg and Craig [13].

$d)\ B(a,b)=B(b,a)=\dfrac{\Gamma(a)\Gamma(b)}{\Gamma(a+b)}$

$e)\ I_x(a,b)=1-I_{1-x}(b,a)$

$f)\ I_x(a,1)=x^a$

$g)\ I_x(1,b)=1-(1-x)^b$

$h)\ I_x(a,n-a+1)=\sum_{j=a}^{n}\binom{n}{j}x^j(1-x)^{n-j}; a\in Z$

$i)\ \binom{n}{x}=\dfrac{1}{n+1}\dfrac{1}{B(x+1,n-x+1)}$

Considerando la siguiente notación,

$$P_1(\alpha)=\int_{1-d_0}^{1}\int_0^1\beta_T(p_1,p_2)dp_1dp_2 \text{ y } P_2(\alpha)=\int_0^{1-d_0}\int_0^{p_2+d_0}\beta_T(p_1,p_2)dp_1dp_2 ,$$

Es claro que,

$$P_T(\alpha)=\frac{2}{1+2d_0-d_0^2}\left[P_1(\alpha)+P_2(\alpha)\right]$$

Usando las formulas (a)-(i) de arriba, obtenemos $P_1(\alpha)$ de la siguiente manera

$$P_1(\alpha)=\sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)}\int_{1-d_0}^{1}\int_0^1\binom{n_2}{x_2}p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2}\binom{n_1}{x_1}p_1^{x_1}(1-p_1)^{n_1-x_1}dp_1dp_2$$

$$=\sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)}\binom{n_1}{x_1}\int_0^1 p_1^{x_1}(1-p_1)^{n_1-x_1}dp_1\binom{n_2}{x_2}\int_{1-d_0}^{1}p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2}dp_2$$

$$=\sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)}\frac{1}{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\int_{1-d_0}^{1}p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2}dp_2$$

$$=\sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)}\frac{1}{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\left[B(x_2+1,n_2-x_2+1)-B_{1-d_0}(x_2+1,n_2-x_2+1)\right]$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \frac{1}{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\left[B(x_2+1,n_2-x_2+1)-B(x_2+1,n_2-x_2+1)I_{1-d_0}(x_2+1,n_2-x_2+1)\right]$$

$$= \frac{1}{(n_1+1)(n_2+1)} \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \left[1-I_{1-d_0}(x_2+1,n_2-x_2+1)\right]$$

$$= \frac{1}{(n_1+1)(n_2+1)} \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} I_{d_0}(n_2-x_2+1,x_2+1)$$

Análogamente,

$$P_2(\alpha) = \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \int_0^{1-d_0}\int_0^{p_2+d_0} \beta_T(p_1,p_2)dp_1dp_2$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \int_0^{1-d_0} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2}\left[\binom{n_1}{x_1}\int_0^{p_2+d_0} p_1^{x_1}(1-p_1)^{n_1-x_1}dp_1\right]dp_2$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \frac{1}{n_1+1}\int_0^{1-d_0} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2} I_{p_2+d_0}(x_1+1,n_1-x_1+1)dp_2$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \frac{1}{n_1+1}\int_0^{1-d_0} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2} \sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\binom{n_1+1}{j}(p_2+d_0)^j(1-p_2-d_0)^{n_1+1-j}dp_2$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \frac{1}{n_1+1}\sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\binom{n_1+1}{j}\int_0^{1-d_0} p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2}\left[\sum_{k=0}^{j}\binom{j}{k}p_2{}^{j-k}d_0{}^{k}\right]$$

$$\times\left[\sum_{l=0}^{n_1+1-j}\binom{n_1+1-j}{l}(1-p_2)^{n_1-j-l+1}(-1)^l d_0{}^{l}\right]dp_2$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \frac{1}{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\sum_{k=0}^{j}\sum_{l=0}^{n_1+1-j}(-1)^l d_0{}^{k+l}\binom{n_1+1}{j}\binom{j}{k}\binom{n_1+1-j}{l}$$

$$\times B_{1-d_0}(x_2+j-k+1,n_1+n_2-j-l-x_2+2)$$

$$= \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \frac{1}{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\sum_{k=0}^{j}\sum_{l=0}^{n_1+1-j}(-1)^l d_0{}^{k+l}\binom{n_1+1}{j}\binom{j}{k}\binom{n_1+1-j}{l}$$

$$\times B(x_2+j-k+1,n_1+n_2-j-l-x_2+2)I_{1-d_0}(x_2+j-k+1,n_1+n_2-j-l-x_2+2)$$

Por otra parte,

$$\binom{n_2}{x_2}\binom{n_1+1}{j}\binom{j}{k}\binom{n_1+1-j}{l}B(x_2+j-k+1,n_1+n_2-j-l-x_2+2)$$

$$= \frac{1}{(n_2+1)B(x_2+1,n_2-x_2+1)}\frac{1}{(n_1+2)B(j+1,n_1-j+2)}\frac{1}{(j+1)B(k+1,j-k+1)}$$

$$\times \frac{1}{(n_1 - j + 2)B(l+1, n_1 - j - l + 2)} B(x_2 + j - k + 1, n_1 + n_2 - j - l - x_2 + 2)$$

$$= \frac{1}{(n_2+1)(n_1+2)(j+1)(n_1 - j + 2)}$$

$$\times \frac{B(x_2 + j - k + 1, n_1 + n_2 - j - l - x_2 + 2)}{B(x_2+1, n_2 - x_2 + 1)B(j+1, n_1 - j + 2)B(k+1, j - k + 1)B(l+1, n_1 - j - l + 2)}$$

Por lo tanto,

$$P_2(\alpha) = \frac{1}{(n_1+1)(n_2+1)} \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \sum_{j=x_1+1}^{n_1+1} \sum_{k=0}^{j} \sum_{l=0}^{n_1+1-j} (-1)^l d_0{}^{k+l} \frac{1}{(n_1+2)(j+1)(n_1-j+2)}$$
$$\times \frac{B(x_2 + j - k + 1, n_1 + n_2 - j - l - x_2 + 2)}{B(x_2+1, n_2 - x_2 + 1)B(j+1, n_1 - j + 2)B(k+1, j - k + 1)B(l+1, n_1 - j - l + 2)} \qquad (3)$$
$$\times I_{1-d_0}(x_2 + j - k + 1, n_1 + n_2 - j - l - x_2 + 2)$$

Sea

$$\delta(x_1, x_2) = I_{d_0}(n_2 - x_2 + 1, x_2 + 1)$$
$$+ \sum_{j=x_1+1}^{n_1+1} \sum_{k=0}^{j} \sum_{l=0}^{n_1+1-j} (-1)^l d_0{}^{k+l} \frac{1}{(n_1+2)(j+1)(n_1-j+2)}$$
$$\times \frac{B(x_2 + j - k + 1, n_1 + n_2 - j - l - x_2 + 2)}{B(x_2+1, n_2 - x_2 + 1)B(j+1, n_1 - j + 2)B(k+1, j - k + 1)B(l+1, n_1 - j - l + 2)}$$
$$\times I_{1-d_0}(x_2 + j - k + 1, n_1 + n_2 - j - l - x_2 + 2)$$

Así obtenemos

$$P_T(\alpha) = \frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)} \left[\sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} I_{d_0}(n_2 - x_2 + 1, x_2 + 1) + (n_1+1)(n_2+1)P_2(\alpha) \right] \qquad (4)$$

Es importante mencionar que la f´rrmula (4) resulta muy conveniente para calcular $P_T(\alpha)$ utilizando un programa de cómputo.

Resulta claro que la fórmula (4) es equivalente a

$$P_T(\alpha) = \frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)} \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} \delta(x_1, x_2) \qquad (5)$$

Si $d_0 = 0$, entonces tenemos que $I_{d_0}(n_2 - x_2 + 1, x_2 + 1) = 0$ y $c = 2$, lo cual implica que,

$$P_T(\alpha) = 2 \sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)} P_2(\alpha)$$

Además, para $k = l = 0$, tenemos que

$$\binom{n_2}{x_2}\binom{n_1+1}{j}\binom{j}{k}\binom{n_1+1-j}{l}B(x_2+j-k+1, n_1+n_2-j-l-x_2+2)$$

$$=\binom{n_2}{x_2}\binom{n_1+1}{j}\binom{j}{0}\binom{n_1+1-j}{0}B(x_2+j+1, n_1+n_2-j-x_2+2)$$

$$=\frac{1}{n_2+1}\binom{n_1+1}{j}\frac{1}{(n_2+1)B(x_2+1, n_2-x_2+1)}B(x_2+j+1, n_1+n_2-j-x_2+2)$$

$$=\frac{1}{n_2+1}\binom{n_1+1}{j}\frac{\Gamma(n_2+2)}{\Gamma(x_2+1)\Gamma(n_2-x_2+1)}\frac{\Gamma(x_2+j+1)\Gamma(n_1+n_2-j-x_2+2)}{\Gamma(n_1+n_2+3)}$$

Entonces,

$$P_2(\alpha)=\frac{1}{n_1+1}\binom{n_2}{x_2}\sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\sum_{k=0}^{j}\sum_{l=0}^{n_1+1-j}(-1)^l d_0^{\;k+l}\binom{n_1+1}{j}\binom{j}{k}\binom{n_1+1-j}{l}$$

$$\times B(x_2+j-k+1, n_1+n_2-j-l-x_2+2)I_{1-d_0}(x_2+j-k+1, n_1+n_2-j-l-x_2+2)$$

$$=\frac{1}{(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\binom{n_1+1}{j}\frac{\Gamma(n_2+2)}{\Gamma(x_2+1)\Gamma(n_2-x_2+1)}\frac{\Gamma(x_2+j+1)\Gamma(n_1+n_2-j-x_2+2)}{\Gamma(n_1+n_2+3)}$$

Por lo tanto

$$P_T(\alpha)=2\sum_{(x_1,x_2)\in R_T}P_2(\alpha)$$

$$=\sum_{(x_1,x_2)\in R_T}\frac{2}{(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{j=x_1+1}^{n_1+1}\binom{n_1+1}{j}\frac{\Gamma(n_2+2)}{\Gamma(x_2+1)\Gamma(n_2-x_2+1)}\frac{\Gamma(x_2+j+1)\Gamma(n_1+n_2-j-x_2+2)}{\Gamma(n_1+n_2+3)}$$

Esta última expresión corresponde al resultado obtenido por Martin-Andrés y Silva-Mato [20] para el contraste de las hipótesis de superioridad.

3.2 Potencia media de una prueba de no inferioridad sobre un intervalo $[\alpha_1, \alpha_2]$

Al utilizar pruebas exactas, Martín-Andrés y Silva-Mato [20] desarrollaron el concepto de potencia media. Sin embargo, la fórmula obtenida por ellos para calcular la potencia media de una prueba depende del valor nominal de α, y por tanto una prueba puede ser óptima para un valor α, pero puede no serlo para otro, por lo que recomendaron establecer conclusiones en base a intervalos de valores de α. De esta forma, desarrollaron una expresión para calcular dicha potencia para el caso de pruebas de superioridad. En este trabajo se realizó una extensión del concepto de potencia media para el caso de pruebas de no inferioridad para la diferencia de proporciones.

En la sección 3.1 se obtuvo una expresión explícita para la potencia media $(P_T(\alpha))$ de una prueba exacta de no inferioridad T, ver fórmula (4).

El problema con esta función de potencia media $P_T(\alpha)$ es que depende del nivel de significancia nominal α, y por lo tanto es posible que una prueba sea óptima para algún valor de α, pero no sea óptima para otros valores de α. Por esta razón, y siguiendo las ideas de Martín-Andrés y Silva-Mato [20], calcularemos $P_T(\alpha)$ sobre un intervalo de valores de α, digamos $[\alpha_1, \alpha_2]$. Hemos considerado el valor promedio de la función $P_T(\alpha)$ sobre el intervalo $[\alpha_1, \alpha_2]$, y hemos denotado como $\overline{P}_T(\alpha_1, \alpha_2)$ a la potencia media de la prueba de T sobe el intervalo $[\alpha_1, \alpha_2]$. Ahora, bajo el supuesto de que cada valor de α en este intervalo es igualmente factible, esto significa que α tiene una distribución uniforme, con densidad igual a $(\alpha_2 - \alpha_1)^{-1}$ sobre este intervalo. Por lo tanto, de acuerdo con Martín-Andrés y Silva-Mato [20], $\overline{P}_T(\alpha_1, \alpha_2)$ es igual a

$$\overline{P}_T(\alpha_1, \alpha_2) = \frac{1}{\alpha_2 - \alpha_1}\int_{\alpha_1}^{\alpha_2} P_T(t)dt = \frac{1}{\alpha_2 - \alpha_1}\left(\int_0^{\alpha_2} P_T(t)dt - \int_0^{\alpha_1} P_T(t)dt\right)$$

Ahora, si definimos $A(\alpha) = \frac{1}{\alpha}\int_0^{\alpha} P_T(t)dt = \overline{P}_T(0, \alpha)$, entonces la potencia media de la prueba de T sobre el intervalo $[\alpha_1, \alpha_2]$ es igual a

$$\overline{P}_T(\alpha_1, \alpha_2) = \frac{1}{\alpha_2 - \alpha_1}\left(\int_0^{\alpha_2} P_T(t)dt - \int_0^{\alpha_1} P_T(t)dt\right) = \frac{\alpha_2 A(\alpha_2) - \alpha_1 A(\alpha_1)}{\alpha_2 - \alpha_1} \qquad (6)$$

Por lo tanto, para obtener la potencia media sobre el intervalo $[\alpha_1, \alpha_2]$, es suficiente calcular $A(\alpha_i)$, para $i = 1,2$.

Para obtener $R_T(\alpha)$, la región crítica de la prueba exacta T con nivel de significancia α, es necesario construir una sucesión de regiones críticas $R_i(\alpha)'s$, hasta conseguir el tamaño de la prueba (α_r^*). Esto es, cada $R_i(\alpha)$ produce un tamaño α_i^* de tal forma que $0 = \alpha_0^* < \alpha_1^* < \alpha_2^* < \cdots < \alpha_r^* \leq \alpha$, de aquí, obtenemos la función $P_T(\alpha)$ que es una función escalonada con saltos en los valores α_i^* (ver Figura 2). Definiendo $D_i(\alpha) = R_i(\alpha) - R_{i-1}(\alpha)$, y como $P_T(\alpha_0^*) = P_T(0) = 0$, entonces tenemos que

$$A(\alpha) = P_T(\alpha) - \frac{1}{\alpha}\sum_{i=1}^{r}\left[P_T\left(\alpha_i^*\right) - P_T\left(\alpha_{i-1}^*\right)\right]\alpha_i^* \qquad (7)$$

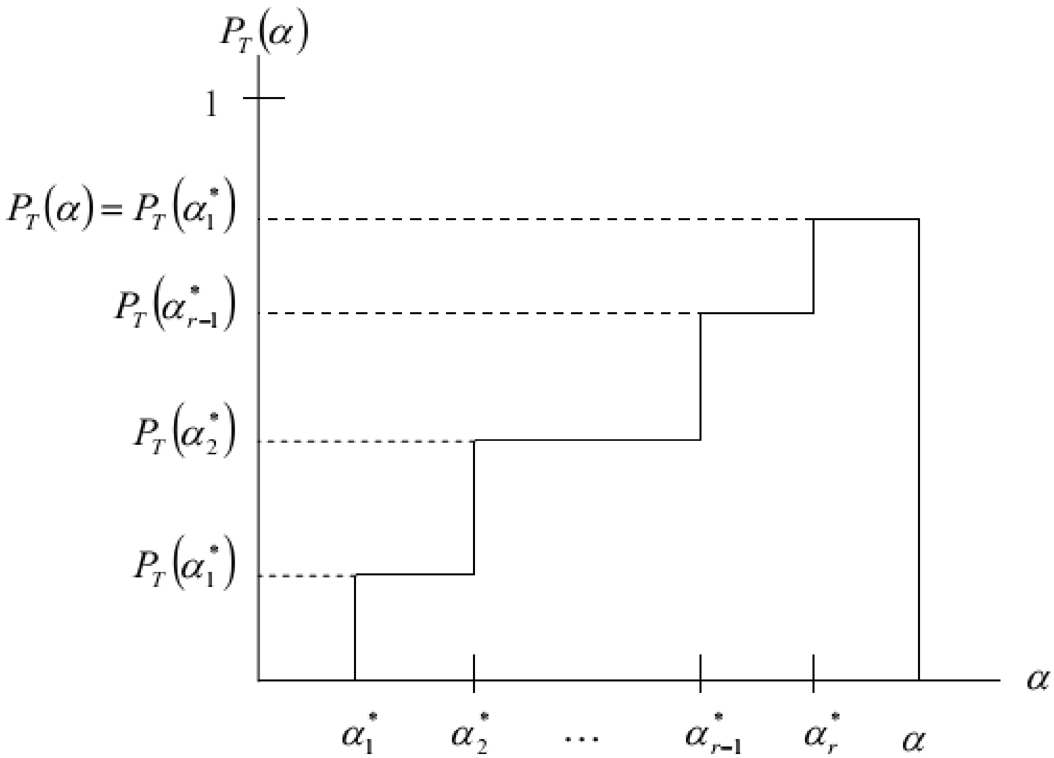

Figura 2. Potencia de una prueba exacta.

De (5) obtenemos que

$$P_T(\alpha) = \frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{(x_1,x_2)\in R_T(\alpha)}\delta\ (x_1, x_2)$$

además, definiendo $\sigma(D_j(\alpha)) = \sum_{(x_1,x_2)\in D_j(\alpha)}\delta\ (x_1, x_2)$, obtenemos que

$$P_T\left(\alpha_i^*\right) = \frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{j=1}^{i}\sigma\left(D_j(\alpha)\right),\ \forall i \geq 1$$

Por lo tanto,

$$P_T\left(\alpha_i^*\right) - P_T\left(\alpha_{i-1}^*\right) = \frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)}\sigma\left(D_i(\alpha)\right) \qquad (8)$$

Substituyendo (8) en (7), se obtiene que

$$A(\alpha)=\frac{1}{\alpha}\frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{i=1}^{r}\sum_{(x_1,x_2)\in D_i(\alpha)}\delta(x_1,x_2)\alpha-\frac{1}{\alpha}\sum_{i=1}^{r}\left[\frac{c}{(n_1+1)(n_2+1)}\sigma(D_i(\alpha))\right]\alpha_i^*$$

$$=\frac{c}{\alpha(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{i=1}^{r}\sum_{(x_1,x_2)\in D_i(\alpha)}\delta(x_1,x_2)(\alpha-\alpha_i^*)$$

Por lo tanto,

$$A(\alpha)=\frac{c}{\alpha(n_1+1)(n_2+1)}\sum_{i=1}^{r}(\alpha-\alpha_i^*)\sigma(D_i(\alpha)) \qquad (9)$$

Por lo tanto, la potencia media se calcula sustituyendo (9) en (6). De esta manera hemos obtenido, siguiendo el desarrollo hecho por Martín-Andrés y Silva-Mato [20], una expresión explícita (fórmulas (6) y (9)) para el cálculo de la potencia media de la prueba de no inferioridad T en el intervalo $[\alpha_1,\alpha_2]$: $\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$.

Capítulo 4

Comparación de la potencia media de las pruebas exactas de Razón de Verosimilitudes (RV) con la de Farrington-Manning (FM)

4.1 Introducción

Para comparar las pruebas exactas de Farrington-Manning (FM) y de Razón de Verosimilitudes (RV), se utilizaron las expresiones (6) y (9) para la potencia media $\overline{P}_T(\alpha_1, \alpha_2)$. A continuación se presentan estas pruebas de no inferioridad para la comparación de proporciones.

4.2 Prueba de Farrington-Manning

Farrington y Manning [11] desarrollaron un estadístico de prueba asintótico para contrastar las hipótesis planteadas en (1), dicho estadístico es:

$$T = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - d_0}{\hat{\sigma}} \tag{10}$$

El estadístico de prueba de Farrington-Manning tiene distribución asintótica normal y su desviación estándar es estimada mediante máxima verosimilitud restringida.

$$\hat{\sigma} = \left(\frac{\tilde{p}_1(1-\tilde{p}_1)}{n_1} + \frac{\tilde{p}_2(1-\tilde{p}_2)}{n_{21}} \right)^{1/2}$$

con

$$\tilde{p}_1 = 2\frac{\sqrt{r^2-3s}}{3}\cos\left[\frac{1}{3}\arccos\left(-\frac{\frac{2r^3}{27}-\frac{rs}{3}+t}{2\left(\frac{\sqrt{r^2-3s}}{3}\right)}\right)+\frac{4}{3}\pi\right]-\frac{r}{3}$$

$$\tilde{p}_2 = \tilde{p}_1 - d_0$$

donde

$$r = -\frac{x_1 + x_2 + n_1(1+2d_0) + n_2(1+d_0)}{n_1 + n_2}$$

$$s = \frac{x_2 + x_1(1+2d_0) + d_0(n_2 + n_1(1+d_0))}{n_1 + n_2}$$

$$t = \frac{-x_1 d_0 (1+d_0)}{n_1 + n_2}$$

Chan [10] propuso utilizar la estadística de prueba de Farrington-Maning para el caso de pruebas exactas, de la siguiente manera. Se calcula el estadístico de prueba en (10) para todos los posibles valores (x_1, x_2) y se ordena de forma ascendente, de tal forma que para un valor nominal de α la región de rechazo es:

$$R_T(\alpha) = \{(x_1, x_2) \in \{0,\ldots,n_1\} \times \{0,\ldots,n_2\} : T(x_1, x_2) \le T(x_1^*, x_2^*)\}$$

donde (x_1^*, x_2^*) se definen como

$$T(x_1^*, x_2^*) = \max\left\{ T(a,b) : \sup_{(p_1,p_2)\in\Theta_0} \left(\sum_{T(x_1,x_2)\le T(a,b)} L(p_1, p_2; x_1, x_2) \right) \le \alpha \right\}$$

con $\Theta_0 = \{(p_1, p_2) \in \Theta : p_1 - p_2 \ge d_0\}$, es decir el espacio nulo.

4.3 Prueba de Razón de Verosimilitudes

La prueba de razón de verosimilitudes exacta fue propuesta por Skipka, Munk y Freitag [25]. Dicha estadística de prueba está dada por:

$$\lambda = \frac{\sup_{\Theta_0} P_{(x_1,x_2)}(p_1, p_2)}{\sup_{\Theta} P_{(x_1,x_2)}(p_1, p_2)}$$

$$= \begin{cases} 1 & si \quad \hat{p}_2 \ge \hat{p}_1 + pd_0 \\ \dfrac{\tilde{p}_1^{x_1}(1-\tilde{p}_1)^{n_1-x_1}\,\tilde{p}_2^{x_2}(1-\tilde{p}_2)^{n_2-x_2}}{\hat{p}_1^{x_1}(1-\hat{p}_1)^{n_1-x_1}\,\hat{p}_2^{x_2}(1-\hat{p}_2)^{n_2-x_2}} & si \quad \hat{p}_2 < \hat{p}_1 + pd_0 \end{cases} \qquad (11)$$

donde $P_{(x_1,x_2)}(p_1, p_2) = \binom{n_1}{x_1} p_1^{x_1}(1-p_1)^{n_1-x_1} \binom{n_2}{x_2} p_2^{x_2}(1-p_2)^{n_2-x_2}$.

Skipka, Munk y Freitag [25] calcularon (11) para todos los valores posibles de (x_1, x_2), posteriormente calculan el valor-p (p^*) para todos los pares (x_1, x_2), de la siguiente forma:

$$p^{*}(x_1, x_2) = \sum_{(a.b):\lambda(a.b,d_0)\leq\lambda(x_1,x_2,d_0)} P_{(a,b)}(p_1, p_2) \qquad (12)$$

El tamaño y la región crítica se estiman de la misma forma que en la prueba de Farrington-Manning, pero empleando (12) como criterio de ordenación, en lugar de (10).

4.4 Comparación

En los cuadros 1 y 2 se presentan las potencias medias de las pruebas de Farrington-Manning y de razón de verosimilitudes. Estas potencias medias fueron calculadas con las formulas en (6) y (9) y mediante un programa FORTRAN 2003 escrito por el autor, para tres valores del margen de no-inferioridad $(d_0 = 0.05, 0.10, 0.15)$, para dos intervalos de α, $[0.01, 0.05]$ y $[0.05, 0.10]$ y para valores de $n_1 = n_2 = n$ con $n = 5, (5), 50$.

En ambos cuadros se observa que para los valores seleccionados de d_0, α y n la prueba de razón de verosimilitudes tiene una potencia media mayor que la prueba de Farrington-Manning.

Cuadro 1. Potencia media de las pruebas de Farrington-Manning (FM) y de Razón de Verosimilitudes (RV) con $d_0 = 0.05, 0.10, 0.15$, nivel nominal $\alpha \in [0.01, 0.05]$, y $n_1 = n_2 = n$.

	$d_0 = 0.05$		$d_0 = 0.10$		$d_0 = 0.15$	
n	FM	RV	FM	RV	FM	RV
5	0.00543	0.00616	0.00744	0.01440	0.01981	0.04088
10	0.02619	0.04308	0.08083	0.13575	0.22406	0.35782
15	0.07092	0.09130	0.28586	0.36789	0.88326	1.15795
20	0.12877	0.21432	0.65861	0.91498	2.17138	2.68210
25	0.23144	0.33797	1.25655	1.27617	4.38157	6.93166
30	0.35071	0.41196	2.09927	2.38169	7.16483	10.38718
35	0.51930	0.63305	3.23660	5.01427	11.41086	17.61460
40	0.72958	0.88607	5.07316	7.81636	15.81558	24.76578
45	1.00926	1.13242	6.68259	9.82926	22.48234	35.43299
50	1.25957	1.24467	9.29938	13.76734	29.93965	44.63269

Cuadro 2. Potencia media de las pruebas de Farrington-Manning (FM) y de Razón de Verosimilitudes (RV) con $d_0 = 0.05, 0.10, 0.15$, nivel nominal $\alpha \in [0.05, 0.10]$, y $n_1 = n_2 = n$.

	$d_0 = 0.05$		$d_0 = 0.10$		$d_0 = 0.15$	
n	FM	RV	FM	RV	FM	RV
5	0.01718	0.02817	0.02344	0.05142	0.05179	0.07347
10	0.08059	0.14109	0.21417	0.36649	0.66428	0.88917
15	0.19925	0.31434	0.76424	1.02253	1.84148	2.07438
20	0.36848	0.50319	1.45813	1.26388	4.32797	7.41054
25	0.5909	0.81001	2.72172	3.63723	7.31376	10.29289
30	0.95468	1.16332	4.37783	7.55567	12.01279	20.20726
35	1.36814	1.1715	6.43645	9.42588	17.68519	27.37566
40	1.74469	1.26862	9.35475	12.58301	24.41509	40.32632
45	2.15788	1.4562	11.7711	20.05032	33.52505	50.78427
50	2.83273	3.45566	16.28339	24.73025	42.35087	67.49782

Capítulo 5
Conclusiones y posibles líneas de investigación futuras

5.1 Conclusiones

Con base en el concepto de "potencia media", desarrollado por Martín-Andrés y Silva-Mato [20] para comparar las potencias de pruebas exactas de superioridad, en este trabajo se obtuvieron formulas explícitas para el cálculo de la potencia media de pruebas exactas de no inferioridad para la diferencia de proporciones. Utilizando estas fórmulas explícitas para la potencia media y mediante un programa FORTRAN 2003, escrito por el autor de este trabajo, se compararon las pruebas de Farrington-Manning y de Razón de Verosimilitudes, para los valores del margen de no-inferioridad $d_0 = 0.10, 0.15, 0.20$, para dos intervalos de α, $[0.01, 0.05]$ y $[0.05, 0.10]$ y para tamaños de muestra $n_1 = n_2 = 5, (5), 50$, concluyendo que la prueba de Razón de Verosimilitudes tiene una potencia media mayor para todos los valores considerados de d_0, α y . $n_1 = n_2 = n$, excepto en el caso en el que $d_0 = 0.05$ con $\alpha \in [0.01, 0.05]$ y $n_1 = n_2 = 50$

5.2 Posible línea de investigación futura

Una posible línea de investigación que podría desarrollarse a partir de este trabajo consistiría en la obtención de expresiones explícitas para la potencia media de pruebas exactas de no inferioridad, para otras medidas de disimilaridad, como por ejemplo para la razón de proporciones, la razón de momios y algunas otras que involucran funciones de margen variable

Apéndice A

Cálculos de Potencia y Potencia Media

Cuadro A1. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Farrington Manning con margen de no inferioridad $d_0 = 0.05$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.05$

	$\alpha_1 = 0.01$		$\alpha_2 = 0.05$		
n	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.00704	0.00136	0.03918	0.0091	0.00543
6	0.00671	0.00166	0.02235	0.00672	0.00367
7	0.00714	0.00199	0.04433	0.01272	0.00644
8	0.00813	0.00242	0.04445	0.01318	0.01561
9	0.00953	0.00294	0.04550	0.01382	0.01817
10	0.00617	0.00166	0.04621	0.01458	0.02619
11	0.00915	0.00291	0.04658	0.01544	0.03283
12	0.00937	0.00315	0.04699	0.01637	0.03450
13	0.00952	0.00343	0.03764	0.01259	0.05009
14	0.00961	0.00375	0.04769	0.01733	0.04393
15	0.00719	0.00230	0.04800	0.01742	0.07092
16	0.00881	0.00305	0.04481	0.01588	0.07058
17	0.00964	0.00395	0.04997	0.02096	0.08283
18	0.00964	0.00413	0.04897	0.02104	0.11280
19	0.00967	0.00433	0.04894	0.02119	0.12557
20	0.00973	0.00455	0.04879	0.02139	0.12877
21	0.00980	0.00479	0.04853	0.02165	0.14271
22	0.00825	0.00335	0.04819	0.02194	0.16501
23	0.00856	0.00451	0.04778	0.02226	0.19657
24	0.00886	0.00465	0.04969	0.02261	0.21552
25	0.00913	0.00480	0.04671	0.02150	0.23144
26	0.00937	0.00496	0.04629	0.02154	0.25029
27	0.00958	0.00514	0.04648	0.02161	0.28329
28	0.00960	0.00537	0.04724	0.02263	0.33127
29	0.00952	0.00556	0.04827	0.02391	0.33751
30	0.00987	0.00576	0.04745	0.02397	0.35071
31	0.00877	0.00524	0.04743	0.02405	0.38684
32	0.00910	0.00559	0.04735	0.02416	0.37924
33	0.00932	0.00601	0.04721	0.02429	0.45144
34	0.00951	0.00614	0.048490	0.02586	0.45341
35	0.00969	0.00627	0.04680	0.02598	0.51930
36	0.00985	0.00641	0.04951	0.02881	0.55523
37	0.00998	0.00656	0.04750	0.02885	0.56489
38	0.00916	0.00652	0.04699	0.02892	0.63092
39	0.00921	0.00668	0.04648	0.02899	0.74490
40	0.00931	0.00719	0.04934	0.03045	0.72958
41	0.00977	0.00810	0.04892	0.03052	0.78126
42	0.00893	0.00688	0.04848	0.03061	0.81826
43	0.00985	0.00712	0.04989	0.03130	0.85385
44	0.00978	0.00724	0.04729	0.02968	0.91573
45	0.00988	0.00837	0.04682	0.03009	1.00926
46	0.00962	0.00895	0.04895	0.03043	1.07453
47	0.00973	0.00925	0.04843	0.03040	1.15628
48	0.00983	0.00959	0.04975	0.03108	1.16703
49	0.00991	0.00970	0.04997	0.03253	1.25540
50	0.00998	0.00980	0.04985	0.03248	1.25957

Cuadro A2. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1, \alpha_2)$ para la prueba de Farrington Manning con margen de no inferioridad $d_0 = 0.05$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.05$ y $\alpha_2 = 0.10$

	$\alpha_1 = 0.05$		$\alpha_2 = 0.10$		
n	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1, \alpha_2)$
5	0.03918	0.00910	0.06777	0.02267	0.01718
6	0.02235	0.00672	0.06841	0.02342	0.01890
7	0.04433	0.01272	0.06846	0.02467	0.03394
8	0.04445	0.01318	0.07349	0.02614	0.05856
9	0.04550	0.01382	0.08181	0.02770	0.06981
10	0.04621	0.01458	0.08945	0.02927	0.08059
11	0.04658	0.01544	0.09632	0.03080	0.11165
12	0.04699	0.01637	0.07981	0.02837	0.12575
13	0.03764	0.01259	0.09306	0.03185	0.14247
14	0.04769	0.01733	0.09774	0.03618	0.16543
15	0.04800	0.01742	0.09546	0.03570	0.19925
16	0.04481	0.01588	0.09439	0.03540	0.23294
17	0.04997	0.02096	0.08984	0.03264	0.25176
18	0.04897	0.02104	0.08744	0.03279	0.32666
19	0.04894	0.02119	0.08508	0.03301	0.36271
20	0.04879	0.02139	0.09918	0.04003	0.36848
21	0.04853	0.02165	0.09973	0.04198	0.40315
22	0.04819	0.02194	0.09863	0.04182	0.46563
23	0.04778	0.02226	0.09743	0.04174	0.53649
24	0.04969	0.02261	0.09616	0.04172	0.59124
25	0.04671	0.02150	0.09960	0.04391	0.59090
26	0.04629	0.02154	0.09701	0.04387	0.66497
27	0.04648	0.02161	0.09498	0.04388	0.76003
28	0.04724	0.02263	0.09493	0.04392	0.98479
29	0.04827	0.02391	0.09657	0.04400	0.91089
30	0.04745	0.02397	0.09885	0.04540	0.95468
31	0.04743	0.02405	0.09957	0.04548	1.06525
32	0.04735	0.02416	0.09478	0.04391	1.03449
33	0.04721	0.02429	0.09368	0.04363	1.17690
34	0.04849	0.02586	0.09751	0.04628	1.22028
35	0.04680	0.02598	0.09636	0.04597	1.36814
36	0.04951	0.02881	0.09595	0.04802	1.48630
37	0.04750	0.02885	0.08843	0.04389	1.41335
38	0.04699	0.02892	0.08360	0.04299	1.57747
39	0.04648	0.02899	0.07943	0.04217	1.82807
40	0.04934	0.03045	0.07750	0.04214	1.74469
41	0.04892	0.03052	0.07380	0.04145	1.75519
42	0.04848	0.03061	0.07470	0.04147	1.99430
43	0.04989	0.03130	0.07556	0.04151	2.03925
44	0.04729	0.02968	0.07638	0.04096	2.02488
45	0.04682	0.03009	0.09805	0.05295	2.15788
46	0.04895	0.03043	0.09742	0.05267	2.36171
47	0.04843	0.03040	0.09969	0.05302	2.63423
48	0.04975	0.03108	0.09907	0.05363	2.70590
49	0.04997	0.03253	0.09857	0.05406	2.84044
50	0.04985	0.03248	0.09612	0.05329	2.83273

Cuadro A3. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Farrington Manning con margen de no inferioridad $d_0 = 0.10$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.05$

	$\alpha_1 = 0.01$		$\alpha_2 = 0.05$		
n	α *	$P_T(\alpha)$	α *	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.00450	0.00203	0.04806	0.03046	0.00744
6	0.00787	0.00384	0.04645	0.03243	0.01388
7	0.00418	0.00320	0.04475	0.03496	0.02641
8	0.00999	0.00676	0.04915	0.03775	0.03923
9	0.00967	0.00766	0.04263	0.03740	0.06340
10	0.00987	0.00867	0.04121	0.03751	0.08083
11	0.00804	0.00732	0.03993	0.03799	0.13058
12	0.00954	0.00866	0.04792	0.04381	0.15007
13	0.00858	0.00932	0.04661	0.04439	0.19968
14	0.00830	0.01003	0.04525	0.04516	0.20185
15	0.00958	0.01286	0.04933	0.05197	0.28586
16	0.00937	0.01359	0.04655	0.05256	0.34538
17	0.00937	0.01743	0.04764	0.06101	0.40589
18	0.00903	0.01816	0.04856	0.06458	0.48770
19	0.00874	0.01895	0.04670	0.06474	0.50094
20	0.00869	0.01978	0.04484	0.06504	0.65861
21	0.00930	0.02066	0.04965	0.06929	0.80495
22	0.00990	0.02157	0.04674	0.06957	0.94476
23	0.00835	0.02162	0.04803	0.07247	1.08776
24	0.00963	0.02303	0.04602	0.07279	1.04059
25	0.00930	0.02358	0.04648	0.07719	1.25655
26	0.00920	0.02416	0.04845	0.07959	1.29486
27	0.00945	0.02735	0.04530	0.07768	1.51172
28	0.00932	0.02790	0.04565	0.07802	1.77289
29	0.00917	0.03047	0.04937	0.08834	1.93605
30	0.00900	0.03368	0.04754	0.08827	2.09927
31	0.00988	0.03492	0.04874	0.09046	2.41135
32	0.00972	0.03538	0.04985	0.09471	2.44424
33	0.00983	0.03811	0.04802	0.09455	2.95001
34	0.00960	0.03856	0.04733	0.09711	3.06218
35	0.00936	0.03903	0.04846	0.09875	3.23660
36	0.00912	0.03953	0.04819	0.09999	3.54553
37	0.00972	0.04243	0.04729	0.10181	3.99521
38	0.00997	0.04359	0.04852	0.10293	4.16757
39	0.00971	0.04890	0.04824	0.10426	4.41368
40	0.00943	0.04921	0.04949	0.10720	5.07316
41	0.00947	0.04954	0.04929	0.10858	5.24486
42	0.00972	0.05069	0.04907	0.10964	5.73065
43	0.00988	0.05289	0.04867	0.11045	5.57937
44	0.00992	0.05417	0.04708	0.11018	6.47072
45	0.00930	0.05023	0.04538	0.10892	6.68259
46	0.00899	0.05102	0.04839	0.11624	7.26080
47	0.00955	0.05351	0.04882	0.11682	7.79069
48	0.00922	0.05454	0.04849	0.11753	7.89752
49	0.00976	0.05575	0.04896	0.12060	9.02891
50	0.00944	0.05707	0.04994	0.12105	9.29938

Cuadro A4. Tamaño real $(\alpha*)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Farrington Manning con margen de no inferioridad $d_0 = 0.10$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.05$ y $\alpha_2 = 0.10$

	$\alpha_1 = 0.05$		$\alpha_2 = 0.10$		
n	α *	$P_T(\alpha)$	α *	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.04806	0.03046	0.04806	0.03046	0.02344
6	0.04645	0.03243	0.08129	0.04937	0.07140
7	0.04475	0.03496	0.07662	0.04930	0.10814
8	0.04915	0.03775	0.07325	0.05008	0.11387
9	0.04263	0.03740	0.09885	0.11737	0.18249
10	0.04121	0.03751	0.09432	0.07892	0.21417
11	0.03993	0.03799	0.08942	0.07768	0.37450
12	0.04792	0.04381	0.08465	0.07707	0.36620
13	0.04661	0.04439	0.09675	0.08406	0.57573
14	0.04525	0.04516	0.09252	0.08356	0.63136
15	0.04933	0.05197	0.08832	0.08340	0.76424
16	0.04655	0.05256	0.09630	0.09127	0.87920
17	0.04764	0.06101	0.09632	0.09590	0.99272
18	0.04856	0.06458	0.08354	0.09072	1.22412
19	0.04670	0.06474	0.07799	0.09073	1.27383
20	0.04484	0.06504	0.07670	0.09088	1.45813
21	0.04965	0.06929	0.07718	0.09114	1.82382
22	0.04674	0.06957	0.09855	0.11270	2.06670
23	0.04803	0.07247	0.09476	0.11170	2.21199
24	0.04602	0.07279	0.09106	0.11090	2.34668
25	0.04648	0.07719	0.08744	0.11026	2.72172
26	0.04845	0.07959	0.09369	0.12027	2.81729
27	0.04530	0.07768	0.09704	0.12184	3.33294
28	0.04565	0.07802	0.09860	0.12388	3.88905
29	0.04937	0.08834	0.09762	0.12519	3.93349
30	0.04754	0.08827	0.09993	0.12962	4.37783
31	0.04874	0.09046	0.09979	0.13103	4.94286
32	0.04985	0.09471	0.09933	0.13189	4.90434
33	0.04802	0.09455	0.09637	0.13083	5.83295
34	0.04733	0.09711	0.09345	0.12989	5.96246
35	0.04846	0.09875	0.08559	0.12734	6.43645
36	0.04819	0.09999	0.07807	0.12503	6.84760
37	0.04729	0.10181	0.07500	0.12452	7.34019
38	0.04852	0.10293	0.09884	0.14092	7.76030
39	0.04824	0.10426	0.09937	0.14320	8.12041
40	0.04949	0.10720	0.09981	0.14703	9.35475
41	0.04929	0.10858	0.09988	0.14645	9.79300
42	0.04907	0.10964	0.09771	0.14593	10.46212
43	0.04867	0.11045	0.09802	0.14908	10.46632
44	0.04708	0.11018	0.09877	0.14910	11.54831
45	0.04538	0.10892	0.09585	0.14954	11.77112
46	0.04839	0.11624	0.09652	0.14956	12.58798
47	0.04882	0.11682	0.09958	0.15465	13.51139
48	0.04849	0.11753	0.09836	0.15535	13.46945
49	0.04896	0.12060	0.09715	0.15343	15.68919
50	0.04994	0.12105	0.08748	0.15046	16.28339

Cuadro A5. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Farrington Manning con margen de no inferioridad $d_0 = 0.15$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.05$

	$\alpha_1 = 0.01$		$\alpha_2 = 0.05$		
n	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.00983	0.01202	0.03334	0.03994	0.01981
6	0.00904	0.01416	0.03075	0.04350	0.03139
7	0.00891	0.01683	0.02905	0.04769	0.06178
8	0.00932	0.01990	0.04715	0.06734	0.10227
9	0.00528	0.01201	0.04312	0.07006	0.17482
10	0.00902	0.02462	0.03934	0.07307	0.22406
11	0.00845	0.02619	0.04385	0.09263	0.32728
12	0.00807	0.02795	0.04879	0.10346	0.47988
13	0.00768	0.02987	0.04448	0.10418	0.55980
14	0.00999	0.03560	0.04055	0.10524	0.65115
15	0.00953	0.03760	0.04846	0.11365	0.88326
16	0.00992	0.05192	0.04776	0.12332	1.15926
17	0.00916	0.05331	0.04330	0.12361	1.33658
18	0.00847	0.05481	0.04063	0.12412	1.54652
19	0.00831	0.05642	0.04461	0.13763	1.85371
20	0.00952	0.06096	0.04966	0.14808	2.17138
21	0.00976	0.06629	0.04601	0.14733	2.57905
22	0.00908	0.06779	0.04881	0.15666	2.93062
23	0.00924	0.06934	0.04804	0.16032	3.66099
24	0.00946	0.08219	0.04870	0.16285	3.80341
25	0.00996	0.08614	0.04559	0.16184	4.38157
26	0.00961	0.08703	0.04861	0.17207	5.13487
27	0.00971	0.09015	0.04913	0.17375	5.02858
28	0.00973	0.09423	0.04634	0.17254	5.85994
29	0.00975	0.09507	0.04492	0.17458	6.74011
30	0.00979	0.10335	0.04824	0.18496	7.16483
31	0.00975	0.10394	0.04885	0.18853	7.63428
32	0.00988	0.10923	0.04893	0.18923	8.95717
33	0.00981	0.11411	0.04909	0.19521	9.87348
34	0.00964	0.11446	0.04969	0.19784	9.84084
35	0.00960	0.11879	0.04680	0.19615	11.41086
36	0.00963	0.12087	0.04728	0.19648	11.85008
37	0.00984	0.12672	0.04938	0.20687	12.80027
38	0.00934	0.12684	0.04808	0.20785	14.51299
39	0.00946	0.12859	0.04682	0.20687	15.00669
40	0.00952	0.13354	0.04914	0.21479	15.81558
41	0.00978	0.13486	0.04957	0.21522	17.34054
42	0.00957	0.13796	0.04749	0.21899	18.67419
43	0.00976	0.14053	0.04884	0.22062	19.06953
44	0.00977	0.14318	0.04809	0.22211	20.64865
45	0.00969	0.14552	0.04846	0.22498	22.48234
46	0.00991	0.14629	0.04809	0.22441	24.15419
47	0.00962	0.14970	0.04980	0.22775	24.93687
48	0.00973	0.15143	0.04927	0.22822	27.55102
49	0.00951	0.15311	0.04954	0.23077	28.35239
50	0.00954	0.15437	0.04963	0.23036	29.93965

Cuadro A6. Tamaño real $(\alpha*)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Farrington Manning con margen de no inferioridad $d_0 = 0.15$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.05$ y $\alpha_2 = 0.10$

	$\alpha_1 = 0.05$		$\alpha_2 = 0.10$		
n	$\alpha*$	$P_T(\alpha)$	$\alpha*$	$P_T(\alpha)$	$\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.03334	0.03994	0.07576	0.06425	0.05179
6	0.03075	0.04350	0.09064	0.11089	0.14103
7	0.02905	0.04769	0.08532	0.11301	0.21134
8	0.04715	0.06734	0.08698	0.11567	0.31709
9	0.04312	0.07006	0.08790	0.11854	0.50577
10	0.03934	0.07307	0.09301	0.13880	0.66428
11	0.04385	0.09263	0.08807	0.13949	0.84591
12	0.04879	0.10346	0.08730	0.14049	1.14324
13	0.04448	0.10418	0.08631	0.14169	1.21384
14	0.04055	0.10524	0.07363	0.13917	1.40270
15	0.04846	0.11365	0.09722	0.17442	1.84148
16	0.04776	0.12332	0.08900	0.17285	2.36657
17	0.04330	0.12361	0.09847	0.18807	2.82592
18	0.04063	0.12412	0.09075	0.18581	3.48234
19	0.04461	0.13763	0.09603	0.19002	4.04488
20	0.04966	0.14808	0.09147	0.19475	4.32797
21	0.04601	0.14733	0.09375	0.19774	4.95391
22	0.04881	0.15666	0.09607	0.20032	5.64394
23	0.04804	0.16032	0.08146	0.19392	6.14499
24	0.04870	0.16285	0.07585	0.19246	6.44582
25	0.04559	0.16184	0.09856	0.21949	7.31376
26	0.04861	0.17207	0.09820	0.22435	8.69078
27	0.04913	0.17375	0.09844	0.22457	8.86252
28	0.04634	0.17254	0.09275	0.22516	10.15588
29	0.04492	0.17458	0.09936	0.23337	10.76531
30	0.04824	0.18496	0.09637	0.23462	12.01279
31	0.04885	0.18853	0.09773	0.23868	12.87491
32	0.04893	0.18923	0.09067	0.23412	14.71044
33	0.04909	0.19521	0.08797	0.23252	15.38730
34	0.04969	0.19784	0.09495	0.24322	15.64867
35	0.04680	0.19615	0.09684	0.24824	17.68519
36	0.04728	0.19648	0.09541	0.24816	18.68411
37	0.04938	0.20687	0.09956	0.25431	9.75174
38	0.04808	0.20785	0.09848	0.25383	22.22789
39	0.04682	0.20687	0.09733	0.25527	23.25999
40	0.04914	0.21479	0.09865	0.25824	24.41509
41	0.04957	0.21522	0.09442	0.25770	26.66408
42	0.04749	0.21899	0.08444	0.25059	27.35290
43	0.04884	0.22062	0.09764	0.26398	27.55226
44	0.04809	0.22211	0.09853	0.26816	30.59353
45	0.04846	0.22498	0.09876	0.26914	33.52505
46	0.04809	0.22441	0.09876	0.27080	34.74470
47	0.04980	0.22775	0.09774	0.26965	36.42578
48	0.04927	0.22822	0.09709	0.27084	39.79089
49	0.04954	0.23077	0.09590	0.26912	42.00112
50	0.04963	0.23036	0.08813	0.26475	42.35087

Cuadro A7. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Razón de Verosimilitudes con margen de no inferioridad $d_0 = 0.05$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.05$

	$\alpha_1 = 0.01$		$\alpha_2 = 0.05$		
n	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.00704	0.00136	0.03918	0.00910	0.14040
6	0.00671	0.00166	0.02235	0.00672	0.00806
7	0.00714	0.00199	0.02396	0.00757	0.01530
8	0.00813	0.00242	0.02566	0.00858	0.02381
9	0.00953	0.00294	0.03078	0.00971	0.03284
10	0.00883	0.00272	0.03615	0.01090	0.04308
11	0.00915	0.00291	0.02454	0.00813	0.03950
12	0.00937	0.00315	0.04984	0.01328	0.05270
13	0.00952	0.00343	0.04791	0.01691	0.06993
14	0.00961	0.00375	0.04585	0.01687	0.08837
15	0.00967	0.00388	0.04384	0.01526	0.09130
16	0.00965	0.00379	0.04191	0.01552	0.11236
17	0.00932	0.00353	0.04994	0.01935	0.13141
18	0.00920	0.00371	0.04822	0.01952	0.16152
19	0.00907	0.00392	0.04618	0.01842	0.19197
20	0.00673	0.00341	0.04449	0.01878	0.21432
21	0.00654	0.00327	0.04286	0.01781	0.22842
22	0.00545	0.00286	0.04128	0.01697	0.25107
23	0.00525	0.00301	0.03975	0.01627	0.27697
24	0.00579	0.00317	0.03828	0.01642	0.30663
25	0.00488	0.00303	0.02789	0.01531	0.33797
26	0.00470	0.00296	0.02638	0.01466	0.35435
27	0.00960	0.00425	0.02518	0.01372	0.35572
28	0.00995	0.00470	0.02357	0.01257	0.35733
29	0.00962	0.00653	0.02246	0.01272	0.39084
30	0.00986	0.00616	0.02140	0.01248	0.41196
31	0.00877	0.00578	0.04928	0.01626	0.45490
32	0.00839	0.00571	0.04797	0.02380	0.49996
33	0.00801	0.00582	0.04562	0.02391	0.56539
34	0.00766	0.00577	0.04320	0.02306	0.59970
35	0.00732	0.00590	0.04107	0.02090	0.63305
36	0.00699	0.00559	0.03905	0.02050	0.70245
37	0.00668	0.00540	0.03712	0.02056	0.77417
38	0.00639	0.00537	0.03529	0.02024	0.81052
39	0.00610	0.00535	0.03355	0.01987	0.87066
40	0.00583	0.00545	0.03189	0.01845	0.88607
41	0.00557	0.00544	0.03032	0.01789	0.91705
42	0.00532	0.00525	0.02882	0.01766	0.97495
43	0.00509	0.00511	0.02741	0.01713	1.00923
44	0.00997	0.00739	0.02606	0.01721	1.07690
45	0.00948	0.00719	0.02477	0.01705	1.13242
46	0.00985	0.00914	0.02355	0.01645	1.14065
47	0.00938	0.00910	0.02240	0.01540	1.12800
48	0.00894	0.00901	0.02129	0.01526	1.17564
49	0.00852	0.00856	0.02024	0.01513	1.21000
50	0.00812	0.00842	0.01925	0.01481	1.24467

Cuadro A8. Tamaño real (α^*), potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Razón de Verosimilitudes con margen de no inferioridad $d_0 = 0.05$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.05$ y $\alpha_2 = 0.10$

	$\alpha_1 = 0.05$		$\alpha_2 = 0.10$		
n	α^*	$P_T(\alpha)$	α^*	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.03919	0.00910	0.06778	0.02267	0.02818
6	0.02235	0.00672	0.06842	0.02343	0.04918
7	0.02396	0.00757	0.06847	0.02467	0.07416
8	0.02566	0.00858	0.07350	0.02615	0.10010
9	0.03078	0.00971	0.08182	0.02771	0.12904
10	0.03615	0.01090	0.06780	0.02477	0.14110
11	0.02454	0.00813	0.06780	0.02457	0.17983
12	0.04984	0.01328	0.05915	0.02112	0.19119
13	0.04791	0.01691	0.05728	0.02164	0.22352
14	0.04585	0.01687	0.05580	0.02225	0.26354
15	0.04384	0.01526	0.05994	0.02291	0.31434
16	0.04191	0.01552	0.05172	0.01926	0.27394
17	0.04994	0.01935	0.04995	0.01936	0.31493
18	0.04822	0.01952	0.09715	0.03259	0.36643
19	0.04618	0.01842	0.09237	0.03280	0.40736
20	0.04449	0.01878	0.09918	0.03791	0.50319
21	0.04286	0.01781	0.09486	0.03793	0.56055
22	0.04128	0.01697	0.09074	0.03802	0.63462
23	0.03975	0.01627	0.08682	0.03549	0.69392
24	0.03828	0.01642	0.08297	0.03229	0.75489
25	0.02789	0.01531	0.07938	0.03100	0.81002
26	0.02638	0.01466	0.07597	0.03098	0.91737
27	0.02518	0.01372	0.07272	0.02999	0.99394
28	0.02357	0.01257	0.06962	0.03010	1.09394
29	0.02246	0.01272	0.06666	0.02838	1.10436
30	0.02140	0.01248	0.06385	0.02753	1.16333
31	0.04928	0.01626	0.06116	0.02678	1.23075
32	0.04797	0.02380	0.04798	0.02380	1.17873
33	0.04562	0.02391	0.04562	0.02392	1.25953
34	0.04320	0.02306	0.04321	0.02307	1.30374
35	0.04107	0.02090	0.04107	0.02090	1.17151
36	0.03905	0.02050	0.03905	0.02051	1.19706
37	0.03712	0.02056	0.03712	0.02056	1.26614
38	0.03529	0.02024	0.03529	0.02024	1.30103
39	0.03355	0.01987	0.03355	0.01988	1.33828
40	0.03189	0.01845	0.03190	0.01846	1.26862
41	0.03032	0.01789	0.03033	0.01790	1.26433
42	0.02882	0.01766	0.02883	0.01766	1.29722
43	0.02741	0.01713	0.02741	0.01713	1.29760
44	0.02606	0.01721	0.02606	0.01721	1.36752
45	0.02477	0.01705	0.09944	0.05034	1.45621
46	0.02355	0.01645	0.09461	0.04955	1.82913
47	0.02240	0.01540	0.09178	0.04869	2.18658
48	0.02129	0.01526	0.08526	0.04716	2.60198
49	0.02024	0.01513	0.08223	0.04656	3.03203
50	0.01925	0.01549	0.07954	0.04674	3.45566

Cuadro A9. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Razón de Verosimilitudes con margen de no inferioridad $d_0 = 0.10$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.05$

	$\alpha_1 = 0.01$		$\alpha_2 = 0.05$		
n	α *	$P_T(\alpha)$	α *	$P_T(\alpha)$	$\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.00450	0.00203	0.04807	0.03046	0.01440
6	0.00788	0.00384	0.04646	0.03243	0.02547
7	0.00418	0.00320	0.04475	0.03497	0.05129
8	0.00458	0.00400	0.04915	0.03776	0.07871
9	0.00530	0.00497	0.04263	0.03740	0.11514
10	0.00660	0.00609	0.03547	0.03176	0.13576
11	0.00986	0.01140	0.03299	0.03272	0.18970
12	0.00956	0.01250	0.03065	0.03390	0.24815
13	0.00859	0.01297	0.02947	0.03523	0.31066
14	0.00778	0.01205	0.02640	0.03256	0.32142
15	0.00717	0.01268	0.04859	0.05129	0.36790
16	0.00943	0.01538	0.04381	0.05178	0.49489
17	0.00660	0.01417	0.04748	0.05751	0.62455
18	0.00614	0.01457	0.04344	0.05675	0.73366
19	0.00489	0.01299	0.03211	0.04731	0.77215
20	0.00446	0.01270	0.02896	0.04744	0.91498
21	0.00949	0.01852	0.02599	0.04299	0.96401
22	0.00991	0.02550	0.02343	0.04356	1.10735
23	0.00825	0.02363	0.02112	0.04086	1.11988
24	0.00746	0.02288	0.01903	0.03973	1.20102
25	0.00675	0.02253	0.01715	0.03835	1.27617
26	0.00611	0.02302	0.01546	0.03757	1.34960
27	0.00553	0.02215	0.01393	0.03718	1.45474
28	0.00501	0.02118	0.01256	0.03563	1.46494
29	0.00453	0.02151	0.04710	0.08644	1.81971
30	0.00987	0.02683	0.04618	0.08645	2.38170
31	0.00920	0.03387	0.04636	0.08478	2.90645
32	0.00829	0.03256	0.03534	0.08026	3.25168
33	0.00747	0.03217	0.04799	0.08153	3.70508
34	0.00674	0.03184	0.04734	0.09711	4.30993
35	0.00607	0.03140	0.04847	0.09876	5.01427
36	0.00548	0.03059	0.04816	0.09892	5.64207
37	0.00493	0.02878	0.04729	0.10045	6.23678
38	0.00444	0.02774	0.04652	0.10029	6.82712
39	0.00400	0.02759	0.04190	0.09572	7.31603
40	0.00361	0.02737	0.03691	0.09174	7.81636
41	0.00325	0.02571	0.03453	0.09049	8.44192
42	0.00293	0.02560	0.02850	0.08656	8.80926
43	0.00264	0.02550	0.02854	0.08657	9.37055
44	0.00970	0.05135	0.02356	0.08340	9.55753
45	0.00947	0.05810	0.02227	0.08169	9.82927
46	0.00952	0.05829	0.04827	0.11309	10.44124
47	0.00839	0.05755	0.04491	0.11152	11.33940
48	0.00793	0.05662	0.04030	0.10755	12.11006
49	0.00746	0.05565	0.04872	0.11880	12.86923
50	0.00661	0.05463	0.04999	0.12242	13.76734

Cuadro A10. Tamaño real (α^*), potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Razón de Verosimilitudes con margen de no inferioridad $d_0 = 0.10$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.05$ y $\alpha_2 = 0.10$

	$\alpha_1 = 0.05$		$\alpha_2 = 0.10$		
n	α^*	$P_T(\alpha)$	α^*	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.04807	0.03046	0.04807	0.03046	0.05142
6	0.04646	0.03243	0.04646	0.03243	0.09645
7	0.04475	0.03497	0.04475	0.03497	0.14552
8	0.04915	0.03776	0.04915	0.03776	0.20267
9	0.04263	0.03740	0.09886	0.06990	0.26211
10	0.03547	0.03176	0.09432	0.07892	0.36650
11	0.03299	0.03272	0.08211	0.06895	0.50030
12	0.03065	0.03390	0.07486	0.06925	0.64983
13	0.02947	0.03523	0.06829	0.06984	0.83030
14	0.02640	0.03256	0.06233	0.06174	0.84474
15	0.04859	0.05129	0.05693	0.06122	1.02253
16	0.04381	0.05178	0.05194	0.05725	1.04419
17	0.04748	0.05751	0.04748	0.05751	1.19132
18	0.04344	0.05675	0.04344	0.05675	1.29244
19	0.03211	0.04731	0.03211	0.04731	1.13282
20	0.02896	0.04744	0.02896	0.04744	1.26389
21	0.02599	0.04299	0.02599	0.04299	1.20361
22	0.02343	0.04356	0.09848	0.10923	1.42158
23	0.02112	0.04086	0.08863	0.10845	2.11985
24	0.01903	0.03973	0.07977	0.10474	2.85140
25	0.01715	0.03835	0.07796	0.10445	3.63723
26	0.01546	0.03757	0.09370	0.12028	4.40185
27	0.01393	0.03718	0.09705	0.12184	5.21539
28	0.01256	0.03563	0.09861	0.12389	6.17110
29	0.04710	0.08644	0.08325	0.11773	6.90131
30	0.04618	0.08645	0.09922	0.12527	7.55568
31	0.04636	0.08478	0.09278	0.12227	8.10329
32	0.03534	0.08026	0.08422	0.11913	8.75140
33	0.04799	0.08153	0.07844	0.11673	9.35179
34	0.04734	0.09711	0.07304	0.11033	9.42656
35	0.04847	0.09876	0.05365	0.10389	9.42588
36	0.04816	0.09892	0.05024	0.10208	9.74250
37	0.04729	0.10045	0.04729	0.10045	10.03510
38	0.04652	0.10029	0.09529	0.13317	10.97904
39	0.04190	0.09572	0.08759	0.13094	11.58080
40	0.03691	0.09174	0.09982	0.14703	12.58301
41	0.03453	0.09049	0.09989	0.14820	14.23210
42	0.02850	0.08656	0.09512	0.14633	15.46435
43	0.02854	0.08657	0.08991	0.14278	16.92102
44	0.02356	0.08340	0.09878	0.15074	18.47251
45	0.02227	0.08169	0.09343	0.14843	20.05033
46	0.04827	0.11309	0.08446	0.14410	21.28589
47	0.04491	0.11152	0.07931	0.13989	22.07260
48	0.04030	0.10755	0.07447	0.13817	23.09980
49	0.04872	0.11880	0.06994	0.13657	23.98055
50	0.04999	0.12242	0.06617	0.13495	24.73025

Cuadro A11. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Razón de Verosimilitudes con margen de no inferioridad $d_0 = 0.15$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.05$

	$\alpha_1 = 0.01$		$\alpha_2 = 0.05$		
n	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\bar{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.00983	0.01202	0.03334	0.03994	0.04088
6	0.00904	0.01416	0.03075	0.04350	0.08038
7	0.00891	0.01683	0.02905	0.04769	0.14092
8	0.00932	0.01990	0.03157	0.05216	0.21171
9	0.00884	0.02112	0.02169	0.04443	0.22005
10	0.00688	0.02048	0.04426	0.07989	0.07989
11	0.00629	0.09236	0.04385	0.09263	0.57320
12	0.00574	0.02410	0.03878	0.09392	0.77150
13	0.00988	0.03915	0.03309	0.08040	0.80228
14	0.00851	0.04048	0.02882	0.08046	1.02691
15	0.00733	0.04199	0.01989	0.07345	1.15795
16	0.00714	0.04366	0.01695	0.07306	1.33421
17	0.00530	0.03901	0.01437	0.06509	1.31090
18	0.00454	0.03788	0.01224	0.06258	1.41871
19	0.00389	0.03903	0.04559	0.13763	2.00583
20	0.00888	0.05972	0.04603	0.14336	2.68210
21	0.00756	0.05809	0.03966	0.13845	3.40954
22	0.00644	0.05674	0.04672	0.15258	4.05373
23	0.00549	0.05751	0.04804	0.16032	4.98975
24	0.00467	0.05592	0.04423	0.15928	5.94198
25	0.00398	0.05364	0.04095	0.15849	6.93166
26	0.00339	0.05288	0.03703	0.15469	7.84271
27	0.00289	0.05350	0.03640	0.15443	8.75803
28	0.00246	0.05206	0.02919	0.14703	9.24654
29	0.00987	0.10431	0.02485	0.14112	9.78772
30	0.00975	0.10469	0.04802	0.17997	10.38718
31	0.00974	0.10516	0.04196	0.17875	11.97993
32	0.00751	0.10134	0.04985	0.19486	13.05026
33	0.00943	0.10925	0.04918	0.19761	14.73993
34	0.00976	0.11946	0.04969	0.19784	16.28409
35	0.00957	0.11962	0.04854	0.19855	17.61460
36	0.00949	0.11986	0.04366	0.19323	19.18529
37	0.00667	0.11434	0.03924	0.18839	20.43306
38	0.00609	0.11304	0.03525	0.18566	21.93551
39	0.00556	0.11188	0.03164	0.18298	23.37286
40	0.00488	0.10798	0.04859	0.20968	24.76578
41	0.00401	0.10548	0.04440	0.20706	26.50008
42	0.00950	0.14001	0.04748	0.21896	28.55516
43	0.00880	0.13853	0.04484	0.21762	30.90296
44	0.00769	0.13527	0.04929	0.21784	33.03269
45	0.00982	0.14736	0.04606	0.22071	35.43299
46	0.00933	0.14835	0.04189	0.21789	37.67858
47	0.00941	0.15130	0.03810	0.21384	39.35256
48	0.00955	0.14996	0.03481	0.21186	41.32556
49	0.00805	0.14819	0.03163	0.20441	42.45037
50	0.00634	0.14296	0.04605	0.22275	44.63269

Cuadro A12. Tamaño real $(\alpha *)$, potencia $P_T(\alpha)$ y potencia media $\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$ para la prueba de Razón de Verosimilitudes con margen de no inferioridad $d_0 = 0.15$ y tamaños nominales $\alpha_1 = 0.05$ y $\alpha_2 = 0.10$

	$\alpha_1 = 0.05$		$\alpha_2 = 0.10$		
n	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\alpha *$	$P_T(\alpha)$	$\overline{P}_T(\alpha_1,\alpha_2)$
5	0.03334	0.03994	0.09836	0.08570	0.07347
6	0.03075	0.04350	0.09064	0.11089	0.22077
7	0.02905	0.04769	0.08532	0.11301	0.41344
8	0.03157	0.05216	0.06991	0.10798	0.60936
9	0.02169	0.04443	0.05831	0.09168	0.68774
10	0.04426	0.07989	0.07989	0.09180	0.88917
11	0.04385	0.09263	0.04385	0.09263	1.06750
12	0.03878	0.09392	0.03878	0.09392	1.27538
13	0.03309	0.08040	0.03309	0.08040	1.09960
14	0.02882	0.08046	0.02882	0.08046	1.28012
15	0.01989	0.07345	0.08735	0.16545	2.07438
16	0.01695	0.07306	0.08232	0.16472	3.11734
17	0.01437	0.06509	0.09847	0.18807	4.10685
18	0.01224	0.06258	0.09075	0.18581	5.36251
19	0.04559	0.13763	0.08358	0.18401	6.47231
20	0.04603	0.14336	0.09107	0.18920	7.41054
21	0.03966	0.13845	0.08189	0.18754	8.30361
22	0.04672	0.15258	0.07363	0.18619	9.19920
23	0.04804	0.16032	0.06418	0.17306	9.28105
24	0.04423	0.15928	0.05736	0.16408	9.33809
25	0.04095	0.15849	0.09307	0.20401	10.29289
26	0.03703	0.15469	0.09820	0.22435	11.81577
27	0.03640	0.15443	0.09847	0.22826	14.11041
28	0.02919	0.14703	0.08856	0.22211	16.02980
29	0.02485	0.14112	0.09936	0.23337	18.06086
30	0.04802	0.17997	0.09636	0.23162	20.20726
31	0.04196	0.17875	0.07852	0.22107	21.51905
32	0.04985	0.19486	0.06797	0.21375	22.55589
33	0.04918	0.19761	0.06153	0.20973	23.55626
34	0.04969	0.19784	0.09747	0.23851	24.79275
35	0.04854	0.19855	0.09684	0.24824	27.37566
36	0.04366	0.19323	0.09041	0.24606	28.70269
37	0.03924	0.18839	0.09956	0.25431	31.33582
38	0.03525	0.18566	0.09871	0.25584	34.52322
39	0.03164	0.18298	0.08585	0.24796	37.67392
40	0.04859	0.20968	0.07710	0.24427	40.32632
41	0.04441	0.20711	0.07065	0.24095	42.19261
42	0.04748	0.21896	0.06733	0.23767	43.78446
43	0.04484	0.21762	0.09644	0.25488	45.20826
44	0.04929	0.21784	0.09468	0.26666	47.52584
45	0.04606	0.22071	0.09183	0.26459	50.78427
46	0.04189	0.21789	0.09876	0.27080	54.52566
47	0.03810	0.21384	0.09231	0.26702	58.04363
48	0.03481	0.21186	0.09314	0.26579	61.74100
49	0.03163	0.20441	0.08546	0.26066	64.82471
50	0.04605	0.22275	0.07894	0.25550	67.49782

Apéndice B

Programas de Cómputo

En este apéndice se presenta el código de los programas que se emplearon para realizar los cálculos, todos ellos se escribieron utilizando el lenguaje de programación FORTRAN-2003.

```
!#######################################################################!
!                                                                       !
!   CALCULO PARA EL TAMAÑO DE PRUEBA, POTENCIA Y POTENCIA MEDIA         !
!   PARA LA PREUBA DE FARRINGTON-MANNING (FM).                          !
!                                                                       !
!#######################################################################!

!## Este programa calcula el tamaño de prueba, la potencia y
!## la potencia media de la prueba Farrington-Manning (FM),
!## para hipótesis de no inferioridad, es decir:
!## H0: p2 <= p1 - d0 vs H1: p2 > p1 - d0

program Farrington_Manning_Exacta
        character :: letra
        logical :: CLAVE
        integer :: h,i,j,k,l,m,n,mm,m1,m2
        integer :: i2,j2,ii,jj,kkk,lll
        integer :: lrep22,lrep2,nn,cont,cont2,cont3
        real :: delta,Tx1x2,lrep,pest1,pest2,sigma,num
        real :: x1,x2, alfa1,alfa2,zalfa, t,tam1,tam2,pet1,pet2
        real :: r1,r2,r3,r4,r5,r6, r7,pi
        real :: AUX1,AUX2,AUX3,frcn,ponderacion
        double precision :: n1,n2,p1,p2,x11,x22,dbinom
        double precision :: b11,b22,potencia1,potencia2
        double precision :: ji,kk,ll,beta,betai,d0,A1alfa1,A1alfa2
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RC1
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RC2
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT11
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT12
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT21
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT22
        real , dimension (:,:) , allocatable :: EstT
        real , dimension (:) , allocatable :: t1xx1xx2
        real , dimension (:) , allocatable :: t2xx1xx2
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: probs1
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: betas1
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: probs2
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: betas2
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Tamm1
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Tamm2
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Pott1
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Pott2
        double precision , dimension (:) , allocatable :: A2alfa1
        double precision , dimension (:) , allocatable :: A2alfa2
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: A11
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: Bb11
```

```
      double precision , dimension (:,:) , allocatable :: A12
      double precision , dimension (:,:) , allocatable :: Bb12
      parameter (pi = 3.141593)

      !## Los parámetros del programa son el tamaño de la muestra de referencia(n1),
      !## el tamaño de la muestra a comparar (n2), el margen de no inferioridad (d0),
      !## el número de puntos en los que se realizará el calculo de la aproximación del
      !## tamaño de prueba (delta, de tal forma que 0 < delta < 1, en esta investigación
      !## se utilizo delta = .001) y los tamaños de prueba nominales (alfa1 y alfa2)
      !## que se utilizarán para el calculo de la potencia media.

      write (*,*) 'Proporciona el valor de n1, n2, d0, delta, alfa1,alfa2'
      read (*,*) n1, n2, d0,delta, alfa1, alfa2
      m1 = n1
      m2 = n2
      nn = (n1+1)*(n2+1)
      lrep = (1-d0)/delta
      lrep2 =  lrep
      lrep22 = ((1-d0)*(1/delta))+3
      frcn = 1./((n1+1.)*(n2+1.))
      ponderacion = 2/(1+2*d0-d0**2)
      allocate (RC1(m1+1,m2+1))
      allocate (RC2(m1+1,m2+1))
      allocate (RT11(m1+1,m2+1))
      allocate (RT12(m1+1,m2+1))
      allocate (RT21(m1+1,m2+1))
      allocate (RT22(m1+1,m2+1))
      allocate (probs1(m1+1,m2+1))
      allocate (betas1(lrep22,1))
      allocate (probs2(m1+1,m2+1))
      allocate (betas2(lrep22,1))
      allocate (t1xx1xx2(nn))
      allocate (t2xx1xx2(nn))
      allocate (Tamm1(nn))
      allocate (Tamm2(nn))
      allocate (Pott1(nn))
      allocate (Pott2(nn))
      allocate (EstT(nn,3))
      allocate (A11(m1+1,m2+1))
      allocate (Bb11(m1+1,m2+1))
      allocate (A12(m1+1,m2+1))
      allocate (Bb12(m1+1,m2+1))

      cont = 1
      open(unit=9,file='Tamaños_PotsFM_exacta.txt',action='write', &
              status='replace')
      write(9,*) 'Estadístico de prueba ordenados'
      write(9,*) ' '
      write(9,100)
100 format(4x,'Tx1x2',6x,'x1',4x,'x2')
110 format(1x,F9.5,2x,F5.1,2x,F5.1)
```

```
120 format(4x,'Tamaños')

        do i=0,m1,1
                x1 = i
                do j=0,m2,1
                        x2 = j
                        pest1 = x1/n1
                        pest2 = x2/n2
                        !## Aqu¡ comienza la difinición de la varianza de la prueba deFM
                        r1 = -(x1+x2+n1*(1+2*d0)+n2*(1+d0))/(n1+n2)
                        r2 = (x2+(x1*(1+2*d0))+(d0*(n2+(n1*(1+d0)))))/(n1+n2)
                        r3 = -x1*d0*(1+d0)/(n1+n2)
                        r4 = 2*(sqrt((r1**2)-(3*r2))/3)
                        r5 = sqrt((r1**2)-(3*r2))/3
                        r6 = -(((2*r1**3)/27)-((r1*r2)/3)+r3)/(2*(r5**3))
                        if (r6 < -1) then
                                r6 = -1
                        endif
                        if (r6 > 1) then
                                r6 = 1
                        endif
                        r7 = (0.333333334)*acos(r6)+(1.333333334)*pi
                        pet1 = r4*cos(r7)-(r1/3)
                        pet2 = pet1-d0
                        sigma = sqrt(((pet1*(1-pet1))/n1) + ((pet2*(1-pet2))/n2))
                        !## Aqu¡ concluye el calculo de la varinaza de la prueba de FM
                        Tx1x2 = (pest1-pest2-d0)/sigma
                        EstT(cont,1) = Truncar(Tx1x2,5.0)
                        EstT(cont,2) = x1
                        EstT(cont,3) = x2
                        cont = cont +1
                end do
        end do

        j = 1
        CLAVE = .TRUE.
        DO WHILE(CLAVE)
                CLAVE = .FALSE.
                DO k=1,nn-j
                        IF (EstT(k,1).GT.EstT(k+1,1)) THEN
                                AUX1 = EstT(k,1)
                                AUX2 = EstT(k,2)
                                AUX3 = EstT(k,3)
                                EstT(k,1) = EstT(k+1,1)
                                EstT(k,2) = EstT(k+1,2)
                                EstT(k,3) = EstT(k+1,3)
                                EstT(k+1,1) = AUX1
                                EstT(k+1,2) = AUX2
                                EstT(k+1,3) = AUX3
                                CLAVE = .TRUE.
                        ENDIF
```

```
        ENDDO
        j = j+1
END DO
print *, ' '

do j=1,nn
        write(9,110) (EstT(j,i),i=1,3)
end do

do j=1,nn
        t1xx1xx2(j) = EstT(j,1)
        t2xx1xx2(j) = 0
end do

cont3=1
do j=1,nn
        if (t1xx1xx2(j).NE.t1xx1xx2(j+1)) then
                t2xx1xx2(cont3) = t1xx1xx2(j)
                cont3 = cont3 + 1
        end if
end do

write (9,*) ' '
write (9,*) 'El valor crítico es:'
do j=1,nn
        write (9,*) (t2xx1xx2(j))
end do

do i=1,m1+1
        do j=1,m2+1
                RT11(i,j) = 0
        end do
end do

do i=1,m1+1
        do j=1,m2+1
                RT12(i,j) = 0
        end do
end do

write(9,*) ' '
write(9,120)

!#####################################################################
! AQUÍ COMIENZA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE PRUEBA Y EL VALOR
! DE A(alfa) PARA EL PRIMER VALOR DE ALFA (alfa1), MISMO QUE SE
! UTILIZA PARA CALCULAR LA POTENCIA ¡MEDIA
!#####################################################################

tam1 = 0
cont2 = 1
```

```
do while (tam1 <= alfa1)
        RC1 = RT11
        do j=1,cont2
                zalfa = t2xx1xx2(j)
                do h=1,nn
                        if (EstT(h,1) <= zalfa) then
                                kkk = EstT(h,2)
                                lll = EstT(h,3)
                                RT11(kkk+1,lll+1) = 1
                        end if
                end do
        end do
        RT12 = RT12-RC1
        do mm=0,lrep2, 1
                p1 = d0+mm*delta
                p2 = p1-d0
                do ii=0,m1
                        do jj=0,m2
                                if (RT11(jj+1,ii+1) == 1) then
                                        x11 = jj
                                        x22 = ii
                                        probs1(jj+1,ii+1)= dbinom(x11,n1,p1)* &
                                        dbinom(x22,n2,p2)
                                        betas1(mm+1,1) = sum(probs1)
                                endif
                        end do
                end do
        end do
        do i2=0,m1
                do j2=0,m2
                        if (RT12(j2+1,i2+1) == -1) then
                                x11 = i2
                                x22 = j2
                                A11(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                                b11 = 0
                                do j=i2+1,m1+1
                                        ji = j
                                        do k=0,j
                                                kk = k
                                                do l=0,m1+1-j
                                                        ll = l
                                                        b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                        beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                        ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                        beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                        beta(ji+1,n1-ji+2)* &
                                                        beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                        beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                        betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2, &
                                                        1-d0)
```

```
                                        b11 = b11+b22
                                    end do
                                end do
                            end do
                            Bb11(j2+1,i2+1) = b11
                        endif
                    end do
                end do
                tam1 = maxval(betas1)
                write(9,*) tam1
                Tamm1(cont2) = tam1
                Pott1(cont2) = ponderacion*frcn*(sum(A11)+sum(Bb11))
                cont2 = cont2+1
end do

allocate (A2alfa1(cont2-2))

do i=1,cont2-2
        A2alfa1(i) = (1/alfa1)*(alfa1-Tamm1(i))*Pott1(i)
end do

A1alfa1 = sum(A2alfa1)

write(9,*) ' '
write(9,*) '##############################################################'
write(9,*) ' '
write(9,*) 'n1 = ', n1
write(9,*) 'n2 = ', n2
write(9,*) 'alfa = ', alfa1
write(9,*) 'd0 = ', d0
write(9,*) 'delta = ', delta
write(9,*) ' '
write(9,*) 'El tamaño de la prueba es:', Tamm1(cont2-2)
write(9,*) 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
write(9,*) 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
write(9,*) 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(9,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa1

print *, ' '
write(*,*) '##############################################################'
print *, ' '
print *, tam1
print *, 'El tamaño de la prueba es:', Tamm1(cont2-2)
print *, 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
print *, 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
print *, 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(*,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa1

!######################################################
!AQUÍ SE CALCULA LA POTENCIA A LARGO PLAZO
!######################################################
```

```
do i2=0,m1
	do j2=0,m2
		if (RC1(j2+1,i2+1) == 1) then
			x11 = i2
			x22 = j2
			A11(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
			b11 = 0
			do j=i2+1,m1+1
				ji = j
				do k=0,j
					kk = k
					do l=0,m1+1-j
						ll = l
						b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
						beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
						((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
						beta(x22+1,n2-x22+1)* &
						beta(ji+1,n1-ji+2)*beta(kk+1,ji-kk+1)* &
						beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
						betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2,1-d0)
						b11 = b11+b22
					end do
				end do
			end do
			Bb11(j2+1,i2+1) = b11
		endif
	end do
end do
potencia1 = ponderacion*frcn*(sum(A11)+sum(Bb11))

!########################################
!AQUÍ TERMINA EL CÁLCULO DE LA POTENCIA DE LARGO PLAZO
!########################################


print *, 'La potencia de la prueba es:', potencia1
WRITE(9,*) 'La potencia de la prueba es:', potencia1
write(9,*) ' '
write(9,*) '#######################################################'
write(9,*) ' '
write(*,*) ' '
write(*,*) '#######################################################'
write(*,*) ' '

do j=1,m1+1
	print *,(RC1(i,j),i=1,m2+1)
	write(9,*) (RC1(i,j),i=1,m2+1)
end do
```

```
!#################################################################
! AQUÍ COMIENZA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE PRUEBA Y EL
! VALOR DE A(alfa) PARA EL SEGUNDO VALOR   DE ALFA (alfa1),
! MISMO QUE SE UTILIZA PARA CALCULAR LA POTENCIA MEDIA
!#################################################################


write(9,*) ' '
write(9,100)

do i=1,m1+1
        do j=1,m2+1
                RT21(i,j) = 0
        end do
end do

do i=1,m1+1
        do j=1,m2+1
                RT22(i,j) = 0
        end do
end do

tam2 = 0
cont2 = 1

do while (tam2 <= alfa2)
        RC2 = RT21
        do j=1,cont2
                zalfa = t2xx1xx2(j)
                do h=1,nn
                        if (EstT(h,1) <= zalfa) then
                                kkk = EstT(h,2)
                                lll = EstT(h,3)
                                RT21(kkk+1,lll+1) = 1
                        end if
                end do
        end do
        RT22 = RT22-RC2
        do mm=0,lrep2, 1
                p1 = d0+mm*delta
                p2 = p1-d0
                do ii=0,m1
                        do jj=0,m2
                                if (RT21(jj+1,ii+1) == 1) then
                                        x11 = jj
                                        x22 = ii
                                        probs2(jj+1,ii+1)= dbinom(x11,n1,p1)* &
                                        dbinom(x22,n2,p2)
                                        betas2(mm+1,1) = sum(probs2)
                                endif
                        end do
```

```
                end do
        end do
        do i2=0,m1
                do j2=0,m2
                        if (RT22(j2+1,i2+1) == -1) then
                                x11 = i2
                                x22 = j2
                                A12(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                                b11 = 0
                                do j=i2+1,m1+1
                                        ji = j
                                        do k=0,j
                                                kk = k
                                                do l=0,m1+1-j
                                                        ll = l
                                                        b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                        beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                        ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                        beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                        beta(ji+1,n1-ji+2)* &
                                                        beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                        beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                        betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2, &
                                                        1-d0)
                                                        b11 = b11+b22
                                                end do
                                        end do
                                end do
                                Bb12(j2+1,i2+1) = b11
                        endif
                end do
        end do
        tam2 = maxval(betas2)
        write(9,*) tam2
        Tamm2(cont2) = tam2
        Pott2(cont2) = ponderacion*frcn*(sum(A12)+sum(Bb12))
        cont2 = cont2+1
end do

allocate (A2alfa2(cont2-2))

do i=1,cont2-2
        A2alfa2(i) = (1/alfa2)*(alfa2-Tamm2(i))*Pott2(i)
end do

A1alfa2 = sum(A2alfa2)

write(9,*) ' '
write(9,*) '#########################################################'
write(9,*) ' '
write(9,*) ' '
```

```
write(9,*) 'n1 = ', n1
write(9,*) 'n2 = ', n2
write(9,*) 'alfa = ', alfa2
write(9,*) 'd0 = ', d0
write(9,*) 'delta = ', delta
write(9,*) ' '
write(9,*) 'El tamaño de la prueba es:', Tamm2(cont2-2)
write(9,*) 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
write(9,*) 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
write(9,*) 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(9,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa2

write(*,*) ' '
write(*,*) '############################################################'
write(*,*) ' '
print *, tam2
print *, 'El tamaño de la prueba es:', Tamm2(cont2-2)
print *, 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
print *, 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
print *, 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(*,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa2


!########################################################
!AQUÍ SE CALCULA LA POTENCIA A LARGO PLAZO
!########################################################
do i2=0,m1
        do j2=0,m2
                if (RC2(j2+1,i2+1) == 1) then
                        x11 = i2
                        x22 = j2
                        A12(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                        b11 = 0
                        do j=i2+1,m1+1
                                ji = j
                                do k=0,j
                                        kk = k
                                        do l=0,m1+1-j
                                                ll = l
                                                b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                beta(ji+1,n1-ji+2)*beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2,1-d0)
                                                b11 = b11+b22
                                        end do
                                end do
                        end do
                        Bb12(j2+1,i2+1) = b11
```

```
                endif
            end do
        end do
        potencia2 = ponderacion*frcn*(sum(A12)+sum(Bb12))

        !########################################################################
        !AQUÍ TERMINA EL CÁLCULO DE LA POTENCIA DE LARGO PLAZO
        !########################################################################

        print *, 'La potencia de la prueba es:', potencia2
        WRITE(9,*) 'La potencia de la prueba es:', potencia2
        write(9,*) ' '
        write(9,*) '##################################################################'
        write(9,*) ' '
        write(*,*) ' '
        write(*,*) '##################################################################'
        write(*,*) ' '

        PM = ((alfa2*A1alfa2)-(alfa1*A1alfa1))/(alfa2-alfa1)

        do j=1,m1+1
            print *,(RC2(i,j),i=1,m2+1)
            write(9,*) (RC2(i,j),i=1,m2+1)
        end do

        write(*,*) ' '
        write(*,*) '##################################################################'
        write(*,*) ' '
        write(9,*) ' '
        write(9,*) '##################################################################'
        write(9,*) ' '
        Write(9,*) 'La potencia media es:', PM
        print *, ' '
        Write(*,*) 'La potencia media es:', PM
        write(9,*) ' '
        write(9,*) '##################################################################'
        write(9,*) ' '
        write(*,*) ' '
        write(*,*) '##################################################################'
        write(*,*) ' '

        print *, ' '
        call cpu_time(t)
        print *, 'El tiempo requerido fue:', t
        write(9,*) ' '
        write(9,*) 'El tiempo requerido fue:', t
        print *, ' '
        write(*,*) 'Oprime una tecla para finalizar'
        read(*,*) letra
    stop
    end program Farrington_Manning_Exacta
```

```
!####################################################################################
!
! Las funciones gammln, beta y betacf, se obtuvieron del libro "Numerical récipes in FORTRAN
! The art of Scientific Computing Second Edition"
!
!####################################################################################

FUNCTION gammln(xx)
    double precision :: gammln,xx
    INTEGER :: j
    real :: ser,stp,tmp,x,y,cof(6)
    SAVE cof,stp
    DATA cof,stp/76.18009172947146d0,-86.50532032941677d0,&
    24.01409824083091d0,-1.231739572450155d0,.1208650973866179d-2,&
    -.5395239384953d-5,2.5066282746310005d0/
    x=xx
    y=x
    tmp=x+5.5d0
    tmp=(x+0.5d0)*log(tmp)-tmp
    ser=1.000000000190015d0
    do  j=1,6
       y=y+1.d0
       ser=ser+cof(j)/y
    end do
    gammln=tmp+log(stp*ser/x)
return
END

function truncar(n,p)
        real :: n,b,d
        real :: p
        if (p==1) then
                d = 10
        else if (p==2) then
                d = 100
        else if (p==3) then
                d = 1000
        else if (p==4) then
                d = 10000
        else if (p==5) then
                d = 100000
        else if (p==6) then
                d = 1000000
        else if (p==7) then
                d = 10000000
        else if (p==8) then
                d = 100000000
        end if
        truncar = FLOAT (INT(n * d + 0.5)) / d
return
```

```
end

DOUBLE PRECISION FUNCTION beta(z,w)
    double precision :: w,z
!   USES gammln
!   Returns the value of the beta function B ( z;w ) .
    double precision :: gammln
    beta=exp(gammln(z)+gammln(w)-gammln(z+w))
    return
END

DOUBLE PRECISION FUNCTION betai(a,b,x)
    double precision :: a,b,x
    double precision :: bt,betacf,gammln
    if (x .eq. 0. .or. x .eq.1.) then
      bt = 0
    else
       bt = exp(gammln(a+b)-gammln(a)-gammln(b) &
          +a*log(x)+b*log(1.-x))
    endif
    if (x .lt. (a+1.)/(a+b+2.)) then
      betai = bt*betacf(a,b,x)/a
      return
    else
      betai = 1.-bt*betacf(b,a,1.-x)/b
      return
    endif
    END

DOUBLE PRECISION FUNCTION betacf(a,b,x)
    integer :: maxit
    double precision :: a,b,x,eps,fpmin
    parameter (maxit=100, eps=3.e-7, fpmin=1.e-30)
    integer :: m, m2
    double precision :: aa,c,d,del,h,qab,qam,qap
    qab = a+b
    qap = a+1.
    qam = a-1.
    c = 1.
    d = 1.-qab*x/qap
    if(abs(d) .lt. fpmin) d = fpmin
    d = 1./d
    h = d
    do m=1, maxit
      m2 = 2*m
      aa = m*(b-m)*x/((qam+m2)*(a+m2))
      d = 1.+aa*d
      if(abs(d) .lt. fpmin) d = fpmin
      c = 1.+aa/c
      if(abs(c) .lt. fpmin) c = fpmin
      d = 1./d
```

```
        h = h*d*c
        aa = -(a+m)*(qab+m)*x/((a+m2)*(qap+m2))
        d = 1.+aa*d
        if(abs(d) .lt. fpmin) d = fpmin
        c = 1.+aa/c
        if(abs(c) .lt. fpmin) c = fpmin
        d = 1./d
        del = d*c
        h = h*del
        if(abs(del-1.) .lt. eps) goto 1
      end do
   1  betacf = h
      return
END

function dbinom(x,n,p)
      DOUBLE PRECISION :: x, n, p
      DOUBLE PRECISION :: gammln
      DOUBLE PRECISION :: dbinom
      dbinom = exp(gammln(n+1)-gammln(x+1)-gammln(n-x+1)+x*log(p)+&
     (n-x)*log(1-p))
return
end
```

```
!###########################################################################!
!                                                                           !
!   CALCULO PARA EL TAMAÑO DE PRUEBA, POTENCIA Y POTENCIA MEDIA             !
!   PARA LA PREUBA DE RAZON DE VEROSIMILITUDES (RV).                        !
!                                                                           !
!###########################################################################!

!## Este programa calcula el tamaño de prueba, la potencia y
!## la potencia media de la prueba de Razon de Verosimilitudes (RV),
!## para hipótesis de no inferioridad, es decir:
!## H0: p2 <= p1 - d0 vs H1: p2 > p1 - d0

program Farrington_Manning_Exacta
        character :: letra
        logical :: CLAVE
        integer :: h,i,j,k,l,m,n,mm,m1,m2
        integer :: i2,j2,ii,jj,kkk,lll
        integer :: lrep22,lrep2,nn,cont,cont2,cont3
        real :: delta,Tx1x2,lrep,pest1,pest2,sigma,num
        real :: x1,x2, alfa1,alfa2,zalfa, t,tam1,tam2,pet1,pet2
        real :: r1,r2,r3,r4,r5,r6, r7,pi
        real :: AUX1,AUX2,AUX3,frcn,ponderacion
        double precision :: n1,n2,p1,p2,x11,x22,dbinom
        double precision :: b11,b22,potencia1,potencia2
        double precision :: ji,kk,ll,beta,betai,d0,A1alfa1,A1alfa2
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RC1
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RC2
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT11
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT12
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT21
        integer , dimension (:,:) , allocatable :: RT22
        real , dimension (:,:) , allocatable :: EstT
        real , dimension (:) , allocatable :: t1xx1xx2
        real , dimension (:) , allocatable :: t2xx1xx2
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: probs1
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: betas1
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: probs2
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: betas2
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Tamm1
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Tamm2
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Pott1
        double precision , dimension (:) , allocatable :: Pott2
        double precision , dimension (:) , allocatable :: A2alfa1
        double precision , dimension (:) , allocatable :: A2alfa2
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: A11
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: Bb11
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: A12
        double precision , dimension (:,:) , allocatable :: Bb12
        parameter (pi = 3.141593)

        !## Los parámetros del programa son el tamaño de la muestra de referencia(n1),
```

```
      !## el tamaño de la muestra a comparar (n2), el margen de no inferioridad (d0),
      !## el número de puntos en los que se realizará el calculo de la aproximación del
      !## tamaño de prueba (delta, de tal forma que 0 < delta < 1, en esta investigación
      !## se utilizo delta = .001) y los tamaños de prueba nominales (alfa1 y alfa2)
      !## que se utilizarán para el calculo de la potencia media.

      write (*,*) 'Dame el valor de n1, n2, d0, delta, alfa1,alfa2'
      read (*,*) n1, n2, d0,delta, alfa1, alfa2
      m1 = n1
      m2 = n2
      nn = (n1+1)*(n2+1)
      lrep = (1-d0)/delta
      lrep2 =  lrep
      lrep22 = ((1-d0)*(1/delta))+3
      frcn = 1./((n1+1.)*(n2+1.))
      ponderacion = 2/(1+2*d0-d0**2)
      allocate (RC1(m1+1,m2+1))
      allocate (RC2(m1+1,m2+1))
      allocate (RT11(m1+1,m2+1))
      allocate (RT12(m1+1,m2+1))
      allocate (RT21(m1+1,m2+1))
      allocate (RT22(m1+1,m2+1))
      allocate (probs1(m1+1,m2+1))
      allocate (betas1(lrep22,1))
      allocate (probs2(m1+1,m2+1))
      allocate (betas2(lrep22,1))
      allocate (t1xx1xx2(nn))
      allocate (t2xx1xx2(nn))
      allocate (Tamm1(nn))
      allocate (Tamm2(nn))
      allocate (Pott1(nn))
      allocate (Pott2(nn))
      allocate (EstT(nn,3))
      allocate (A11(m1+1,m2+1))
      allocate (Bb11(m1+1,m2+1))
      allocate (A12(m1+1,m2+1))
      allocate (Bb12(m1+1,m2+1))


      cont = 1
      open(unit=9,file='Tamaños_PotsFM_exacta.txt',action='write', &
            status='replace')
      write(9,*) 'Estadístico de prueba ordenados'
      write(9,*) ' '
      write(9,100)
100 format(4x,'Tx1x2',6x,'x1',4x,'x2')
110 format(1x,F9.5,2x,F5.1,2x,F5.1)
120 format(4x,'Tamaños')

      do i=0,m1,1
            x1 = i
```

```
        do j=0,m2,1
            x2 = j
            pest1 = x1/n1
            pest2 = x2/n2
            r1 = -(x1+x2+n1*(1+2*d0)+n2*(1+d0))/(n1+n2)
            r2 = (x2+(x1*(1+2*d0))+(d0*(n2+(n1*(1+d0)))))/(n1+n2)
            r3 = -x1*d0*(1+d0)/(n1+n2)
            r4 = 2*(sqrt((r1**2)-(3*r2))/3)
            r5 = sqrt((r1**2)-(3*r2))/3
            r6 = -(((2*r1**3)/27)-((r1*r2)/3)+r3)/(2*(r5**3))
            if (r6 < -1) then
                r6 = -1
            endif
            if (r6 > 1) then
                r6 = 1
            endif
            r7 = (0.333333334)*acos(r6)+(1.333333334)*pi
            pet1 = r4*cos(r7)-(r1/3) ! p1 de FM
            pet2 = pet1-d0 ! p2 de FM
            sigma = sqrt(((pet1*(1-pet1))/n1) + ((pet2*(1-pet2))/n2))
            Tx1x2 = (pest1-pest2-d0)/sigma
            EstT(cont,1) = Truncar(Tx1x2,5.0)
            EstT(cont,2) = x1
            EstT(cont,3) = x2
            cont = cont +1
        end do
end do

j = 1
CLAVE = .TRUE.
DO WHILE(CLAVE)
        CLAVE = .FALSE.
        DO k=1,nn-j
            IF (EstT(k,1).GT.EstT(k+1,1)) THEN
                AUX1 = EstT(k,1)
                AUX2 = EstT(k,2)
                AUX3 = EstT(k,3)
                EstT(k,1) = EstT(k+1,1)
                EstT(k,2) = EstT(k+1,2)
                EstT(k,3) = EstT(k+1,3)
                EstT(k+1,1) = AUX1
                EstT(k+1,2) = AUX2
                EstT(k+1,3) = AUX3
                CLAVE = .TRUE.
            ENDIF
        ENDDO
        j = j+1
END DO
print *, ' '

do j=1,nn
```

```
        write(9,110) (EstT(j,i),i=1,3)
end do

do j=1,nn
        t1xx1xx2(j) = EstT(j,1)
        t2xx1xx2(j) = 0
end do

cont3=1
do j=1,nn
        if (t1xx1xx2(j).NE.t1xx1xx2(j+1)) then
                t2xx1xx2(cont3) = t1xx1xx2(j)
                cont3 = cont3 + 1
        end if
end do

write (9,*) ' '
write (9,*) 'El valor crítico es:'
do j=1,nn
        write (9,*) (t2xx1xx2(j))
end do

do i=1,m1+1
        do j=1,m2+1
                RT11(i,j) = 0
        end do
end do

do i=1,m1+1
        do j=1,m2+1
                RT12(i,j) = 0
        end do
end do

!################################################################################
! AQUÍ COMIENZA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE PRUEBA Y EL VALOR DE A(alfa)
! PARA EL PRIMER VALOR ! DE ALFA (alfa1), MISMO QUE SE UTILIZA PARA
! CALCULAR LA POTENCIA MEDIA
!################################################################################

write(9,*) ' '
write(9,120)

tam1 = 0
cont2 = 1

do while (tam1 <= alfa1)
        RC1 = RT11
        do j=1,cont2
                zalfa = t2xx1xx2(j)
                do h=1,nn
```

```
                        if (EstT(h,1) <= zalfa) then
                                kkk = EstT(h,2)
                                lll = EstT(h,3)
                                RT11(kkk+1,lll+1) = 1
                        end if
                end do
        end do
        RT12 = RT12-RC1
        do mm=0,lrep2, 1
                p1 = d0+mm*delta
                p2 = p1-d0
                do ii=0,m1
                        do jj=0,m2
                                if (RT11(jj+1,ii+1) == 1) then
                                        x11 = jj
                                        x22 = ii
                                        probs1(jj+1,ii+1)= dbinom(x11,n1,p1)* &
                                        dbinom(x22,n2,p2)
                                        betas1(mm+1,1) = sum(probs1)
                                endif
                        end do
                end do
        end do
        do i2=0,m1
                do j2=0,m2
                        if (RT12(j2+1,i2+1) == -1) then
                                x11 = i2
                                x22 = j2
                                A11(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                                b11 = 0
                                do j=i2+1,m1+1
                                        ji = j
                                        do k=0,j
                                                kk = k
                                                do l=0,m1+1-j
                                                        ll = l
                                                        b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                        beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                        ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                        beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                        beta(ji+1,n1-ji+2)* &
                                                        beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                        beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                        betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2, &
                                                        1-d0)
                                                        b11 = b11+b22
                                                end do
                                        end do
                                end do
                                Bb11(j2+1,i2+1) = b11
                        endif
```

```
                end do
        end do
        tam1 = maxval(betas1)
        write(9,*) tam1
        Tamm1(cont2) = tam1
        Pott1(cont2) = ponderacion*frcn*(sum(A11)+sum(Bb11))
        cont2 = cont2+1
end do

allocate (A2alfa1(cont2-2))

do i=1,cont2-2
        A2alfa1(i) = (1/alfa1)*(alfa1-Tamm1(i))*Pott1(i)
end do

A1alfa1 = sum(A2alfa1)

write(9,*) ' '
write(9,*) '########################################################'
write(9,*) ' '
write(9,*) 'n1 = ', n1
write(9,*) 'n2 = ', n2
write(9,*) 'alfa = ', alfa1
write(9,*) 'd0 = ', d0
write(9,*) 'delta = ', delta
write(9,*) ' '
write(9,*) 'El tamaño de la prueba es:', Tamm1(cont2-2)
write(9,*) 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
write(9,*) 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
write(9,*) 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(9,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa1


print *, ' '
write(*,*) '########################################################'
print *, ' '
print *, tam1
print *, 'El tamaño de la prueba es:', Tamm1(cont2-2)
print *, 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
print *, 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
print *, 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(*,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa1

!##################################################
!AQUÍ SE CALCULA LA POTENCIA A LARGO PLAZO
!##################################################

do i2=0,m1
        do j2=0,m2
                if (RC1(j2+1,i2+1) == 1) then
                        x11 = i2
```

```
                              x22 = j2
                              A11(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                              b11 = 0
                              do j=i2+1,m1+1
                                    ji = j
                                    do k=0,j
                                          kk = k
                                          do l=0,m1+1-j
                                                ll = l
                                                b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                beta(ji+1,n1-ji+2)*beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2,1-d0)
                                                b11 = b11+b22
                                          end do
                                    end do
                              end do
                              Bb11(j2+1,i2+1) = b11
                        endif
            end do
end do
potencia1 = ponderacion*frcn*(sum(A11)+sum(Bb11))

!##################################################################
!AQUÍ TERMINA EL CÁLCULO DE LA POTENCIA DE LARGO PLAZO
!##################################################################


print *, 'La potencia de la prueba es:', potencia1
WRITE(9,*) 'La potencia de la prueba es:', potencia1
write(9,*) ' '
write(9,*) '############################################################'
write(9,*) ' '
write(*,*) ' '
write(*,*) '############################################################'
write(*,*) ' '


do j=1,m1+1
      print *,(RC1(i,j),i=1,m2+1)
      write(9,*) (RC1(i,j),i=1,m2+1)
end do

!################################################################################
! AQUÍ COMIENZA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE PRUEBA Y EL VALOR DE A(alfa)
! PARA EL SEGUNDO VALOR DE ALFA (alfa1), MISMO QUE SE UTILIZA PARA
! CALCULAR LA POTENCIA MEDIA
!################################################################################
```

```
write(9,*) ' '
write(9,100)

do i=1,m1+1
	do j=1,m2+1
		RT21(i,j) = 0
	end do
end do

do i=1,m1+1
	do j=1,m2+1
		RT22(i,j) = 0
	end do
end do

tam2 = 0
cont2 = 1

do while (tam2 <= alfa2)
	RC2 = RT21
	do j=1,cont2
		zalfa = t2xx1xx2(j)
		do h=1,nn
			if (EstT(h,1) <= zalfa) then
				kkk = EstT(h,2)
				lll = EstT(h,3)
				RT21(kkk+1,lll+1) = 1
			end if
		end do
	end do
	RT22 = RT22-RC2
	do mm=0,lrep2, 1
		p1 = d0+mm*delta
		p2 = p1-d0
		do ii=0,m1
			do jj=0,m2
				if (RT21(jj+1,ii+1) == 1) then
					x11 = jj
					x22 = ii
					probs2(jj+1,ii+1)= dbinom(x11,n1,p1)* &
					dbinom(x22,n2,p2)
					betas2(mm+1,1) = sum(probs2)
				endif
			end do
		end do
	end do
	do i2=0,m1
		do j2=0,m2
			if (RT22(j2+1,i2+1) == -1) then
				x11 = i2
```

```
                                        x22 = j2
                                        A12(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                                        b11 = 0
                                        do j=i2+1,m1+1
                                                ji = j
                                                do k=0,j
                                                        kk = k
                                                        do l=0,m1+1-j
                                                                ll = l
                                                                b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                                beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                                ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                                beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                                beta(ji+1,n1-ji+2)* &
                                                                beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                                beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                                betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2, &
                                                                1-d0)
                                                                b11 = b11+b22
                                                        end do
                                                end do
                                        end do
                                        Bb12(j2+1,i2+1) = b11
                                endif
                        end do
                end do
                tam2 = maxval(betas2)
                write(9,*) tam2
                Tamm2(cont2) = tam2
                Pott2(cont2) = ponderacion*frcn*(sum(A12)+sum(Bb12))
                cont2 = cont2+1
end do

allocate (A2alfa2(cont2-2))

do i=1,cont2-2
        A2alfa2(i) = (1/alfa2)*(alfa2-Tamm2(i))*Pott2(i)
end do

A1alfa2 = sum(A2alfa2)

write(9,*) ' '
write(9,*) '############################################################'
write(9,*) ' '
write(9,*) ' '
write(9,*) 'n1 = ', n1
write(9,*) 'n2 = ', n2
write(9,*) 'alfa = ', alfa2
write(9,*) 'd0 = ', d0
write(9,*) 'delta = ', delta
write(9,*) ' '
```

```
write(9,*) 'El tamaño de la prueba es:', Tamm2(cont2-2)
write(9,*) 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
write(9,*) 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
write(9,*) 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(9,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa2

write(*,*) ' '
write(*,*) '#########################################################'
write(*,*) ' '
print *, tam2
print *, 'El tamaño de la prueba es:', Tamm2(cont2-2)
print *, 'El valor crítico es:', t2xx1xx2(cont2-2)
print *, 'El valor de x1 es:', EstT(cont2-1,2)
print *, 'El valor de x2 es:', EstT(cont2-1,3)
Write(*,*) 'Elvalor de A(alfa) es:', A1alfa2

!###############################
!AQUÍ SE CALCULA LA POTENCIA A LARGO PLAZO
!###############################

do i2=0,m1
        do j2=0,m2
                if (RC2(j2+1,i2+1) == 1) then
                        x11 = i2
                        x22 = j2
                        A12(j2+1,i2+1) = betai(n2-x22+1.,x22+1.,d0)
                        b11 = 0
                        do j=i2+1,m1+1
                                ji = j
                                do k=0,j
                                        kk = k
                                        do l=0,m1+1-j
                                                ll = l
                                                b22 = ((-1)**ll)*(d0**(kk+ll))* &
                                                beta(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2)/ &
                                                ((n1+2)*(ji+1)*(n1-ji+2)* &
                                                beta(x22+1,n2-x22+1)* &
                                                beta(ji+1,n1-ji+2)*beta(kk+1,ji-kk+1)* &
                                                beta(ll+1,n1-ji-ll+2))* &
                                                betai(x22+ji-kk+1,n1+n2-ji-ll-x22+2,1-d0)
                                                b11 = b11+b22
                                        end do
                                end do
                        end do
                        Bb12(j2+1,i2+1) = b11
                endif
        end do
end do
potencia2 = ponderacion*frcn*(sum(A12)+sum(Bb12))

!################################################################
```

```
	!AQUÍ TERMINA EL CÁLCULO DE LA POTENCIA DE LARGO PLAZO
	!###############################################################

	print *, 'La potencia de la prueba es:', potencia2
	WRITE(9,*) 'La potencia de la prueba es:', potencia2
	write(9,*) ' '
	write(9,*) '############################################################'
	write(9,*) ' '
	write(*,*) ' '
	write(*,*) '############################################################'
	write(*,*) ' '

	PM = ((alfa2*A1alfa2)-(alfa1*A1alfa1))/(alfa2-alfa1)

	do j=1,m1+1
		print *,(RC2(i,j),i=1,m2+1)
		write(9,*) (RC2(i,j),i=1,m2+1)
	end do

	write(*,*) ' '
	write(*,*) '############################################################'
	write(*,*) ' '
	write(9,*) ' '
	write(9,*) '############################################################'
	write(9,*) ' '
	Write(9,*) 'La potencia media es:', PM
	print *, ' '
	Write(*,*) 'La potencia media es:', PM
	write(9,*) ' '
	write(9,*) '############################################################'
	write(9,*) ' '
	write(*,*) ' '
	write(*,*) '############################################################'
	write(*,*) ' '

	print *, ' '
	call cpu_time(t)
	print *, 'El tiempo requerido fue:', t
	write(9,*) ' '
	write(9,*) 'El tiempo requerido fue:', t
	print *, ' '
	write(*,*) 'Oprime una tecla para finalizar'
	read(*,*) letra
stop
end program Farrington_Manning_Exacta
```

```
!##################################################################################
!
! Las funciones gammln, beta y betacf, se obtuvieron del libro "Numerical récipes in FORTRAN
! The art of Scientific Computing Second Edition"
!
!##################################################################################

FUNCTION gammln(xx)
   double precision :: gammln,xx
   INTEGER :: j
   real :: ser,stp,tmp,x,y,cof(6)
   SAVE cof,stp
   DATA cof,stp/76.18009172947146d0,-86.50532032941677d0,&
   24.01409824083091d0,-1.231739572450155d0,.1208650973866179d-2,&
   -.5395239384953d-5,2.5066282746310005d0/
   x=xx
   y=x
   tmp=x+5.5d0
   tmp=(x+0.5d0)*log(tmp)-tmp
   ser=1.000000000190015d0
   do  j=1,6
     y=y+1.d0
     ser=ser+cof(j)/y
   end do
   gammln=tmp+log(stp*ser/x)
return
END

function truncar(n,p)
      real :: n,b,d
      real :: p
      if (p==1) then
            d = 10
      else if (p==2) then
            d = 100
      else if (p==3) then
            d = 1000
      else if (p==4) then
            d = 10000
      else if (p==5) then
            d = 100000
      else if (p==6) then
            d = 1000000
      else if (p==7) then
            d = 10000000
      else if (p==8) then
            d = 100000000
      end if
      truncar = FLOAT (INT(n * d + 0.5)) / d
return
end
```

```
DOUBLE PRECISION FUNCTION beta(z,w)
    double precision :: w,z
    double precision :: gammln
    beta=exp(gammln(z)+gammln(w)-gammln(z+w))
    return
END

DOUBLE PRECISION FUNCTION betai(a,b,x)
    double precision :: a,b,x
    double precision :: bt,betacf,gammln
    if (x .eq. 0. .or. x .eq.1.) then
      bt = 0
    else
       bt = exp(gammln(a+b)-gammln(a)-gammln(b) &
          +a*log(x)+b*log(1.-x))
    endif
    if (x .lt. (a+1.)/(a+b+2.)) then
      betai = bt*betacf(a,b,x)/a
      return
    else
      betai = 1.-bt*betacf(b,a,1.-x)/b
      return
    endif
    END

DOUBLE PRECISION FUNCTION betacf(a,b,x)
    integer :: maxit
    double precision :: a,b,x,eps,fpmin
    parameter (maxit=100, eps=3.e-7, fpmin=1.e-30)
    integer :: m, m2
    double precision :: aa,c,d,del,h,qab,qam,qap
    qab = a+b
    qap = a+1.
    qam = a-1.
    c = 1.
    d = 1.-qab*x/qap
    if(abs(d) .lt. fpmin) d = fpmin
    d = 1./d
    h = d
    do m=1, maxit
      m2 = 2*m
      aa = m*(b-m)*x/((qam+m2)*(a+m2))
      d = 1.+aa*d
      if(abs(d) .lt. fpmin) d = fpmin
      c = 1.+aa/c
      if(abs(c) .lt. fpmin) c = fpmin
      d = 1./d
      h = h*d*c
      aa = -(a+m)*(qab+m)*x/((a+m2)*(qap+m2))
      d = 1.+aa*d
```

```
        if(abs(d) .lt. fpmin) d = fpmin
        c = 1.+aa/c
        if(abs(c) .lt. fpmin) c = fpmin
        d = 1./d
        del = d*c
        h = h*del
        if(abs(del-1.) .lt. eps) goto 1
      end do
   1  betacf = h
      return
END

function dbinom(x,n,p)
      DOUBLE PRECISION :: x, n, p
      DOUBLE PRECISION :: gammln
      DOUBLE PRECISION :: dbinom
      dbinom = exp(gammln(n+1)-gammln(x+1)-gammln(n-x+1)+x*log(p)+&
     (n-x)*log(1-p))
return
end
```

Bibliografía

[1] Almendra-Arao F, Sotres-Ramos D. Comparison of some non-inferiority asymptotic statistical tests for two independent proportions. Agrociencia. 2009;43:163-172.

[2] Almendra-Arao, F. A study of the classical asymptotic noninferiority test for two binomial proportions. Drug Inf. J. 2009;43:567-572.

[3] Almendra-Arao, F. Barnard convex sets. Communications in Statistics - Theory and Methods. 2011; 40: 2574-2582.

[4] Almendra-Arao, F. Efficient calculation of test sizes for non-inferiority. Computational Statistics & Data Analysis. 2012; 56: 4138-4145.

[5] Barnard G. A. Significance Tests for 2 x 2 tables. Biometrika. 1947; 34: 123-138.

[6] Berger, R. Power comparison of exact unconditional tests for comparing two binomial proportions. Institute of Statistics Mimeo Series No. 2266. 1994.

[7] Blackwelder, W. “Proving the null hypothesis” in clinical trials. Controlled Clinical Trials. 1982; 3: 345-353.

[8] Böhning, D., and C. Viwatwongkasem. Revisiting proportion estimators. Statistical Methods in Medical Res. 2005; 14: 147-169

[9] Chan, I. S. F. Proving non-inferiority or equivalence of two treatments with dichotomous endpoints using exact methods. Statistical Methods in Medical Research. 2003; 12: 37-58.

[10] Chan, I. S. F. Exact tests of equivalence and efficacy with a non-zero lower bound for comparative studies. Statistics in Medicine. 1998; 17: 1403-1413.

[11] Farrington, C., and G. Manning. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. Statistics in Medicine. 1990; 9: 1447-1454.

[12] Hauck, W., and S. Anderson. A comparison of large-sample confidence interval methods for the difference of two binomial probabilities. The American Statistician. 1986; 40: 318-322.

[13] Hogg, R.V., and Craig, A.T. Introduction to Mathematical Statistics. Fifth Edition. Prentice Hall Inc. USA. 1995.

[14] ICH Expert Working Group. ICH harmonized tripartite guideline, statistical principles for clinical trials. Statistics in Medicine. 1999;18:1905–1942.

[15] Kawasaki Y., F. Zhang, and E. Miyaoka. Comparisons of test statistics for noninferiority test for the difference between two independent binominal proportions. American Journal of Biostatistics. 2010; 1: 23-31.

[16] Li, Z., and C. Chuang-Stein. A note on comparing two binomial proportions in confirmatory noninferiority trials. Drug Information Journal. 2006; 40: 203-208.

[17] Martín-Andrés A., and I. Herranz-Tejedor. Asymptotical tests on the equivalence, substantial difference and non-inferiority problems with two proportions. Biometrical Journal. 2004; 46: 305-319.

[18] Martín-Andrés A., and I. Herranz-Tejedor. Exact unconditional non-classical tests on the difference of two proportions. Computational statistics & data analysis. 2004; 45: 373-388.

[19] Martín-Andrés A., M.J. Sánchez-Quevedo, and A. Silva-Mato. Fhisher's mid-p-value arrangement in 2 x 2 comparative trials. Computational statistics & data analysis. 1998; 29: 107-115.

[20] Martín-Andrés A., and A. Silva-Mato. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational statistics & data analysis. 1994; 17: 555-574.

[21] Munk A., G. Skipka, and B. Stratmann. Testing general hypotheses under binomial sampling: the two simple case-asymptotic theory and exact procedures. Computational statistics & data analysis. 2005; 49: 723-739.

[22] Röhmel, J. Problems with existing procedures to calculate exact unconditional p-values for noninferiority/superiority and confidence intervals for two binomials and how to resolve them. Biometrical Journal. 2005; 47: 37-47.

[23] Röhmel J. and Mansmann, U. Letter to the editor on Exact test of equivalence andefficacy with a non-zero lower bound for comparative studies. Statistics in Medicine.1999;18:1734-1735.

[24] Röhmel J. and U. Mansmann. Unconditional non-asymptotic one-sided tests for independent binomial proportions when the interest lies in showing non-inferiority and/or superiority. Biometrical Journal 199; 2: 149-170.

[25] Skipka G., A. Munk, and G. Freitag. Unconditional exact tests for the difference of binomial probabilities -contrasted and compared. Computational statistics & data analysis. 2004; 47: 757-773.

[26] Soulakova JN and BC Bright. Applications of asymptotic confidence intervals with continuity corrections for asymmetric comparison in noninferiority trials. Pharmaceutical Statistics. 2013; 12: 147-155.

[27] Sotres-Ramos, D., Almendra-Arao, F. and Ramírez-Figueroa, C. Exact critical values for Farrington-Manning Noninferiority Exact Test. Drug Information Journal. 2010; 44: 159-164.

[28] Sotres-Ramos, D., Almendra-Arao, F. and Anguiano-Mondragón, E. A New Method for the Comparison of Powers of Noninferiority Exact Tests for the Difference of Proportions. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. Aceptado.