



Una propuesta para aumentar el número de puntos de soporte en un diseño D-óptimo bayesiano en un modelo de dos compartimientos

A propose to increase the number of support points in Bayesian D-optimal design in a two-compartment models

Cristian Fernando Tellez^a
cristiantellez@usantotomas.edu.co

Víctor Ignacio López-Ríos^b
vilopez@unal.edu.co

Diego Fernando Lemus^c
diego.lemus@usantotomas.edu.co

Resumen

Se implementa la metodología propuesta por Tellez & López-Ríos (2013) para el aumento del número de puntos de soporte en un diseño D-óptimo bayesiano en modelos de dos compartimientos. Se consideran los datos presentados en Fresen (1986), referido en Atkinson et al. (2007), donde se modela la relación entre la cantidad de Teofilina inoculada en la sangre de un potro y el tiempo de reacción de dicho medicamento a partir de un modelo de dos compartimientos. Los resultados analíticos obtenidos en el trabajo enunciado previamente se validan y se muestra el buen comportamiento de la metodología en términos de potencia y eficiencia al compararlos con otros diseños disponibles en la literatura.

Palabras clave: diseño D-óptimo bayesiano, modelos bicompartimentales, teofilina.

Abstract

The methodology proposed by Tellez & López-Ríos (2013) for increasing the number of support points in a design is implemented in a D -optimal Bayesian design by two-compartment models. Data presented on Fresen(1986) are considered, referenced on Atkinson et al. (2007), where they modeled the ratio between Theophylline inoculated into the blood of a pony and the reaction time of the drug from a

^aDocente. Facultad de Estadística. Universidad Santo Tomás. Colombia.

^bProfesor Asociado, Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia.

^cDocente tiempo completo, Facultad de Estadística, Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia.

two-compartment model. The analytical results obtained in the paper previously validated and good behavior of the method is shown in terms of power and efficiency when compared to other designs available in the literature.

Keywords: bayesian D-optimal design, theophylline, two-compartment models.

1. Introducción

En la teoría de los diseños óptimos se conoce que el diseño D-óptimo encontrado para la estimación de los parámetros en un modelo lineal o no lineal en los parámetros con los supuestos usuales de independencia y normalidad en los errores, tiene tantos puntos de soporte como parámetros a estimar del modelo (ver Atkinson et al. (2007)). En modelos no lineales, dicho diseño depende de la elección de los valores locales para el vector de parámetros o de una distribución *a priori* elegida apropiadamente para describir el comportamiento o conocimiento que el investigador tiene acerca de los parámetros del modelo de interés. En este último caso, se pueden construir distribuciones *a priori* que al ser consideradas en el criterio de D-optimalidad (para una mejor comprensión de los criterios de optimalidad se puede consultar López-Ríos & Ramos-Quiroga (2007), Atkinson et al. (2007) y Fedorov & Hackl (1997)), el diseño óptimo resultante tiene tantos puntos de soporte como parámetros desee estimar el investigador. Pero esta situación no es la más adecuada, desde el punto de vista práctico, ya que el diseño obtenido no es de utilidad para la realización de pruebas de falta de ajuste del modelo propuesto. Varios autores han propuesto soluciones para enfrentar este problema, se puede consultar los trabajos de O'Brien (1995), Argumedo-Galván & López-Ríos (2014) y Tellez & López-Ríos (2013). En el artículo de Argumedo-Galván & López-Ríos (2014) los autores proponen una metodología para el incremento de los puntos de soporte en diseños D-óptimos locales.

En Tellez & López-Ríos (2013) se generaliza dicha metodología para el caso de diseños D-óptimos Bayesianos y se usa un modelo de decrecimiento exponencial como ilustración, donde los datos provenían de un estudio donde se investiga la acción conjunta de mezclas de ácidos fenólicos en la inhibición del crecimiento de las raíces del tipo de hierba *perennial ryegrass* (*Lolium perenne* L.) y su significado en investigación alelopática.

En este artículo se evalúa el comportamiento de la metodología propuesta en Tellez & López-Ríos (2013) en un modelo de dos compartimientos, se construyen diseños analizando la potencia y la eficiencia y adicionalmente se investiga la efectividad de la metodología para este modelo. Lo anterior se justifica por el hecho de que los diseños son modelos dependientes. Los datos a analizar provienen de Fresen (1986), referido en Atkinson et al. (2007), y describen la relación entre la cantidad de Teofilina inoculada en la sangre de un potro y el tiempo de reacción de dicho medicamento. Se determina, vía simulación, que la metodología de interés presenta mayores potencias y eficiencias en comparación con las demás propuestas consideradas en el estudio. El código R empleado para obtener los resultados de simulación está disponible previa solicitud al correo de los autores.

2. Metodología

En Tellez & López-Ríos (2013) se presenta una generalización de la metodología propuesta por Argumedo-Galván & López-Ríos (2014); a fin de aumentar el número de puntos de soporte en un diseño D-óptimo bayesiano a partir de:

$$\xi_N = (1 - \delta)\xi_D + \delta\xi_x, \quad (1)$$

o de forma explícita

$$\xi_N = \left\{ \begin{array}{cccc} x_1 & \cdots & x_p & x \\ \frac{1-\delta}{p} & \cdots & \frac{1-\delta}{p} & \delta \end{array} \right\}. \quad (2)$$

Donde ξ_D es el diseño D_π -óptimo asumiendo que este tiene p puntos de soporte y δ es una constante de ponderación del diseño ξ_x , el cual tiene todo su peso concentrado en el punto x .

Una expresión equivalente para la función de sensibilidad del diseño D_π , empleando la metodología propuesta en (1) y asumiendo la D-eficiencia del diseño ξ_N fija, es la siguiente:

$$d(x; \xi_D) = \int (|M(\xi_D; \theta)|^m - 1) \frac{1 - \delta}{\delta} \pi(\theta) d\theta. \quad (3)$$

donde $\varepsilon_{f_{\xi_D}}(\xi_N)$ es la D_π -eficiencia del diseño ξ_N , $m = \varepsilon_{f_{\xi_D}}^p(\xi_N) - 1$ y p el número de parámetros del modelo.

Con los x 's que satisfacen la ecuación (3) y los puntos de soporte del diseño D_π -óptimo, se halla el nuevo diseño ξ_N el cual tendrá los p puntos del diseño D_π y los s nuevos puntos adicionales, es decir, tendrá $p + s$ puntos de soporte.

Con el fin de entender el procedimiento que se va a realizar con el modelo de dos compartimientos, se describen brevemente los pasos presentados en la sección 4 del artículo de Tellez & López-Ríos (2013), donde se presenta el algoritmo propuesto por los autores para la escogencia de δ . Se parte del diseño D_π -óptimo, y se fijan: el número de corridas experimentales (N), la eficiencia del diseño ξ_N y una rejilla fija para δ . Se encuentra el diseño $\xi_{iN} = (1 - \delta_i)\xi_D + \delta_i\xi_x$

donde δ_i es un punto de la rejilla definido para δ . El diseño ξ_N se convierte en un diseño exacto de tamaño N usando la metodología de Fedorov & Hackl (1997). Con los diseños exactos asociados a cada δ_i , se define como estrategia determinar cuál de estos es el mejor (lo cual implica escoger uno o varios diseños) de tal forma que el diseño resultante maximice la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo propuesto. El algoritmo para calcular la potencia de la prueba de falta de ajuste se desarrolla en dos pasos. En el primero, se identifica una distribución empírica para el estadístico $-2\log(\Lambda)$ en muestras pequeñas. En el segundo, se procede a calcular la potencia de la prueba. Para mayores detalles se puede consultar la sección 4 del artículo de Tellez & López-Ríos (2013)

3. Análisis de la metodología para un modelo de dos compartimientos

En Fresen (1984) referido en Atkinson et al. (2007) se presentan los tiempos (en minutos) y concentraciones de Teofilina en la sangre de dieciocho potro a los que inicialmente se le suministran una dosis de 15mg/Kg. Entre otros, el estudio tenía como objetivo estimar la curva de concentración de la Teofilina a partir de las diferentes concentraciones medidas en 18 muestras de sangre. Para analizar estos datos se usará el siguiente modelo no lineal, versión parametrizada del modelo de dos compartimientos que se presenta en la literatura:

$$Y = \eta(t; \theta) + \epsilon$$

donde:

$$\eta(t; \theta) = \theta_3 \left\{ e^{-\theta_2 t} - e^{-\theta_1 t} \right\}, \text{ donde } t > 0, \theta_1 > \theta_2 > 0 \text{ y } \theta_3 > 0. \quad (4)$$

en la tabla 1 se presentan las mediciones y en la figura 3 el gráfico de dispersión de los datos.

Tabla 1: *datos de Teofilina. Fuente: Atkinson et al. (2007)*

i	Tiempo	Concentración	i	Tiempo	Concentración
1	0.17	10.10	10	4.00	16.10
2	0.33	14.80	11	5.00	15.00
3	0.50	19.90	12	6.00	14.20
4	0.67	22.10	13	8.00	13.20
5	1.00	20.80	14	10.00	12.30
6	1.50	20.30	15	12.00	10.80
7	2.00	19.70	16	24.00	6.50
8	2.50	18.90	17	30.00	4.60
9	3.00	17.30	18	48.00	1.70

En la tabla 2 y figura 2 se presenta, respectivamente, un resumen del ajuste del modelo considerado en (4) y su bondad de ajuste al gráfico de dispersión de los datos considerados.

Tabla 2: *parámetros estimados del modelo. Fuente: elaboración propia.*

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
θ_1	4.30	0.47	9.13	0.00
θ_2	0.06	0.00	12.06	0.00
θ_3	21.79	0.60	36.16	0.00

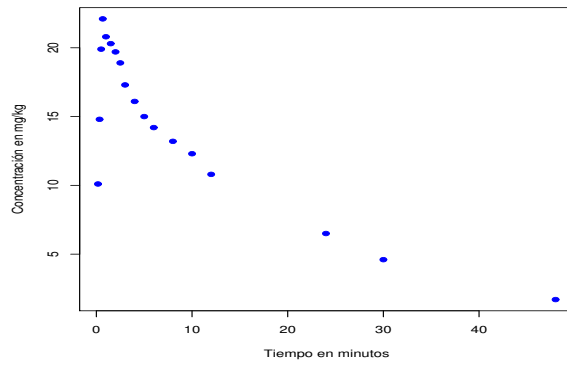


Figura 1: gráfico de dispersión: concentración de Teofilina versus Tiempo. Fuente: elaboración propia.

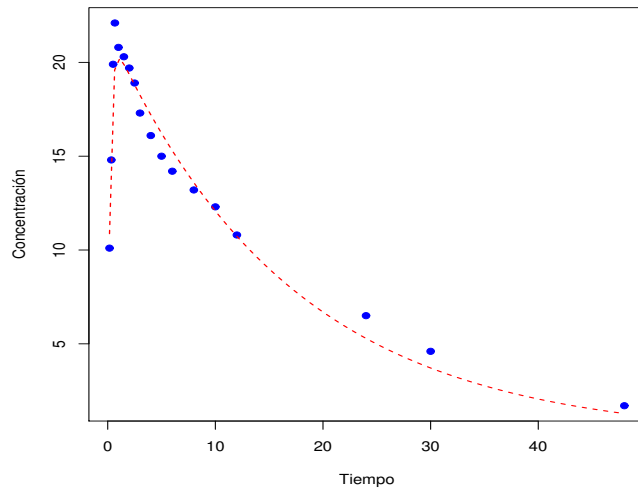


Figura 2: modelo ajustado. Fuente: elaboración propia.

3.1. Diseño D_π -óptimo utilizando una distribución *a priori* Lognormal

Para encontrar los puntos de soporte adicionales del diseño D_π -óptimo promediado por una distribución *a priori* en el modelo de dos compartimientos dado en 4, se toma como distribución *a priori* apropiada para los parámetros la distribución lognormal multivariada. Cabe resaltar que el único requerimiento para la distribución *a priori* es que proporcione tantos puntos de soporte como parámetros tenga

el modelo y para este caso en particular, sea de soporte positivo. Para hallar los parámetros asociados a esta distribución se usó la información obtenida al hacer el ajuste inicial de los datos analizados, se igualan el estimador máximo verosímil de cada parámetro y la varianza estimada del modelo con la media y varianza de la distribución lognormal respectivamente:

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_1 :

$$4.3 = \exp\left(\mu_1 + \frac{\sigma_1^2}{2}\right)$$

$$2.1 = \left(e^{\sigma_1^2} - 1\right) e^{2\mu_1 + \sigma_1^2}$$

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_2 :

$$0.06 = \exp\left(\mu_2 + \frac{\sigma_2^2}{2}\right)$$

$$2.1 = \left(e^{\sigma_2^2} - 1\right) e^{2\mu_2 + \sigma_2^2}$$

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_3 :

$$21.79 = \exp\left(\mu_3 + \frac{\sigma_3^2}{2}\right)$$

$$2.1 = \left(e^{\sigma_3^2} - 1\right) e^{2\mu_3 + \sigma_3^2}$$

Al resolver las anteriores ecuaciones en términos de (μ_1, σ_1) , (μ_2, σ_2) y (μ_3, σ_3) se obtiene:

$$\theta_1 \sim \text{lognormal}(1.405, 0.108)$$

$$\theta_2 \sim \text{lognormal}(0.03, 6.37)$$

$$\theta_3 \sim \text{lognormal}(3.03, 0.092)$$

La distribución lognormal multivariada bajo el supuesto de independencia entre los parámetros se halla como el producto de las distribuciones univariadas, es decir:

$$\begin{aligned} & \pi(\theta_1, \theta_2, \theta_3) \\ &= \frac{1}{0.996 \theta_1 \theta_2 \theta_3} \exp \left[-\frac{1}{2} \left\{ \frac{(\ln \theta_1 - 1.405)^2}{0.108} + \frac{(\ln \theta_2 - 0.03)^2}{6.37} + \frac{(\ln \theta_3 - 3.03)^2}{0.092} \right\} \right] \end{aligned} \quad (5)$$

Para encontrar el diseño D_π -óptimo, se hallan las derivadas de la función $\eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)$ con respecto a cada uno de los parámetros del modelo; es decir:

derivada de $\eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)$ con respecto a θ_1

$$\frac{\partial \eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_1} = \theta_3 t \exp(-\theta_1 t). \quad (6)$$

Derivada de $\eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)$ con respecto a θ_2

$$\frac{\partial \eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_2} = -\theta_3 t \exp(-\theta_2 t). \quad (7)$$

Derivada de $\eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)$ con respecto a θ_3

$$\frac{\partial \eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_2} = \exp(-\theta_2 t) - \exp(-\theta_1 t). \tag{8}$$

Así,

$$f(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3) = \left[\frac{\partial \eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\theta_1}, \frac{\partial \eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\theta_2}, \frac{\partial \eta(t; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\theta_3} \right]^T. \tag{9}$$

luego, la matriz de información de Fisher se obtiene a partir de la ecuación (9). Para obtener el diseño mostrado en (10) se utiliza el algoritmo expuesto en Atkinson et al. (2007). Se verifica que este diseño es D_π -óptimo cuando al graficar la función de sensibilidad se observa que el máximo de esta es igual a tres, el número de parámetros del modelo y a su vez se alcanza en los puntos de soporte del diseño (ver figura 3)

$$\xi_D = \left\{ \begin{array}{ccc} 0.23 & 1.38 & 18.44 \\ 0.33 & 0.33 & 0.33 \end{array} \right\} \tag{10}$$

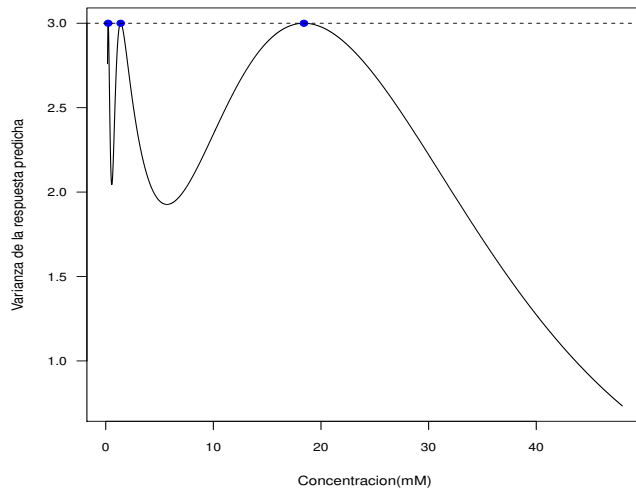


Figura 3: función de sensibilidad $d(t, \xi_D, \theta_0)$. Fuente: elaboración propia.

3.2. Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta

El diseño encontrado en (10) no permite validar la adecuación del modelo, dado que tiene tantos puntos de soporte como parámetros tiene el modelo, por ende, resulta necesario encontrar un diseño pseudo-óptimo que tenga más de tres puntos

de soporte que permita realizar la prueba de falta de ajuste. En este artículo se construyen diseños pseudo-óptimos con uno a cinco puntos de soporte adicionales (ver tabla 4) utilizando la metodología propuesta en Tellez & López-Ríos (2013). Para la construcción de estos diseños se tomaron dieciocho corridas experimentales, coincidiendo con el número de observaciones de la base de datos analizada, las eficiencias (denotadas por ef_{D_π}) para cada uno de los nuevos diseños ξ_N se fijó en 0.9 y los valores o intervalos para δ (ver anexo) según el número de puntos a adicionar se muestran en la tabla 3.

Los diseños ξ_N de la tabla 4 están nombrados de la forma $\xi_{N_{i,j}}$ y se lee como el j -ésimo diseño con i puntos adicionales.

Tabla 3: *intervalo para δ según el número de puntos a adicionar. Fuente: elaboración propia.*

Puntos a adicionar	Intervalo para δ
1	(0.21,0.4)
2	0.208
3	0.206
4	0.198
5	(0.15,0.19)

Nótese que en los casos donde se adicionan 2, 3 o 4 puntos solo se da la posibilidad de elegir un solo valor de δ de acuerdo con la propuesta presentada en O'Brien (1995).

En la Tabla 4 se muestran los diseños pseudo-óptimos obtenidos utilizando la metodología propuesta con 1, 2, ..., 5 puntos de soporte y sus respectivas eficiencias, la idea es entonces, tomar aquellos diseños en donde la potencia de la prueba de falta de ajuste sea la más alta en términos del número de puntos adicionales.

3.3. Distribución empírica del estadístico $-2\text{Log}(\Lambda)$ para muestras pequeñas y cálculo de potencia de los diseños pseudo-óptimos

Para efectos de ilustrar la aplicación de la metodología se analizará el caso de aquellos diseños donde se adicionan uno y cinco puntos de soporte. Note que, como se observa en la tabla 3, el intervalo para δ permite construir más de un diseño.

La idea es hallar diseños que maximicen la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo 4. Para el cálculo de dichas potencias se debe encontrar una distribución para el estadístico $-2\log(\Lambda)$ en muestras pequeñas.

A fin de determinar el número adecuado de simulaciones que permita hallar la distribución empírica del estadístico $-2\log(\Lambda)$, se propone calcular las normas de las diferencias de los cuantiles con distinto número de simulaciones y escoger aquel, en donde la diferencia sea menor que un ϵ dado. Esto con el fin de de optimizar, de algún modo, el tiempo computacional.

Tabla 4: *diseños pseudo-óptimos. Fuente: elaboración propia.*

Puntos	Diseños ξ_N	Eficiencias
1	$\xi_{N_{11}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 33.35 \\ 0.26 & 0.26 & 0.26 & 0.21 \end{matrix} \right\}$	0.91
	$\xi_{N_{12}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 36.45 \\ 0.25 & 0.25 & 0.25 & 0.24 \end{matrix} \right\}$	0.93
	$\xi_{N_{13}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 39.06 \\ 0.24 & 0.24 & 0.24 & 0.27 \end{matrix} \right\}$	0.91
	$\xi_{N_{14}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 41.35 \\ 0.23 & 0.23 & 0.23 & 0.30 \end{matrix} \right\}$	0.92
	$\xi_{N_{15}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 43.43 \\ 0.22 & 0.22 & 0.22 & 0.33 \end{matrix} \right\}$	0.96
	$\xi_{N_{16}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 45.34 \\ 0.21 & 0.21 & 0.21 & 0.36 \end{matrix} \right\}$	0.92
	$\xi_{N_{17}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 47.14 \\ 0.20 & 0.20 & 0.20 & 0.39 \end{matrix} \right\}$	0.91
2	$\xi_{N_2} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 5.576 & 32.96 \\ 0.26 & 0.26 & 0.26 & 0.10 & 0.10 \end{matrix} \right\}$	0.92
3	$\xi_{N_3} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 5.21 & 6.5 & 32.89 \\ 0.27 & 0.27 & 0.27 & 0.07 & 0.07 & 0.07 \end{matrix} \right\}$	0.93
4	$\xi_{N_4} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 0.56 & 4.14 & 7.65 & 31.80 \\ 0.27 & 0.27 & 0.27 & 0.05 & 0.05 & 0.05 & 0.05 \end{matrix} \right\}$	0.92
5	$\xi_{N_{51}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 0.28 & 1.14 & 1.72 & 15.40 & 21.74 \\ 0.28 & 0.28 & 0.28 & 0.03 & 0.03 & 0.03 & 0.03 & 0.03 \end{matrix} \right\}$	0.93
	$\xi_{N_{52}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 0.37 & 0.86 & 2.58 & 11.21 & 27.16 \\ 0.28 & 0.28 & 0.28 & 0.03 & 0.03 & 0.03 & 0.03 & 0.03 \end{matrix} \right\}$	0.91
	$\xi_{N_{53}} = \left\{ \begin{matrix} 0.23 & 1.38 & 18.44 & 0.46 & 0.70 & 3.50 & 8.82 & 30.43 \\ 0.27 & 0.27 & 0.27 & 0.04 & 0.04 & 0.04 & 0.04 & 0.04 \end{matrix} \right\}$	0.95

De acuerdo con las tablas 5 y 6 se observa que el número de simulaciones apropiado es de $N_{sim} = 5'000$ tanto para el diseño donde se adiciona un punto de soporte como el que adiciona cinco puntos tomando un $\epsilon = 0.05$.

Tabla 5: *normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{sim} en diseños con un punto de soporte adicional. Fuente: elaboración propia.*

N_{empi}	$\ Q_{empA(1-\alpha)} - Q_{empD(1-\alpha)}\ $						
	$\xi_{N_{11}}$	$\xi_{N_{12}}$	$\xi_{N_{13}}$	$\xi_{N_{14}}$	$\xi_{N_{15}}$	$\xi_{N_{16}}$	$\xi_{N_{17}}$
500	0.26	0.31	0.14	0.45	1.38	1.42	0.6
1000	0.08	0.17	0.09	0.19	0.72	0.84	0.21
2000	0.06	0.01	0.07	0.09	0.32	0.26	0.16
5000	0.04	0.04	0.02	0.01	0.02	0.01	0.04

Las gráficas de las potencias para los diseños con uno y cinco puntos de soporte adicionales son mostradas en la figuras 4 y 5 respectivamente, en los cuales se puede notar que las potencias de todos los diseños son altas y las eficiencias también, lo que implica que cualquier diseño seleccionado es un buen diseño.

Tabla 6: *normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{sim} en diseños con cinco puntos de soporte adicionales. Fuente: elaboración propia.*

N_{empi}	$\ Q_{empA(1-\alpha)} - Q_{empD(1-\alpha)}\ $		
	ξ_{N_1}	ξ_{N_2}	ξ_{N_3}
500	0.57	0.28	0.43
1000	0.34	0.2	0.29
2000	0.06	0.06	0.08
5000	0.01	0.04	0.01

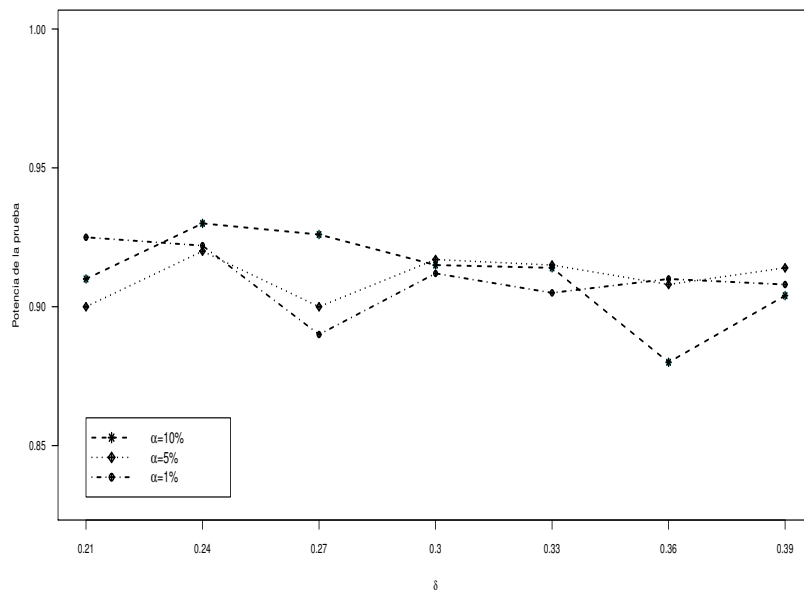
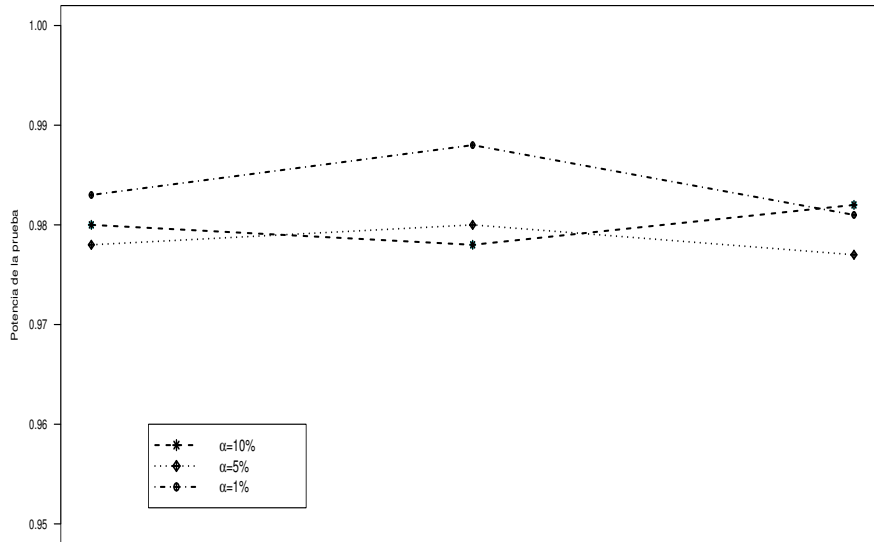


Figura 4: *gráfico de potencias para diseños con un punto de soporte adicional. Fuente: elaboración propia.*

3.4. Comparación de los diseños obtenidos utilizando la metodología con otros diseños

Para el lector puede ser natural preguntarse ¿qué pasa si no se sigue la metodología y simplemente se adicionan puntos cualesquiera al diseño?, ¿qué ventajas tienen los diseños cuando se agregan puntos de soporte usando la metodología propuesta?, ¿qué pasa si se tienen otro tipo de diseños que no sean D-óptimo pero que tenga el mismo número de puntos de soporte que algún diseño obtenido con la metodología?



8

Figura 5: gráfico de potencias para diseños con cinco puntos de soporte adicionales. Fuente: elaboración propia.

Para efectos de comparar los diseños obtenidos mediante la metodología con otros diseños que no la emplean, se tomaron los diseños cuyas eficiencias y potencias son las más altas en los diseños que adicionan uno y cinco puntos de soporte de la tabla 4 (ver tabla 7).

Tabla 7: diseños seleccionados con la metodología de uno ($\xi_{N_{15}}$) y cinco puntos de soporte adicionales ($\xi_{N_{53}}$). Fuente: elaboración propia.

Puntos de soporte adicionales	Diseño
1	$\xi_{N_{15}} = \left\{ \begin{array}{cccc} 0.23 & 1.39 & 18.44 & 41.35 \\ 0.23 & 0.23 & 0.23 & 0.30 \end{array} \right\}$
5	$\xi_{N_{53}} = \left\{ \begin{array}{ccccccccc} 0.23 & 1.39 & 18.44 & 0.46 & 0.70 & 3.50 & 8.82 & 30.43 \\ 0.27 & 0.27 & 0.27 & 0.04 & 0.04 & 0.04 & 0.04 & 0.04 \end{array} \right\}$

Se tomaron como diseños de comparación los diseños geométricos con cuatro, cinco, hasta ocho puntos de soporte (ver tabla 9), estos diseños son muy similares a los diseños utilizados en farmacocinética, en donde se toman al inicio del expe-

rimento mediciones con poca diferencia entre un tiempo y otro y luego se toman mediciones en tiempos más distanciados. Los diseños geométricos son de la forma $K_i = ar^{i-1}$ como lo muestra López-Fidalgo & Wong (2000), con $i = 1, 2, \dots, m$ donde m es el número de puntos de soporte que tiene el diseño y K_i son los puntos de soporte del diseño; estos diseños le asignan igual peso a todos los puntos de soporte y se obtienen optimizando a y r , cabe resaltar que estos diseños no se obtienen mediante criterios de optimalidad.

Para dar un poco más de claridad a estos diseños, la forma explícita de un diseño geométrico por ejemplo con cuatro puntos de soporte es:

$$\xi_G = \left\{ \begin{array}{cccc} a & ar & ar^2 & ar^3 \\ 0.25 & 0.25 & 0.25 & 0.25 \end{array} \right\} \quad (11)$$

En la tabla 8 se muestran los diseños que se obtuvieron empleando la metodología con uno, dos hasta cinco puntos de soporte adicionales y también se muestran unos diseños en los cuales se agregaron puntos de soporte de forma arbitraria: los diseños denotados como ξ_{N_i} con $i = 1, 2, \dots, 5$ son los diseños construidos empleando la metodología y los diseños ξ_1 y ξ_3 adicionan uno y tres puntos de soporte respectivamente sin emplear la metodología.

Se puede observar que tanto los diseños obtenidos con la metodología como los otros diseños tienen potencias muy altas (superiores al 78%), pero en todos los casos la eficiencia de los diseños obtenidos mediante la metodología (valores superiores al 92%) es mayor a la obtenida con los otros diseños (eficiencias a lo más del 83%) (ver tabla 8).

Tabla 8: *comparación de diseños. Fuente: elaboración propia.*

1- α	Diseños	Potencias	Eficiencias
0.9		0.853	
0.95	$\xi_{N_1} = \left\{ \begin{array}{cccc} 0.229 & 1.389 & 18.443 & 41.354 \\ 0.233 & 0.233 & 0.233 & 0.30 \end{array} \right\}$	0.854	0.96
0.99		0.853	
0.9	$\xi_1 = \left\{ \begin{array}{cccc} 0.229 & 1.388 & 18.438 & 40.87 \\ 0.25 & 0.25 & 0.25 & 0.25 \end{array} \right\}$	0.826	0.832
0.95		0.812	
0.99		0.787	
0.9	$\xi_{N_2} = \left\{ \begin{array}{ccccc} 0.229 & 1.388 & 18.438 & 5.576 & 32.956 \\ 0.264 & 0.264 & 0.264 & 0.104 & 0.104 \end{array} \right\}$	0.916	0.92
0.95		0.911	
0.99		0.907	
0.9	$\xi_3 = \left\{ \begin{array}{cccccc} 0.229 & 1.388 & 18.438 & 0.811 & 9.916 & 33.221 \\ 0.167 & 0.167 & 0.167 & 0.167 & 0.167 & 0.167 \end{array} \right\}$	0.968	0.832
0.95		0.970	
0.99		0.971	
0.9	$\xi_{N_4} = \left\{ \begin{array}{cccccc} 0.229 & 1.388 & 18.438 & 0.556 & 4.136 & 7.646 & 31.796 \\ 0.268 & 0.268 & 0.268 & 0.049 & 0.049 & 0.049 & 0.049 \end{array} \right\}$	0.984	0.92
0.95		0.985	
0.99		0.986	
0.9	$\xi_{N_5} = \left\{ \begin{array}{cccccc} 0.229 & 1.389 & 18.443 & 0.456 & 0.698 & 3.496 & 8.817 & 30.432 \\ 0.271 & 0.271 & 0.271 & 0.037 & 0.037 & 0.037 & 0.037 & 0.037 \end{array} \right\}$	0.988	0.95
0.95		0.989	
0.99		0.988	

Tabla 9: potencias y eficiencias de los diseños geométricos. Fuente: elaboración propia.

$1-\alpha$	Diseños	Potencias	Eficiencias
0.9		0.768	
0.95	$\xi_{G_4} = \left\{ \begin{array}{ccccc} 0.24 & 1.05 & 4.57 & 19.79 \\ 0.25 & 0.25 & 0.25 & 0.25 \end{array} \right\}$	0.789	0.795
0.99		0.806	
0.9		0.907	
0.95	$\xi_{G_5} = \left\{ \begin{array}{ccccc} 0.21 & 0.66 & 2.06 & 6.39 & 19.87 \\ 0.2 & 0.2 & 0.2 & 0.2 & 0.2 \end{array} \right\}$	0.909	0.816
0.99		0.912	
0.9		0.969	
0.95	$\xi_{G_6} = \left\{ \begin{array}{cccccc} 0.17 & 0.44 & 1.15 & 3.03 & 7.96 & 20.90 \\ 0.17 & 0.17 & 0.17 & 0.17 & 0.17 & 0.17 \end{array} \right\}$	0.970	0.825
0.99		0.972	
0.9		0.985	
0.95	$\xi_{G_7} = \left\{ \begin{array}{cccccc} 0.17 & 0.37 & 0.85 & 1.91 & 4.32 & 9.76 & 22.04 \\ 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.14 \end{array} \right\}$	0.985	0.849
0.99		0.986	
0.9		0.992	
0.95	$\xi_{G_8} = \left\{ \begin{array}{cccccc} 0.17 & 0.34 & 0.68 & 1.38 & 2.79 & 5.66 & 11.47 & 23.22 \\ 0.13 & 0.13 & 0.13 & 0.13 & 0.13 & 0.13 & 0.13 & 0.13 \end{array} \right\}$	0.993	0.887
0.99		0.993	

Ahora bien, si se comparan los diseños obtenidos mediante la metodología con los diseños geométricos se puede observar que aunque los últimos tres diseños geométricos tienen potencias muy altas (potencias mayores al 96.9% para los diseños $\xi_{G_6}, \xi_{G_7}, \xi_{G_8}$) sus eficiencias (entre el 82.5% y el 88.7%) son menores que las eficiencias de los diseños obtenidos usando la metodología referenciada (eficiencias mayores al 92%). En la teoría de los diseños, el diseño D_π -óptimo es aquel diseño que proporciona el volumen mínimo del elipsoide de confianza asociado a los parámetros del modelo y la eficiencia de un diseño se puede interpretar como el número de réplicas requeridas del diseño para que sea igual de eficiente como lo es el diseño D_π -óptimo, López-Ríos (2008). Por ende, un diseño con eficiencias cercanas a a uno, será tan competitivo con el diseño óptimo para realizar una buena estimación de los parámetros del modelo.

4. Conclusiones

- Al aplicar la metodología propuesta en Tellez & López-Ríos (2013) a un modelo de dos compartimientos se mostró que la mayoría de los diseños obtenidos aumentando el número de puntos experimentales, proporcionaron altas potencias y eficiencias al menos del 92% aunque las mediciones no sean independientes.
- Los diseños obtenidos utilizando la metodología tienen, en general, eficiencias y potencias competitivas comparados con los diseños geométricos y dos diseños construidos arbitrariamente aunque las mediciones no sean independientes.
- En términos generales, la metodología arroja buenos resultados aunque se viole el supuesto de independencia. Se debe seguir investigando otros métodos alternativos que permitan aumentar el número de puntos de soporte de una forma más ágil pero que el diseño construido no pierda eficiencia y potencia con respecto al óptimo.

- Se debe probar de manera formal, que la metodología propuesta por Tellez & López-Ríos (2013) no es sensible al supuesto de independencia.

Recibido: 21 de marzo de 2014
Aceptado: 13 de agosto de 2014

A. Anexo

Dado que en la metodología se asume que la función de varianza de la respuesta predicha para el diseño ξ_D es menor o igual que el número de parámetros p en el modelo propuesto, la constante de ponderación δ debe escogerse de tal forma que:

$$\min_{x \in \chi} d(x, \xi) < \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \frac{1-\delta}{\delta} \pi(\theta) d\theta < p$$

esto también se puede escribir como:

$$\min_{x \in \chi} d(x, \xi) < \frac{1-\delta}{\delta} \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta < p$$

despejando la cantidad $\frac{1-\delta}{\delta}$ se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{\min_{x \in \chi} d(x, \xi)}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} &< \frac{1-\delta}{\delta} < \frac{p}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} \\ \frac{\min_{x \in \chi} d(x, \xi)}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} &< \frac{1}{\delta} - 1 < \frac{p}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} \\ \frac{\min_{x \in \chi} d(x, \xi)}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} + 1 &< \frac{1}{\delta} < \frac{p}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} + 1 \\ \frac{\min_{x \in \chi} d(x, \xi) + \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta)}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} &< \frac{1}{\delta} < \frac{p + \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta}{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} \end{aligned}$$

de la desigualdad anterior aplicando la función recíproco se tiene:

$$\frac{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta}{p + \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta} < \delta < \frac{\int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta}{\min_{x \in \chi} d(x, \xi) + \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d\theta}$$