

*DISEÑOS ÓPTIMOS BAYESIANOS PARA  
ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS EN  
FARMACOCINÉTICA*

JOHNATAN CARDONA JIMÉNEZ

INGENIERO INDUSTRIAL

CÓDIGO: 200917431



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE ESTADÍSTICA

MEDELLÍN

ENERO DE 2011

# *DISEÑOS ÓPTIMOS BAYESIANOS PARA ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS EN FARMACOCINÉTICA*

JOHNATAN CARDONA JIMÉNEZ  
INGENIERO INDUSTRIAL  
CÓDIGO: 200917431

TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
MAGISTER EN CIENCIAS-ESTADÍSTICA

DIRECTOR  
VÍCTOR IGNACIO LÓPEZ RÍOS  
DOCTOR EN ESTADÍSTICA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE ESTADÍSTICA  
MEDELLÍN  
ENERO DE 2011

## **Título en español**

Diseños Óptimos Bayesianos para Estimación de Parámetros en Farmacocinética

## **Title in English**

Bayesian Optimal Designs for Parameters Estimation in Pharmacokinetics

**Resumen:** En farmacología, particularmente en el campo farmacocinético, el interés fundamental es estudiar la concentración de un medicamento en plasma. En esta área usualmente se tienen modelos de tipo no lineal dadas las características particulares de administración del medicamento. Desde el enfoque bayesiano, el objetivo de construir diseños óptimos sujetos a una función de utilidad es maximizar la utilidad esperada asociada a algún funcional de interés para el investigador. En este trabajo se realizó una caracterización de los diseños óptimos obtenidos a través de dos funciones de utilidad asociadas a un criterio de optimalidad bayesiano (D-optimalidad bayesiano), para estimar en forma óptima los parámetros de dos modelos no lineales: 1). modelo monocompartimental con tasa de absorción y eliminación 2). modelo bicompartimental con tasas de eliminación y absorción reversible para el segundo compartimiento, ambos modelos bajo el supuesto de normalidad en los errores. Dicha caracterización se realizó vía simulación y para maximizar la utilidad se recurrió a la evolución diferencial.

**Abstract:** In pharmacology, especially on the pharmacokinetics field, the main interest is the study of the plasma medicine concentration. This area uses non-linear models given by the particular administration of a medicine. The purpose of Bayesian approach is to construct optimal designs restricted to a utility function, to maximize the expected utility associated to some functional in which the investigator is interested. In this work we made a characterization of the optimal designs obtained from two utility functions associated to an optimal bayesian criteria (Bayes D-optimality) to obtain optimal parameter estimates for two non-linear models: 1). one-compartment model with absorption and elimination rate 2). two-compartment model with absorption and elimination rates reversible for the second compartment, both models under normality assumption for errors. The cited characterization was done via simulation and using Differential Evolution to maximize the utility.

**Palabras clave:** Diseños bayesianos, Funciones de utilidad, Modelos no lineales, Farmacocinética, Evolución diferencial.

**Keywords:** Bayesian design, Utility function, non-linear models , Pharmacokinetics, Differential Evolution.

---

## Dedicado a

---

Mi familia, en especial a mi mamá y mi hermano Alejandro.

---

## Agradecimientos

---

Agradezco a todas las personas que hicieron posible el desarrollo exitoso de este trabajo; entre ellos al profesor Víctor Ignacio López por su trabajo como asesor y a los profesores Juan Carlos Correa y Kennet Roy Cabrera por su valiosa ayuda que fue clave para lograr los objetivos propuestos en este proyecto.

También agradezco a la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia-Sede Medellín por su apoyo para presentar los resultados de este trabajo en importantes eventos, tanto nacionales como internacionales, entre los que se encuentran: **XX Simposio de Estadística, International Conference on Applied Mathematics and Informatics** y **Second International Workshop On Applied Statistics**.

Por último agradezco a Harold Molina por su gran ayuda en el manejo de la unidad de cálculo avanzado UNICA de la Facultad de Minas, en la cual se realizaron los estudios de simulación.

---

# Índice general

---

Índice general	I
Índice de tablas	III
Índice de figuras	IV
Introducción	VII
<b>1. Farmacocinética: Conceptos y Modelos</b>	<b>1</b>
1.1. Modelos de Compartimientos . . . . .	2
1.1.1. Modelo de un Compartimiento . . . . .	2
1.1.2. Modelo de dos Compartimientos . . . . .	3
<b>2. Diseño Experimental Bayesiano</b>	<b>9</b>
2.1. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo lineal . . . . .	9
2.2. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el Modelo no Lineal . . . . .	10
2.2.1. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo de un compartimiento	12
2.2.2. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo de dos compartimientos . . . . .	12
<b>3. Análisis de Simulación</b>	<b>14</b>
3.1. Caracterización de los diseños óptimos asociados al criterio D-optimalidad Bayesiano vía simulación y evolución diferencial . . . . .	14
3.1.0.1. Escenarios de simulación modelo de un compartimiento . . .	15
3.1.0.2. Escenarios de simulación modelo de dos compartimientos . .	17
3.2. Resultados . . . . .	19
3.3. Resultados Modelo de un Compartimiento . . . . .	19

---

3.4. Resultados Modelo de dos Compartimientos . . . . .	23
3.5. Error Cuadrático Medio como medida de evaluación para los diseños óptimos	27
<b>Conclusiones</b>	<b>40</b>
<b>Trabajo futuro</b>	<b>42</b>
<b>Anexos</b>	<b>43</b>

---

## Índice de tablas

---

1.1. Concentración observada de una dosis de 100 gramos de un medicamento genérico administrado vía oral. $y(t)$ representa la concentración de medicamento en la sangre de un individuo en un tiempo $t$ . . . . .	5
1.2. Parámetros estimados vía Evolución Diferencial. . . . .	6
3.1. Escenarios de simulación (tamaños de muestra y niveles de correlación) para los diseños asociados al modelo de un compartimiento. . . . .	15
3.2. Concentración observada de una dosis de 100 gramos de un medicamento genérico administrado vía oral. $y(t)$ representa la concentración de medicamento en la sangre de un individuo en un tiempo $t$ . . . . .	16
3.3. Escenarios de simulación para los diseños asociados al modelo de dos compartimientos . . . . .	17
3.4. Recomendación entre los criterios con información a priori y sin información a priori, según la utilidad obtenida y el $ECM(\hat{\theta})$ para los diferentes tamaños de muestra. + representa una calificación positiva y – una calificación negativa. . . . .	39
5. Comparación de tiempos de ejecución usando un procesador vs treinta procesadores . . . . .	47

---

## Índice de figuras

---

1.1.	Diagrama asociado al modelo de un compartimiento con un medicamento administrado vía oral. . . . .	3
1.2.	Diagrama asociado al modelo de dos compartimientos de un medicamento administrado vía intravenosa. . . . .	4
1.3.	Curva de concentración observada y ajustada para el modelo de un compartimiento. . . . .	6
1.4.	Curva de concentración observada y ajustada para el modelo de dos compartimientos. . . . .	7
3.1.	Curva de concentración observada de una dosis de 100 gramos de un medicamento genérico administrado vía oral . . . . .	16
3.2.	Utilidad esperada para los diferentes tamaños de muestra bajo los criterios 2.10 (criterio sin la matriz de precisión a prior $R$ ) y 2.11 (criterio con la matriz de precisión a prior $R$ ) para el modelo de un compartimiento. . . . .	19
3.3.	Comparación de los diseños óptimos bajo los diferentes tamaños de muestra ( $n = 1, \dots, 7$ ) y niveles de correlación $\rho_{(k_1, k_2)}$ entre $k_1$ y $k_2$ , obtenidos bajo los criterios 2.10 y 2.11 para el modelo de un compartimiento. La etiqueta (-) hace referencia al número de observaciones en un mismo tiempo. . . . .	20
3.4.	Superficies de los criterios 2.10 y 2.11 asociadas al modelo de un compartimiento para niveles de correlación de 0 % entre $k_1$ y $k_2$ . . . . .	21
3.5.	Superficies de los criterios 2.10 y 2.11 asociadas al modelo de un compartimiento para el nivel de correlación al 30 % y 50 % entre $k_1$ y $k_2$ . . . . .	22
3.6.	Utilidad esperada para los diferentes tamaños de muestra, bajo los criterios 2.12 y 2.13 para el modelo de dos compartimientos. . . . .	23
3.7.	Comparación de los diseños óptimos bajo los diferentes tamaños de muestra ( $n = 1, \dots, 7$ ) y estructuras de correlación $\rho_{(k_{10}, k_{12}, k_{13})}$ , obtenidos bajo los criterios 2.12 y 2.13 para el modelo de un compartimiento. Las etiquetas (-) y (- -) hacen referencia al número de observaciones en un mismo tiempo. . . . .	24
3.8.	Superficies de los criterios 2.12 y 2.13 asociadas al modelo de dos compartimientos para el nivel de correlación de 0 % entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . . . . .	25

3.9. Superficies de los criterios 2.12 y 2.13 asociadas al modelo de dos compar- timientos para los niveles de correlación al 30 % y 50 % entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . . . . .	26
3.10. Algoritmo para calcular la distribución muestral de $ECM(\hat{\theta})$ , asociados al diseño óptimo $\xi = (t_1, t_2, \dots, t_n)$ . . . . .	28
3.11. Comparación del error cuadrático medio para $k_1$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.10 (criterio sin $R$ ) y 2.11 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre $k_1$ y $k_2$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	29
3.12. Comparación del error cuadrático medio para $k_1$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.10 (criterio sin $R$ ) y 2.11 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre $k_1$ y $k_2$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	30
3.13. Comparación del error cuadrático medio para $k_2$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.10 (criterio sin $R$ ) y 2.11 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre $k_1$ y $k_2$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	30
3.14. Comparación del error cuadrático medio para $k_2$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.10 (criterio sin $R$ ) y 2.11 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre $k_1$ y $k_2$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	31
3.15. Comparación del error cuadrático medio para $\tau$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.10 (criterio sin $R$ ) y 2.11 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre $k_1$ y $k_2$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	32
3.16. Comparación del error cuadrático medio para $\lambda$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.10 (criterio sin $R$ ) y 2.11 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre $k_1$ y $k_2$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	33
3.17. Comparación del error cuadrático medio para $k_{10}$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.12 (criterio sin $R$ ) y 2.13 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y estructuras de correlación entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	34
3.18. Comparación del error cuadrático medio para $k_{10}$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.12 (criterio sin $R$ ) y 2.13 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y estructuras de correlación entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	35
3.19. Comparación del error cuadrático medio para $k_{12}$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.12 (criterio sin $R$ ) y 2.13 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y estructuras de correlación entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	36

---

3.20.	Comparación del error cuadrático medio para $k_{21}$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.12 (criterio sin $R$ ) y 2.13 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y estructuras de correlación entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	37
3.21.	Comparación del error cuadrático medio para $V_d$ obtenido por medio de los diseños óptimos asociados a los criterios 2.12 (criterio sin $R$ ) y 2.13 (criterio con $R$ ) para los diferentes tamaños de muestra y estructuras de correlación entre $k_{10}$ , $k_{12}$ y $k_{21}$ . Se presenta el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del ECM. . . . .	38
22.	Evolución diferencial aplicada al criterio D-optimalidad bayesiano. . . . .	44
23.	Tiempos de ejecución para el cálculo de la distribución del ECM para $\tau$ . . . . .	46

---

## Introducción

---

En muchos procesos de la vida cotidiana surge la necesidad de modelar una variable de interés,  $Y$ : variable respuesta, en función de ciertas variables explicativas ( $X$ ), a través de un modelo estadístico de la forma 1. La teoría de diseño de experimentos clásica suministra herramientas metodológicas con el fin de hacer experimentación en condiciones óptimas (principios de aleatorización, replicación, bloqueo, etc.), además tiene su fundamento en la teoría de los modelos lineales donde se busca determinar la significancia del efecto de los factores o variables explicativas en el comportamiento de la variable respuesta, suministrando información sobre cuales niveles de los factores significativos se debe trabajar para obtener el comportamiento deseado sobre la variable respuesta.

$$Y = \eta(x_i; \theta) + \epsilon \quad (1)$$

En algunas áreas de investigación interesa determinar, previo a la experimentación, cuáles son los niveles de la(s) variable(s) explicativa(s) que generan una estimación óptima de los parámetros asociados al modelo bajo estudio. Por ejemplo, en farmacocinética se requiere estudiar el proceso de acción de un fármaco en un organismo, ya sea humano, animal o vegetal, y para lograrlo se necesita conocer la frecuencia de administración, las dosis y los tiempos de muestreo  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , de tal manera que se pueda estimar en forma óptima algunos parámetros como el aclaramiento, la biodisponibilidad y la bioequivalencia, entre otros (ver Malgor y Valcesia). Es de anotar que los modelos usualmente involucrados en esta área son no lineales, lo cual dificulta la aplicación de la teoría clásica de diseños óptimos para modelos lineales, dado que la matriz de dispersión está expresada en función de los parámetros desconocidos que se desean estimar.

La teoría de diseños óptimos en el contexto de la estadística bayesiana presenta algunos resultados o criterios de optimalidad que pueden ser útiles para determinar las condiciones experimentales o los niveles de las covariables en los cuales se debe experimentar para obtener una estimación óptima de los parámetros de los modelos bajo estudio. Por ejemplo, Bernardo (1979) construye un criterio o función de utilidad a partir del concepto de información de Shannon, seleccionando el diseño que maximice la ganancia esperada en la información dada por un experimento. Spezzaferri (1989) halla diseños óptimos usando un enfoque bayesiano con funciones de utilidad, y dichos diseños los emplea para discriminación de modelos, estimación de parámetros y el problema dual de estimación y discriminación en el ámbito de los modelos lineales. Chaloner y Verdinelli (1995) realizan una revisión exhaustiva sobre la teoría de diseños óptimos, presentando algunos

critérios como A-optimalidad y D-optimalidad bayesiano tanto para modelos lineales como no lineales. Merlé y Mentré (1997) realiza un análisis con tres algoritmos diferentes para optimizar un criterio de optimalidad bayesiano que estima en forma óptima los parámetros de un modelo farmacocinético (modelo de un compartimiento).

En este trabajo se caracterizarán (vía simulación) los diseños óptimos obtenidos a partir de dos funciones de utilidad asociadas al criterio D-óptimo bayesiano (diseño experimental bayesiano) para dos modelos no lineales (modelos farmacocinéticos). Dichas funciones permiten determinar los tiempos de muestreo  $t_1, t_2, \dots, t_n$  que generan una estimación óptima, en términos de varianza, de los parámetros involucrados. El objetivo es caracterizar los diseños y determinar su comportamiento bajo diferentes escenarios de simulación (tamaños de muestra y niveles de correlación entre los parámetros).

En el capítulo 1 se presentan los conceptos básicos de farmacocinética pertinentes y los dos modelos de interés en este trabajo. En el capítulo 2 se presenta la definición del criterio D-optimalidad Bayesiano, en primera instancia para el modelo lineal y posteriormente para el modelo no lineal el cual es el caso de interés. En el tercer capítulo se presentarán los escenarios del estudio de simulación y los resultados del mismo; por último se presentarán dos apéndices: A. Donde se ilustrará el algoritmo asociado a la Evolución Diferencial implementado para resolver el problema de maximizar la utilidad bajo el criterio D-optimalidad Bayesiano, y también se presentará algo sobre programación en paralelo, la cual se implementó para reducir en forma significativa los tiempos de cálculo asociados al estudio de simulación, B. En este apéndice se ilustrará la deducción del criterio D-optimalidad Bayesiano y la definición de la matriz de información de Fisher, la cual es necesaria para construir el criterio D-optimalidad Bayesiano.

## Farmacocinética: Conceptos y Modelos

---

La Farmacocinética es la rama de la Farmacología que estudia el paso de las drogas a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de las drogas. Algunos objetivos de la farmacocinética clínica son: desarrollar nuevos medicamentos, seleccionar la vía de administración, conocer la capacidad de acceso de las drogas a órganos y tejidos, establecer las vías metabólicas, caracterizar los procesos de eliminación, diseñar los regímenes de dosificación, entre otros (Malgor y Valcesia, 2006). En este orden de ideas, determinar los tiempos de muestreo  $t_1, t_2, \dots, t_n$  que generen una estimación adecuada de los modelos involucrados puede ser de gran interés en esta área de investigación, porque algunos parámetros (como el aclaramiento, la biodisponibilidad y la bioequivalencia) asociados dichos modelos son de gran importancia a la hora de caracterizar el proceso de acción de un medicamento en el organismo, ya sea humano o animal. A continuación se describen algunos conceptos farmacocinéticos y posteriormente los modelos (modelos de compartimientos) que se estudiarán en este trabajo.

### Algunas definiciones básicas:

- **Volumen de Distribución:** se define como el volumen en el cual la cantidad administrada de medicamento necesitaría estar uniformemente distribuida para que en todos los órganos o compartimientos haya una concentración de éste igual a la que hay en el plasma sanguíneo.
- **Biodisponibilidad:** es la cantidad administrada de medicamento que llega hasta el tejido sobre el que realiza su actividad.
- **Bioequivalencia:** describe la equivalencia biológica (que ocurre o tiene lugar dentro de un organismo) que se espera de dos preparaciones de una misma droga por parte de laboratorios diferentes.
- **Aclaramiento:** es el volumen de sangre o plasma que es liberado totalmente de fármaco por unidad de tiempo; se expresa en  $mL/min$  o  $L/min$ .

## 1.1. Modelos de Compartimientos

Un sistema de compartimientos se entiende como aquél que está formado por un número finito de subsistemas macroscópicos, llamados compartimientos, cada uno de los cuales es homogéneo y está bien mezclado, además hay intercambio de materiales entre los compartimientos y el medio. Pueden haber entradas del medio en uno o más compartimientos, también pueden existir salidas de uno o más compartimientos al medio. En farmacocinética son usados estos modelos para estudiar el intercambio de sustancias, por ejemplo un medicamento, en un sistema biológico dividido en compartimientos. Se asume que las tasas de flujo de las sustancias entre compartimientos siguen una cinética de primer orden, es decir, la tasa de transferencia de un compartimiento receptor es proporcional a la concentración en el compartimiento proveedor (López y Ramos, 1997).

### 1.1.1. Modelo de un Compartimiento

La estructura del modelo de un compartimiento depende de la vía de administración del medicamento. En el caso de administración por vía oral, se presentan los procesos de absorción y eliminación del medicamento, mientras que la administración vía intravenosa solo presenta el proceso de eliminación, pues en este caso el medicamento va directo al flujo sanguíneo (Gabrielsson y Weiner, 2000). En la figura 1.1 se puede apreciar el diagrama asociado al modelo de un compartimiento bajo un medicamento administrado vía oral, el cual será el primer modelo bajo estudio en este trabajo. A partir de este sistema se puede plantear la ecuación diferencial 1.1, que representa el cambio de la concentración del medicamento en el compartimiento con respecto al tiempo.

$$\frac{dY(t)}{dt} = \frac{k_1 F M_0 e^{-k_1 t}}{V_D} - k_2 \cdot Y(t), \quad (1.1)$$

donde  $F$  es la biodisponibilidad del medicamento en plasma,  $k_1$  y  $k_2$  son las tasas de absorción y eliminación respectivamente,  $V_D$  el volumen de distribución y  $M_0$  la dosis inicial.

El modelo que representa la solución a la ecuación anterior se puede ver en la expresión 1.2. Dicho modelo representa el comportamiento de la concentración del medicamento en plasma  $Y(t)$  en un instante de tiempo  $t$ .

$$Y(t) = \frac{M_0 k_1}{\lambda(k_1 - k_2)} \cdot (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}), \quad (1.2)$$

donde  $\lambda = V_D/F$ .

Teniendo en cuenta que el medicamento es administrado vía oral, se considera un tiempo de rezago  $\tau$  para tomar la primera muestra, debido a que el medicamento toma cierto tiempo hasta llegar al flujo sanguíneo. Entoces el modelo 1.2 se podría definir como:

$$Y(t) = \frac{M_0 k_1}{\lambda(k_1 - k_2)} \cdot (e^{-k_2(t-\tau)} - e^{-k_1(t-\tau)}) + \varepsilon.$$

El modelo anterior bajo el supuesto  $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ .

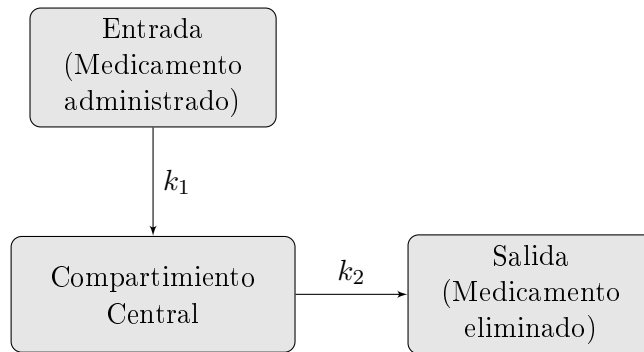


Figura 1.1: Diagrama asociado al modelo de un compartimiento con un medicamento administrado vía oral.

### 1.1.2. Modelo de dos Compartimientos

Cuando un medicamento es administrado rápidamente y las concentraciones son medidas frecuentemente, el modelo de un compartimiento no es muy adecuado para predecir la concentración del medicamento en un tiempo determinado. El modelo de dos compartimientos es más adecuado en este caso, pues introduce compartimientos adicionales para la distribución y redistribución de la droga entre un compartimiento central (que representa la sangre) y uno periférico (que representa tejidos) 1.2. Por el contrario, el modelo de un compartimiento es requerido cuando los tiempos de administración y las medidas de la concentración son tomadas en tiempos más largos (ver Gabriellson y Weiner pag 80). En la figura 1.2 se puede apreciar el diagrama asociado al modelo de dos compartimientos bajo un medicamento administrado vía intravenosa, el cual será el segundo modelo bajo estudio en este trabajo. A partir de este diagrama se puede plantear el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales 1.3, que representa el cambio de la concentración del medicamento con respecto al tiempo.  $Y_1(t)$  representa la concentración en el compartimiento central y  $Y_2(t)$  representa la concentración en el compartimiento periférico.

$$\begin{aligned} \frac{dY_1(t)}{dt} &= k_{21}Y_2(t) - k_{12}Y_1(t) - k_{10}Y_1(t) \\ \frac{dY_2(t)}{dt} &= k_{12}Y_1(t) - k_{21}Y_2(t) \end{aligned} \quad (1.3)$$

El modelo que representa la solución a la ecuación anterior, asociada al compartimiento central se puede ver en la expresión 1.4. Dicho modelo representa el comportamiento de la concentración del medicamento en plasma  $Y_1(t)$  en un instante de tiempo  $t$ .

$$Y_1(t) = A \cdot e^{-(\alpha t)} + B \cdot e^{-(\beta t)} + \varepsilon, \quad (1.4)$$

donde:

$$A = \frac{M_0}{V_c} \cdot \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta}$$

$$B = \frac{M_0}{V_c} \cdot \frac{\beta - k_{21}}{\beta - \alpha}$$

$$\alpha = \frac{k_{21} \cdot k_{10}}{\beta}$$

$$\beta = \frac{1}{2} \left[ k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21} \cdot k_{10}} \right]$$

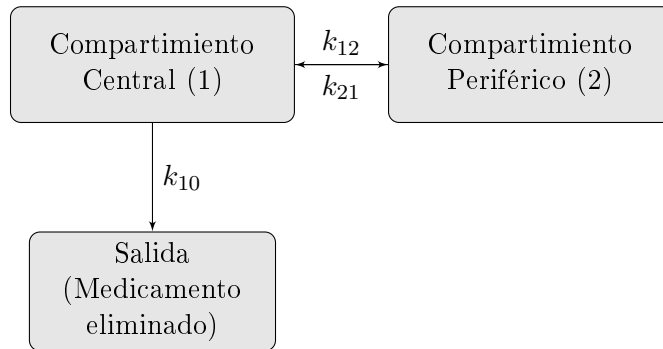


Figura 1.2: Diagrama asociado al modelo de dos compartimientos de un medicamento administrado vía intravenosa.

Los parámetros asociados al modelo 1.4 ( $A, B, \alpha$  y  $\beta$ ) son llamadas macro-constantes, y puede ser expresadas en función de las constantes  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  y  $V_c$ , las cuales representan respectivamente las tasas de eliminación y absorción reversible para el segundo compartimiento y el volumen de distribución.

### Problema de identificabilidad

Un problema en el ajuste de modelos de compartimientos cuando se observa una respuesta, es que algunas configuraciones resultan en parámetros intercambiables. En el modelo 1.4 se puede apreciar un claro ejemplo. Esto puede causar problemas en la estimación, porque diferentes configuraciones de parámetros dan como resultado la misma respuesta predicha (ver Bates y Watts). Para evitar los problemas anteriormente citados en el modelo de dos compartimientos, éste se ha parametrizado totalmente en función de las constantes  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  y  $V_c$ ; con dicha parametrización se pueden diferenciar tanto los parámetros  $A$  y  $B$  como  $\alpha$  y  $\beta$ .

### Ejemplos asociados a los modelos de uno y dos compartimientos

A continuación se presentan un par de ejemplos asociados al ajuste de dos conjuntos de datos a los modelos de uno y dos compartimientos respectivamente. El conjunto de datos ajustado al modelo de un compartimiento está asociado a un medicamento administrado

vía oral y el segundo conjunto de datos ajustado al modelo de dos compartimentos está asociado a un medicamento administrado vía intravenosa.

### Ejemplo modelo de un compartimiento

En la tabla 1.1 se presentan los datos obtenidos a partir de las mediciones sobre un conjunto de personas voluntarias, las cuales consumieron una dosis de 100 gramos de una droga  $A$  vía oral (Gabrielsson y Weiner, 2000, pag 354).

Tabla 1.1: Concentración observada de una dosis de 100 gramos de un medicamento genérico administrado vía oral.  $y(t)$  representa la concentración de medicamento en la sangre de un individuo en un tiempo  $t$ .

Tiempo (min)	$y(t)$
10	0.0
15	0.28
20	0.55
30	1.20
40	2.00
60	1.95
90	1.85
120	1.60
180	0.86
210	0.78
240	0.60
300	0.21
360	0.18

Existen diversas metodologías para ajustar un conjunto de datos a un modelo de naturaleza no lineal (como es el caso del modelo de un compartimiento), entre los cuales se encuentran el método de mínimos cuadrados (ver Bates y Watts página 36) o el método de máxima verosimilitud; ambos requieren maximizar una función objetivo y para ello se puede recurrir a un método como el Newton Rapson o algún otro como el de Evolución Diferencial (ver Beyer y Schwefel), este último implementado en el paquete **R** en la librería "**DEoptim**". En la tabla 1.2 se presentan las estimaciones asociadas al ajuste del modelo de un compartimiento, el cual se realizó por medio del método de máxima verosimilitud vía Evolución Diferencial.

Tabla 1.2: Parámetros estimados vía Evolución Diferencial.

Parámetro	Estimación
$\lambda$	32.063
$k_1$	0.0428
$k_2$	0.0087
$\tau$	15.584

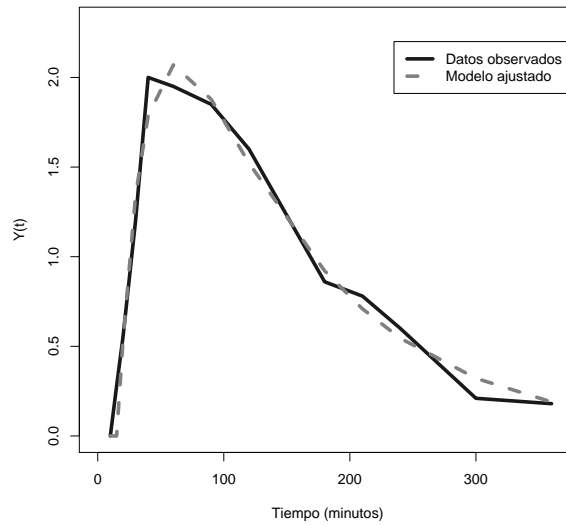


Figura 1.3: Curva de concentración observada y ajustada para el modelo de un compartimiento.

### Ejemplo modelo de dos compartimientos

En el gráfico 1.4 se presentan los datos obtenidos en un estudio sobre la concentración de un medicamento llamado **Etodolac**, el cual fue suministrado a un grupo de caballos (tres hembras y tres machos) (Davis *et al.*, 2007). Posteriormente se tomaron un total de 10 muestras durante un periodo de 12 horas. En el gráfico 1.4 también se puede apreciar el modelo de dos compartimientos ajustado por medio del método de máxima verosimilitud vía Evolución Diferencial.

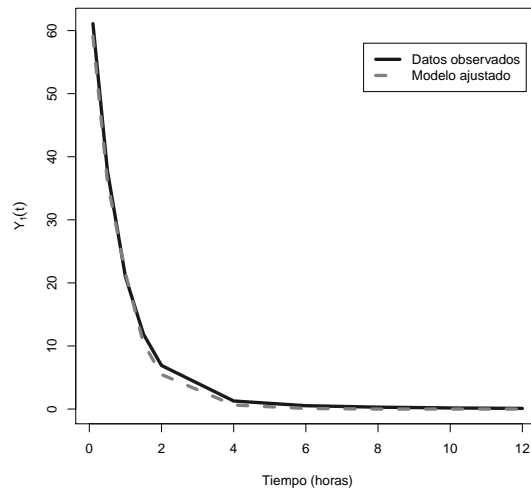


Figura 1.4: Curva de concentración observada y ajustada para el modelo de dos compartimientos.

Para ajustar la curva de concentración de algún medicamento tanto al modelo 1.2 como al modelo 1.4 (como se ilustró en los dos casos anteriores), se deben tomar  $n$  muestras para obtener  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$  medidas de concentración en diferentes  $t_1, t_2, \dots, t_n$ . El farmacólogo tradicionalmente define los tiempos de muestreo de acuerdo a la experiencia que tenga sobre el comportamiento de la concentración de dicho medicamento. Otra alternativa es recurrir a un criterio estadístico para determinar los tiempos donde se deben tomar las muestras que garanticen una estimación óptima (en términos de varianza) de los parámetros del modelo de interés. En el siguiente capítulo se definirá el criterio D-optimalidad Bayesiano para ambos modelos, por medio del cual se pueden obtener los tiempos de muestreo  $t_1, t_2, \dots, t_n$  que minimicen la varianza de la distribución posterior de los parámetros, y en el capítulo 3 se realizará un estudio de simulación con el fin de caracterizar dichos tiempos (obtenidos con el criterio D-optimalidad Bayesiano) de muestreo bajo diferentes escenarios de simulación (tamaños de muestra y niveles de correlación entre algunos parámetros).

### Algunas consideraciones asociadas a las tasas de absorción y eliminación en los modelos anteriores

Las tasas de absorción y eliminación de los fármacos o medicamentos, depende de algunos factores o características como:

- Características físico-químicas del fármaco: liposolubilidad, grado de ionización.
- Vías de administración: oral, rectal, intravenosa, cutánea, etc.
- Factores fisiológicos: edad (en niños y ancianos la absorción disminuye).
- Factores patológicos: enfermedades que afectan a la absorción de fármacos.

- Factores yatrógenos: interferencia que puede existir entre un medicamento y la absorción de otro.

(Gabrielsson y Weiner, 2000). Teniendo en cuenta que estos factores identificados tienen efecto sobre la relación entre las tasas de absorción y eliminación, posteriormente en el análisis de simulación desarrollado en el capítulo 3, se tendrán en cuenta diferentes niveles de correlación entre estas tasas de absorción y eliminación para determinar el efecto que tienen sobre los diseños óptimos  $\xi = [t_1, t_2, \dots, t_n]$  que se desean caracterizar.

---

## Diseño Experimental Bayesiano

---

En este capítulo se presentará el diseño experimental bayesiano desde el marco de la teoría de la decisión. Primero se ilustrará el criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo lineal y posteriormente se presentarán algunas aproximaciones asociadas al contexto de los modelos no lineales, los cuales son de interés en este trabajo.

Lindley presenta una definición general del diseño experimental bayesiano desde el marco de la teoría de la decisión: un diseño  $\xi$  debe ser seleccionado desde algún conjunto  $\Xi$ , y los datos  $Y$  serán observados en un espacio muestral  $\mathcal{Y}$ . Basado en  $Y$  alguna decisión  $d$  será tomada desde un conjunto  $\mathcal{D}$ . La decisión consta de dos partes: primero la selección del diseño  $\xi$  y a partir de éste la elección de una decisión terminal  $d$ ,  $\theta$  representa el vector de parámetros desconocido asociado a un espacio parametral  $\Theta$ . Una función de utilidad general es de la forma:  $U(d, \theta, \xi, Y)$ .

Para un diseño  $\xi$ , la utilidad esperada de la mejor decisión está dada por

$$U(\xi) = \int_{\mathcal{Y}} \max_{d \in \mathcal{D}} \int_{\Theta} U(d, \theta, \xi, Y) P(\theta | Y, \xi) P(Y | \xi) d\theta dY, \quad (2.1)$$

donde  $P(\cdot)$  denota una función de densidad de probabilidad con respecto a una medida apropiada. Según Chaloner y Verdinelli el argumento de Lindley sugiere que una buena forma de diseñar experimentos es especificar una función de utilidad que refleje el propósito del experimento, al considerar la elección del diseño como un problema de decisión y seleccionar un diseño que maximice la utilidad esperada, además sugieren el enfoque de Lindley como una formulación unificada para la teoría del diseño experimental bayesiano. Las funciones de utilidad estudiadas en este trabajo parten de dicha idea, plasmada en la ecuación 2.1.

### 2.1. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo lineal

Sea  $Y$  una variable aleatoria tal que  $Y | \theta, \sigma^2 \sim N(X\theta, \sigma^2 I_n)$ , donde la distribución a priori de  $\theta | \sigma^2$  es  $N(\theta_0, \sigma^2 R^{-1})$  con  $\theta \in \mathbb{R}^k$ ,  $R \in \mathbb{R}^{k \times k}$ ,  $\sigma^2$  y  $R$  son conocidas. Se puede mostrar que la distribución posterior para  $\theta$  también es normal con media  $\theta^* = (nM(\xi) + R)^{-1}(X^T y +$

$R\theta_0$ ) y matriz de varianzas-covarianzas  $\sigma^2(nM(\xi) + R)^{-1}$ , donde  $M(\xi) = \frac{1}{n}X^T X$  es la matriz de momentos.

Ahora se considerará el problema de seleccionar un diseño  $\xi$  para un modelo de regresión lineal normal

$$E(Y | \theta, \sigma^2) = X\theta, \quad (2.2)$$

el cual, en el contexto de los modelos de compartimientos tratados en el **capítulo 1** representaría los tiempos  $\xi = [t_1, t_2, \dots, t_n]$  en los cuales se deben tomar las muestras para medir las respectivas concentraciones  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$ . Bernardo (1979), considera la ganancia esperada en la información de Shannon (1948) dada por un experimento como una función de utilidad, quien propone seleccionar un diseño que maximice la ganancia esperada de la información de Shannon, o equivalentemente, maximizar la distancia esperada de Kullback-Leibler (Gill, 2000) entre la distribución a priori la y posterior de  $\theta$ :

$$\int \int \log \left\{ \frac{P(\theta | y, \xi)}{P(\theta)} \right\} P(y, \theta | \xi) d\theta dy. \quad (2.3)$$

Como la distribución a priori no depende del diseño  $\xi$ , entonces el diseño que maximiza la ganancia esperada de Shannon, es el que maximiza:

$$U_1(\xi) = \int \int \log \{P(\theta | y, \xi)\} P(y, \theta | \xi) d\theta dy.$$

Definiendo la función de utilidad 2.3 para el modelo 2.2 se obtiene:

$$U_1(\xi) = -\frac{k}{2} - \frac{k}{2} * \log(2\pi) + \frac{1}{2} * \log \det \{ \sigma^{-2}(nM + R) \}.$$

Esta utilidad se reduce a maximizar la función

$$\phi_1(\xi) = \det \{ nM(\xi) + R \}, \quad (2.4)$$

el cual es conocido como el criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo lineal. Cuando se maximiza este criterio, se maximiza la ganancia esperada de la información de Shannon o equivalentemente, se minimiza la varianza de la distribución posterior de  $\theta$  (Chaloner y Verdinelli, 1995).

## 2.2. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el Modelo no Lineal

Ahora se considerará el problema de seleccionar un diseño  $\xi$  para un modelo no lineal. La búsqueda de diseños óptimos se complican en este caso, pues la ecuación 2.3 no posee una solución analítica. Muchas de las aproximaciones que existen en la literatura para la utilidad esperada requieren de la aproximación normal para la distribución posterior. Varias aproximaciones a la normalidad son posibles (ver Berger (1985)) e involucran la matriz de información de Fisher o la matriz de segundas derivadas del logaritmo de la verosimilitud o de la densidad posterior.

Sea  $\hat{\theta}$  el estimador de máxima verosimilitud de  $\theta$ . Una aproximación normal podría ser:

$$\theta | Y, \xi \sim N \left( \hat{\theta}, \left[ n\psi(\hat{\theta}, \xi) \right]^{-1} \right), \quad (2.5)$$

donde  $\left[ n\psi(\hat{\theta}, \xi) \right]$  es la matriz de información de Fisher esperada para un modelo con parámetros  $\theta$  desconocidos, un diseño  $\xi$  y un tamaño de muestra  $n$ . Se puede apreciar que la distribución posterior aproximada sólo depende de los datos a través de  $\hat{\theta}$ .

Otra aproximación alternativa es:

$$\theta | Y, \xi \sim N \left( \hat{\theta}, \left[ R + n\psi(\hat{\theta}, \xi) \right]^{-1} \right), \quad (2.6)$$

donde  $\hat{\theta}$  ahora denota la moda de la distribución posterior conjunta de  $\theta$  (también llamado el estimador de máxima verosimilitud generalizado de  $\theta$ , ver Berger página 133) y  $R$  es la matriz de segundas derivadas de el logaritmo de la densidad a priori o la matriz de precisión de la distribución a priori (Chaloner y Verdinelli, 1995).

Aplicando la aproximación asociada a 2.5 en 2.3 se puede obtener la función de utilidad

$$U_1(\xi) = -\frac{k}{2} - \frac{k}{2} * \log(2\pi) + \frac{1}{2} \int \log(\det \{n\psi(\theta, \xi)\}) p(\theta) d\theta. \quad (2.7)$$

De 2.7 se tiene que:

$$\phi_1(\xi) = \int \log(\det \{n\psi(\theta, \xi)\}) p(\theta) d\theta, \quad (2.8)$$

como el criterio de optimalidad bayesiano. Similarmente el criterio de optimalidad obtenido usando (2.6):

$$\phi_{1R}(\xi) = \int \log(\det \{n\psi(\theta, \xi) + R\}) p(\theta) d\theta. \quad (2.9)$$

Los criterios (2.8) y (2.9) se referenciarán como D-optimalidad Bayesiano para el modelo no lineal (Chaloner y Verdinelli, 1995). Los diseños óptimos, tanto en el contexto lineal como el no lineal, se caracterizan por ser modelo dependientes, es decir, antes de la experimentación se debe definir un modelo adecuado que se ajuste al experimento de interés. En el **capítulo 1** se definieron dos modelos farmacocinéticos, para los cuales en un contexto práctico puede ser útil definir diseños óptimos  $(t_1, t_2, \dots, t_n)$  que permitan obtener estimaciones óptimas de los parámetros involucrados. A continuación se define el criterio D-optimalidad Bayesiano para ambos modelos.

### 2.2.1. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo de un compartimiento

Ahora se desarrollarán las funciones de utilidad (2.8) y (2.9) asociadas al modelo de un compartimiento. Se define inicialmente la matriz de información  $\psi(\theta, \xi)$  de dicho modelo (para simplificar se tomará  $\lambda = V_D/F$ ).

$$\psi_1(\theta, \xi) = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial k_1} \right)^2 & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_1 \partial k_2} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_1 \partial \lambda} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_1 \partial \tau} \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_2 \partial k_1}(t_i) & \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial k_2} \right)^2 & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_2 \partial \lambda}(t_i) & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_2 \partial \tau}(t_i) \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial \lambda \partial k_1}(t_i) & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial \lambda \partial k_2}(t_i) & \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial \lambda} \right)^2 & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial \lambda \partial \tau}(t_i) \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial \tau \partial k_1}(t_i) & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial \tau \partial \lambda}(t_i) & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial \tau \partial k_2}(t_i) & \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial \tau} \right)^2 \end{bmatrix}.$$

En los anexos se encuentran las expresiones asociadas a las derivadas involucradas en la matriz de información. Ahora, tomando (2.8) y (2.9) se tiene  $\phi_1(\xi)$  y  $\phi_{1R}(\xi)$  como:

$$\int \log \det [\psi_1(\theta, \xi)] p(\theta) d(\theta). \quad (2.10)$$

$$\int \log \det [\psi_1(\theta, \xi) + R] p(\theta) d\theta. \quad (2.11)$$

Las expresiones 2.10 y 2.11 representa el criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo de un compartimiento.

### 2.2.2. Criterio D-optimalidad Bayesiano para el modelo de dos compartimientos

Ahora de definirá el criterio D-optimalidad Bayesiano (funciones de utilidad (2.8) y (2.9)) para el modelo de dos compartimientos. Al igual que en el modelo de un compartimiento, se define inicialmente la matriz de información  $\psi(\theta, \xi)$ .

$$\psi_2(\theta, \xi) = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial k_{10}} \right)^2 & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{10} \partial k_{12}} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{10} \partial k_{21}} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{10} \partial V_d}(t_i) \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{12} \partial k_{10}} & \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial k_{12}} \right)^2 & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{12} \partial k_{21}} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{12} \partial V_d} \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{21} \partial k_{10}} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{21} \partial k_{12}} & \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial k_{21}} \right)^2 & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial k_{21} \partial V_d} \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial Y(t_i)}{\partial V_d \partial k_{10}} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial V_d \partial k_{12}} & \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 Y(t_i)}{\partial V_d \partial k_{21}} & \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial Y(t_i)}{\partial V_d} \right)^2 \end{bmatrix}.$$

En los anexos se encuentran las expresiones asociadas a las derivadas involucradas en la matriz de información. Ahora, tomando (2.8) y (2.9) se tiene  $\phi_1(\xi)$  y  $\phi_{1R}(\xi)$  como:

$$\int \log \det [\psi_2(\theta, \xi)] p(\theta) d(\theta). \quad (2.12)$$

$$\int \log \det [\psi_2(\theta, \xi) + R] p(\theta) d(\theta). \quad (2.13)$$

Las expresiones 2.12 y 2.13 representa el criterio D-óptimo Bayesiano para el modelo de dos compartimientos. En el siguiente capítulo se realizará el estudio de simulación, con el fin de caracterizar los diseños óptimos obtenidos bajo los criterios 2.10, 2.11 2.12 y 2.13 para los modelos de uno y dos compartimientos respectivamente.

### Análisis de Simulación

---

#### 3.1. Caracterización de los diseños óptimos asociados al criterio D-optimalidad Bayesiano vía simulación y evolución diferencial

Para caracterizar los diseños asociados al criterio D-optimalidad bayesiano para los modelos de uno y dos compartimientos (ecuaciones 1.2 y 1.4) se deben obtener diseños  $\xi$  (tiempos de muestreo  $t_1, t_2, \dots, t_n$ ) que generen una estimación óptima de los parámetros, para lo cual se resolverán las expresiones 2.10, 2.11, 2.12 y 2.13 bajo diferentes tamaños de muestra  $n$  (en este trabajo se tomará  $n = 2, 3, \dots, 7$ ) y diferentes niveles de correlación entre algunos parámetros de los modelos anteriormente citados. Para calcular las integrales se recurrirá a métodos de simulación y para maximizar la utilidad se recurrirá a estrategias evolutivas. En el **apéndice A** se describe de manera breve la metodología de las estrategias evolutivas con su respectiva revisión bibliográfica, además se comentará sobre programación en paralelo en el paquete **R**, con el fin de ilustrar el procedimiento empleado en este trabajo para reducir significativamente los tiempos de cálculo y así obtener los resultados de interés.

### 3.1.0.1. Escenarios de simulación modelo de un compartimiento

Tabla 3.1: Escenarios de simulación (tamaños de muestra y niveles de correlación) para los diseños asociados al modelo de un compartimiento.

Tamaño de muestra	$\rho_{(k_1, k_2)}$					
2	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
3	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
4	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
5	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
6	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
7	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9

En la tabla 3.1 se aprecian los diferentes escenarios de simulación asociados a los diferentes tamaños de muestra (se asume que las mediciones se realizan sobre diferentes individuos, para garantizar la independencia entre las observaciones) y los diferentes niveles de correlación entre  $k_1$  y  $k_2$  (las consideraciones asociadas a tomar solo niveles de correlación entre  $k_1$  y  $k_2$  fueron tratadas en el **capítulo 1**). La distribución a priori elegida fue una normal multivariada con vector de medias  $\mu = (\mu_{k_1}, \mu_{k_2}, \mu_\lambda, \mu_\tau)$  y matriz de varianzas-covarianzas

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{k_1}^2 & \sigma_{k_1, k_2} & 0 & 0 \\ \sigma_{k_2, k_1} & \sigma_{k_2}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_\lambda^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_\tau^2 \end{pmatrix},$$

donde  $\sigma_{k_1, k_2} = \rho_{k_1, k_2} \cdot \sigma_{k_1} \cdot \sigma_{k_2}$ .

Se tomó como información muestral los datos reportados en Gabriellson y Weiner (2000, página 349) asociados a un medicamento genérico administrado vía oral, los cuales se presentan en la tabla 3.2 y la figura 3.1. Las observaciones se tomaron sobre un grupo de individuos voluntarios, pero en la referencia anterior no especifican como se realizó el experimento en detalle. Con base en el ejercicio que se realiza en Gabriellson y Weiner (2000, página 349), al ajustar un modelo de regresión no lineal asumiendo independencia entre las observaciones, se asumirá que las observaciones fueron realizadas sobre diferentes individuos.

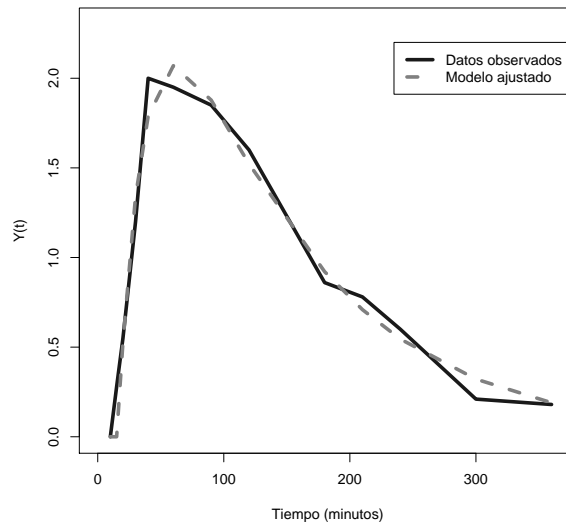


Figura 3.1: Curva de concentración observada de una dosis de 100 gramos de un medicamento genérico administrado vía oral

Tabla 3.2: Concentración observada de una dosis de 100 gramos de un medicamento genérico administrado vía oral.  $y(t)$  representa la concentración de medicamento en la sangre de un individuo en un tiempo  $t$ .

Tiempo (min)	$y(t)$
10	0.0
15	0.28
20	0.55
30	1.20
40	2.00
60	1.95
90	1.85
120	1.60
180	0.86
210	0.78
240	0.60
300	0.21
360	0.18

A partir de la datos presentados en la tabla 3.2 se presentan los estimadores de máxima verosimilitud asociados al modelo de un compartimiento.

$$\begin{aligned}
\hat{\mu} &= (0.09253(\text{min}^{-1}), 0.02942(\text{min}^{-1}), 32.063(L), 11.3985(\text{min})) \\
\hat{\sigma}_{k_1}^2 &= 0.000121 \\
\hat{\sigma}_{k_2}^2 &= 1.8496 \times 10^{-6} \\
\hat{\sigma}_\lambda^2 &= 12.6025 \\
\hat{\sigma}_\tau^2 &= 1.41.
\end{aligned}$$

Las estimaciones presentadas anteriormente representan los hiper-parámetros de la distribución a priori. Como el medicamento fue administrado vía oral, se define un parámetro adicional  $\tau$ , que representa el tiempo de rezago antes de tomar la primera muestra. La región de diseño se define a partir de la información a priori presentada anteriormente; dicha región es tal que  $t \in [11.40, 360]$  minutos, donde el límite inferior se fija a partir del tiempo de rezago  $\tau$  y el límite superior a partir de la última muestra reportada en la tabla 3.2.

### 3.1.0.2. Escenarios de simulación modelo de dos compartimientos

Tabla 3.3: Escenarios de simulación para los diseños asociados al modelo de dos compartimientos

Tamaño de muestra	$\rho$					
2	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
3	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
4	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
5	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
6	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
7	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9

En la tabla 3.3 se aprecian los diferentes escenarios de simulación asociados a los diferentes tamaños de muestra y los valores de  $\rho$  para definir los niveles de correlación entre  $k_{10}$ ,  $k_{12}$  y  $k_{21}$ . La distribución a priori seleccionada fue una normal multivariada con vector de medias  $\mu = (\mu_{k_{10}}, \mu_{k_{12}}, \mu_{k_{21}}, \mu_\tau)$  y matriz de varianzas-covarianzas  $\Sigma$ . Para definir las estructuras de correlación en los diferentes escenarios, se empleó el enfoque adoptado por Jamshidian y Schott (2007), quien define  $\rho_{ij} = \rho^{|i-j|}$ :

$$\rho = \begin{pmatrix} \rho_{k_{10}} & \rho_{k_{10},k_{12}} & \rho_{k_{10},k_{21}} & \rho_{k_{10},V_d} \\ \rho_{k_{12},k_{10}} & \rho_{k_{12}} & \rho_{k_{12},k_{21}} & \rho_{k_{12},V_d} \\ \rho_{k_{21},k_{10}} & \rho_{k_{21},k_{12}} & \rho_{k_{21}} & \rho_{k_{21},V_d} \\ \rho_{V_d,k_{10}} & \rho_{V_d,k_{12}} & \rho_{V_d,k_{21}} & \rho_{V_d} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & \rho^1 & \rho^2 & 0 \\ \rho^1 & 1 & \rho^1 & 0 \\ \rho^2 & \rho^1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

donde  $\rho$  toma los valores definidos en la tabla 3.3. En el estudio de simulación realizado por Jamshidian y Schott, se definen tres matrices de covarianza (con  $\rho = 0, 0.5, 0.8$ ) con el fin de analizar el efecto de la correlación entre varias variables en una prueba de igualdad de matrices de covarianza en presencia de datos incompletos; en este trabajo se adoptó dicho enfoque pues también se pretende analizar el efecto de la correlación, pero en este caso es entre los parámetros de un modelo no lineal; el contexto es diferente, pero también

se pretende analizar el efecto de la matriz de covarianza sobre los diseños obtenidos por medio de los criterios 2.12 y 2.13.

Para este modelo se tomó como información muestral los datos reportados en Davis *et al.* (2007) asociados a un experimento realizado con un tipo de medicamento llamado Etodolac (la administración fue vía intravenosa), a partir de los cuales se estimaron los hiper-parámetros:

$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= (1.1(h^{-1}), 0.11(h^{-1}), 0.28(h^{-1}), 0.29(L/Kg)) \\ \hat{\sigma}_{k_{10}}^2 &= 0.0169 \\ \hat{\sigma}_{k_{12}}^2 &= 0.000961 \\ \hat{\sigma}_{k_{21}}^2 &= 0.0025 \\ \hat{\sigma}_{V_d}^2 &= 0.0034.\end{aligned}$$

Debido a la forma de administración del medicamento, no se tendrá en cuenta el tiempo de rezago  $\tau$ . La región de diseño se define a partir de la información a priori, pues no se reportan los datos directamente, pero si se tiene conocimiento de la región de diseño asociada a los hiper-parámetros estimados; la región es tal que  $t \in [0, 12]$  horas.

## Observaciones del trabajo de simulación

Para que los resultados obtenidos en este estudio de simulación puedan ser replicados por algún usuario interesado, se fijaron las muestras simuladas de las distribuciones a priori (bajo los diferentes escenarios), al igual que las semillas asociadas a la optimización por medio de la Evolución Diferencial. En el **apéndice B** se presenta el código implementado en R donde se puede observar el valor que se fijó para la semilla.

## 3.2. Resultados

A continuación se presentan los resultados asociados a los diseños óptimos obtenidos vía simulación en los diferentes escenarios definidos en el capítulo anterior. Inicialmente se presenta la utilidad esperada bajo los criterios 2.10, 2.11, 2.12 y 2.13, los diseños para los diferentes tamaños de muestra y niveles de correlación entre algunos parámetros de los modelos de interés, y por último la evaluación de los diseños obtenidos por medio de la distribución del ECM (Error Cuadrático Medio).

### 3.3. Resultados Modelo de un Compartimiento

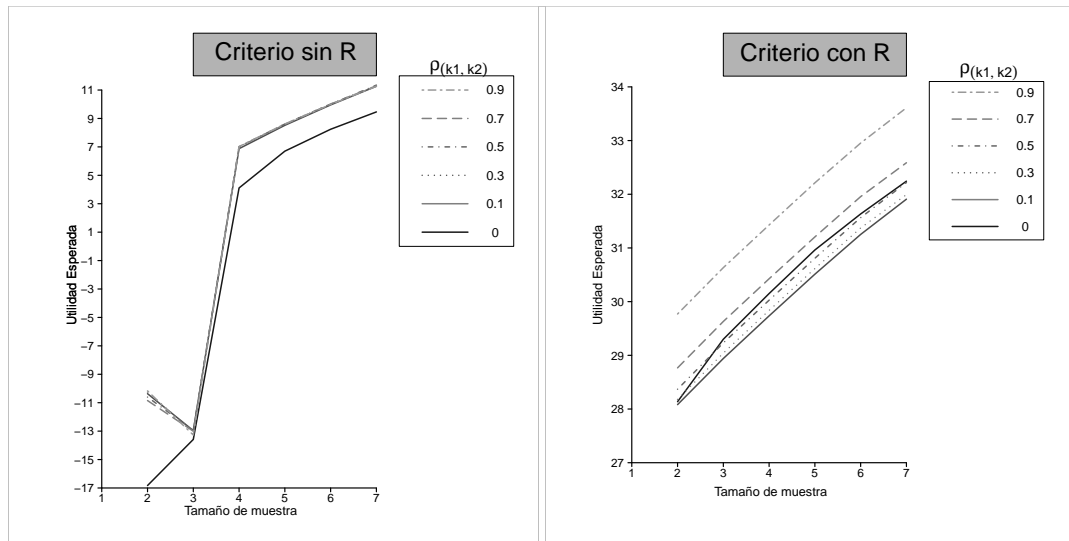


Figura 3.2: Utilidad esperada para los diferentes tamaños de muestra bajo los criterios 2.10 (criterio sin la matriz de precisión a prior  $R$ ) y 2.11 (criterio con la matriz de precisión a prior  $R$ ) para el modelo de un compartimiento.

De la figura 3.2 se puede apreciar que el criterio 2.11 (criterio con  $R$ ) genera mayores utilidades en comparación al criterio 2.10 (criterio sin  $R$ ), para los diseños  $\xi = [t_1, t_2, \dots, t_n]$  asociados a los diferentes tamaños de muestra. La interpretación de ambos criterios o funciones de utilidad, consiste en hallar los diseños  $\xi$  que maximicen la información de Shanon o equivalentemente, que minimicen la varianza de la distribución posterior del vector de parámetros  $\theta = (k_1, k_2, \tau, \lambda)$  asociados al modelo de un compartimiento. Otra característica que se puede ver (para ambos criterios), es el incremento en la utilidad a medida que aumenta el tamaño de muestra  $n$ , lo cual es coherente, pues a medida que aumente el tamaño de muestra se espera que la varianza disminuya o la utilidad aumente. Para el criterio 2.10 (criterio sin  $R$ ) se puede apreciar un comportamiento particular (asociado a la utilidad obtenida) cuando se tiene un diseño de dos puntos bajo incorrelación, pues su utilidad es mucho menor en comparación a los demás diseños de dos puntos bajo los otros niveles de correlación. A partir de este resultado se puede decir que para este escenario en particular, considerar algún nivel de correlación (siempre y cuando exista) entre los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ , genera un impacto sobre la varianza de la distribución posterior de los parámetros aumentando la utilidad esperada.

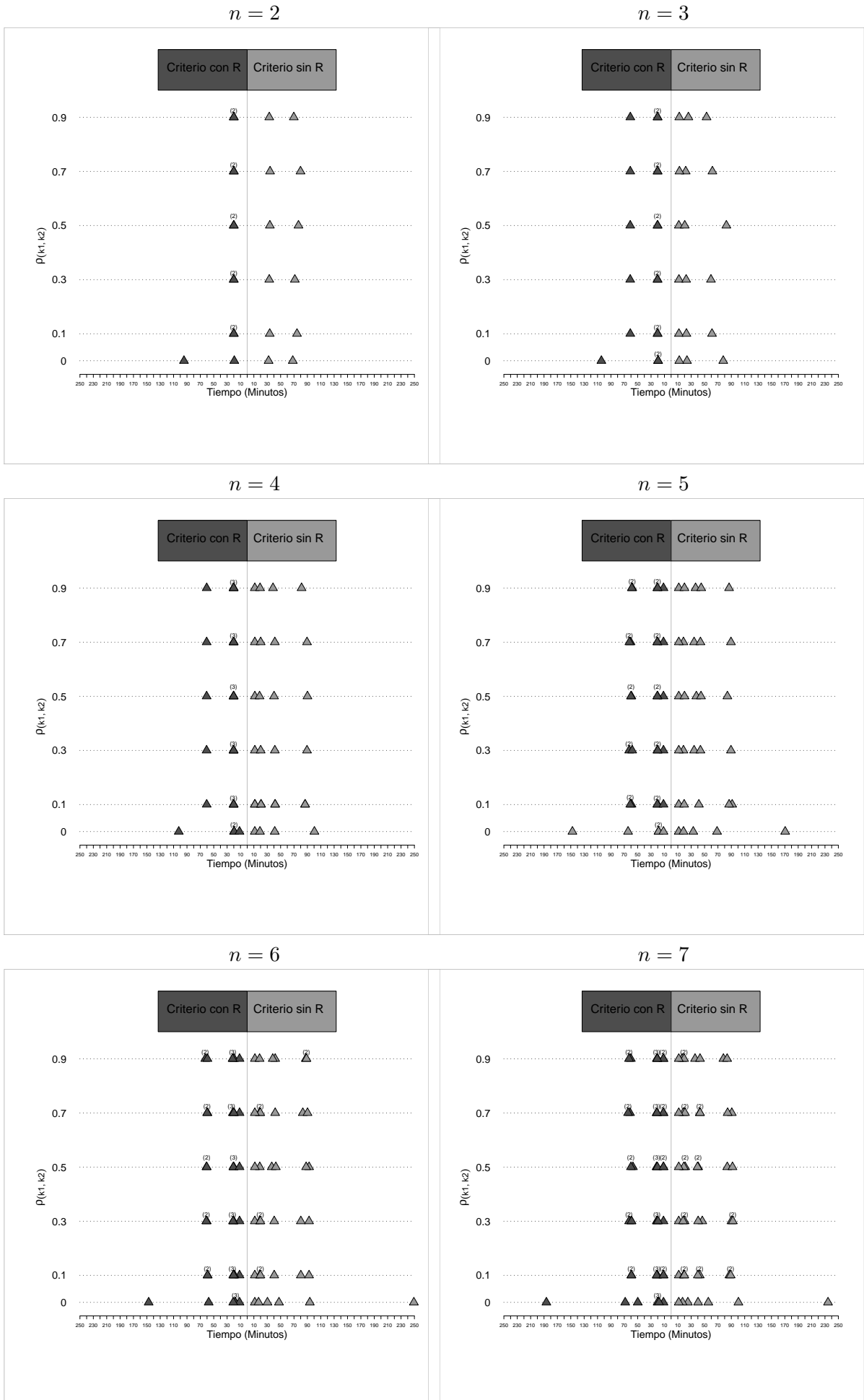


Figura 3.3: Comparación de los diseños óptimos bajo los diferentes tamaños de muestra ( $n = 1, \dots, 7$ ) y niveles de correlación  $\rho(k_1, k_2)$  entre  $k_1$  y  $k_2$ , obtenidos bajo los criterios 2.10 y 2.11 para el modelo de un compartimento. La etiqueta  $(\cdot)$  hace referencia al número de observaciones en un mismo tiempo.

De la figura 3.3 se puede apreciar la estructura de los diseños o tiempos de muestreo óptimos obtenidos bajo los criterios 2.10 (criterio sin la matriz de precisión  $R$ ) y 2.11 (criterio con la matriz de precisión  $R$ ). Se puede ver en general (para los diferentes tamaños de muestra) que cuando no se considera ninguna estructura de correlación entre  $k_1$  y  $k_2$ , los tiempos de muestreo toman valores desde el tiempo de rezago (11 minutos) hasta valores mayores a 100 minutos (llegando a tiempos de 234 minutos), pero cuando se considera alguna estructura de correlación entre  $k_1$  y  $k_2$  los tiempos de muestreo se concentran en la primera parte de la región de diseño tomando a lo sumo tiempos de 92 minutos. A partir del comportamiento citado anteriormente (para el modelo de un compartimiento bajo los criterios 2.10 y 2.11) se puede concluir que al considerar incorrelación entre los parámetros, los diseños poseen una estructura diferente a cuando se considera algún nivel de correlación.

De la figura 3.3 también se puede ver un comportamiento particular del criterio 2.11, el cual tiende a definir la mayor cantidad de tiempos de muestreo al comienzo de la región de diseño (aún más para pequeños tamaños de muestra). En las figuras 3.4 y 3.5 se puede apreciar en detalle el comportamiento o la forma de los criterios 2.10 y 2.11 para los diseños de dos puntos.

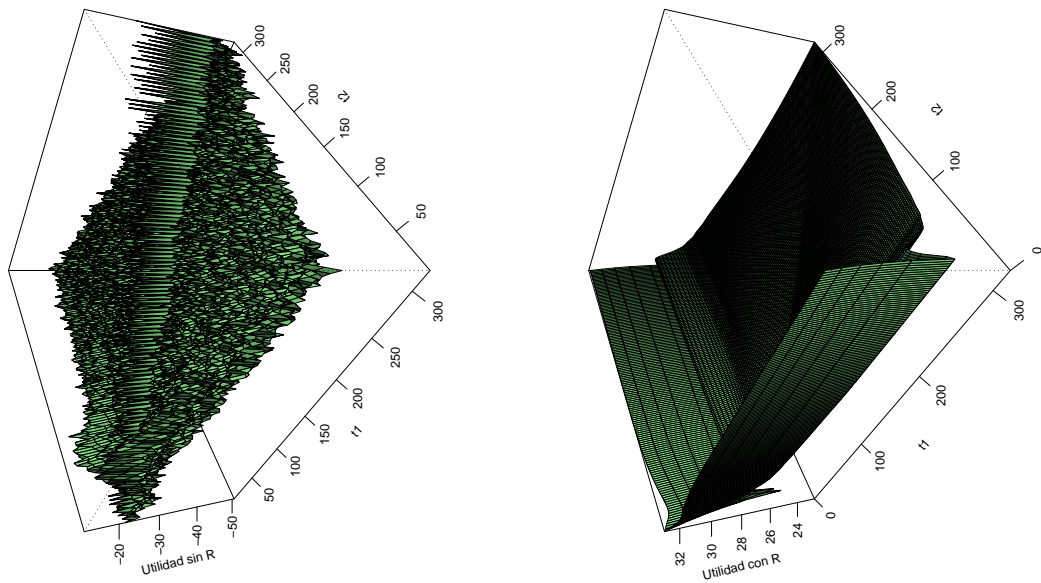


Figura 3.4: Superficies de los criterios 2.10 y 2.11 asociadas al modelo de un compartimiento para niveles de correlación de 0 % entre  $k_1$  y  $k_2$ .

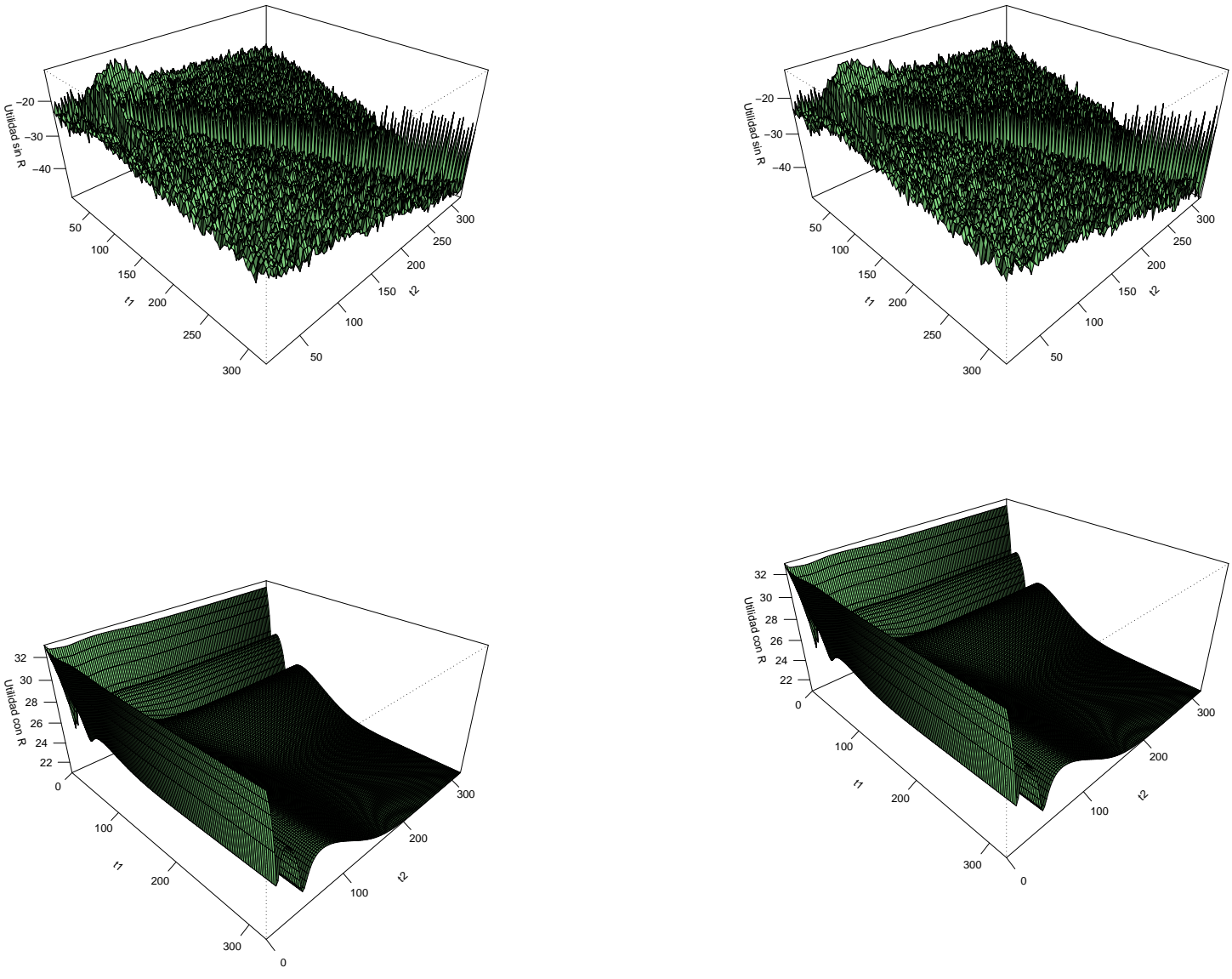


Figura 3.5: Superficies de los criterios 2.10 y 2.11 asociadas al modelo de un compartimiento para el nivel de correlación al 30% y 50% entre  $k_1$  y  $k_2$ .

En las figuras 3.4 y 3.5 se puede apreciar la gran diferencia en el criterio D-óptimo Bayesiano cuando se considera la matriz de precisión  $R$ . Las superficies de la columna izquierda representan el criterio 2.9 (criterio sin información a priori) y las superficies de la columna derecha representan el criterio 2.10. Se puede ver lo caótico que resulta el criterio D-óptimo Bayesiano cuando no se tiene en cuenta la matriz de precisión, y la forma en que se suaviza cuando si se tiene en cuenta la matriz  $R$  en el criterio.

El efecto de la correlación entre  $k_1$  y  $k_2$  en el criterio D-óptimo Bayesiano se puede apreciar cuando se pasa de observar el escenario de incorrelación (figura 3.4) a los escenarios de correlación al 30 % y 50 % (figura 3.5). Entre los niveles de correlación al 30 % y 50 % de correlación no se presenta ninguna diferencia en general sobre la forma de la superficie, lo cual es coherente con lo observado anteriormente al analizar la estructura de los diseños para el modelo de un compartimento, donde solo se observaban cambios en la estructura de los diseños cuando se pasaba del escenario de incorrelación a cualesquiera de los otros escenarios en presencia de correlación.

### 3.4. Resultados Modelo de dos Compartimentos

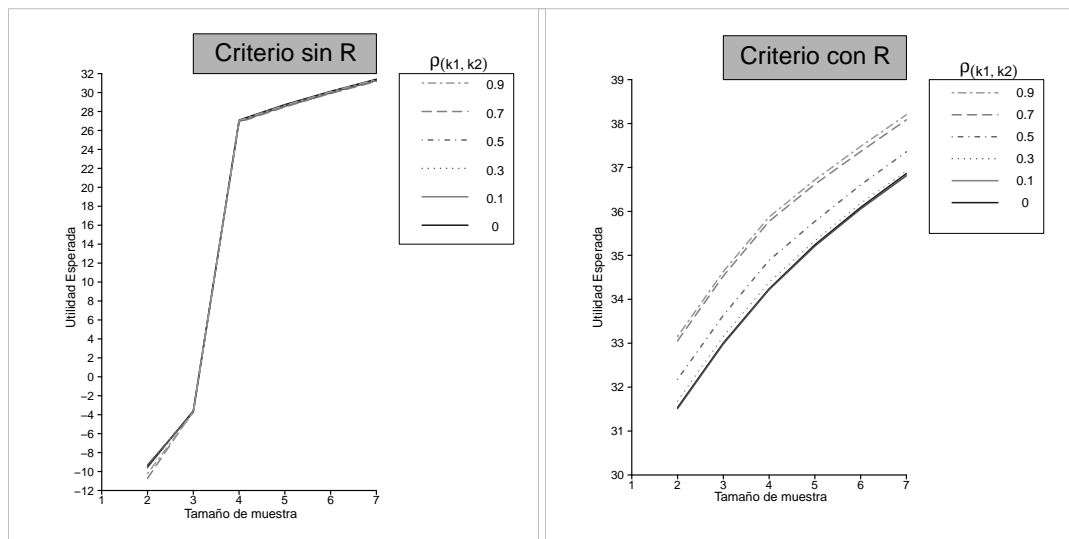


Figura 3.6: Utilidad esperada para los diferentes tamaños de muestra, bajo los criterios 2.12 y 2.13 para el modelo de dos compartimentos.

En la figura 3.6 se puede apreciar que al igual que en el modelo de un compartimento, el criterio 2.13 (criterio con la matriz de información a priori  $R$ ) genera mayores utilidades en comparación al criterio 2.12 (criterio sin la matriz de información a priori  $R$ ), para los diseños óptimos  $\xi = [t_1, t_2, \dots, t_n]$  asociados al modelo de dos compartimentos. Comparando la utilidad obtenida para iguales escenarios (tamaños de muestra y niveles de correlación), tanto para el modelo de un compartimento como el de dos compartimentos, el criterio 2.13 maximiza en mayor grado la información de Shannon o minimiza la varianza de la distribución posterior de los parámetros involucrados.

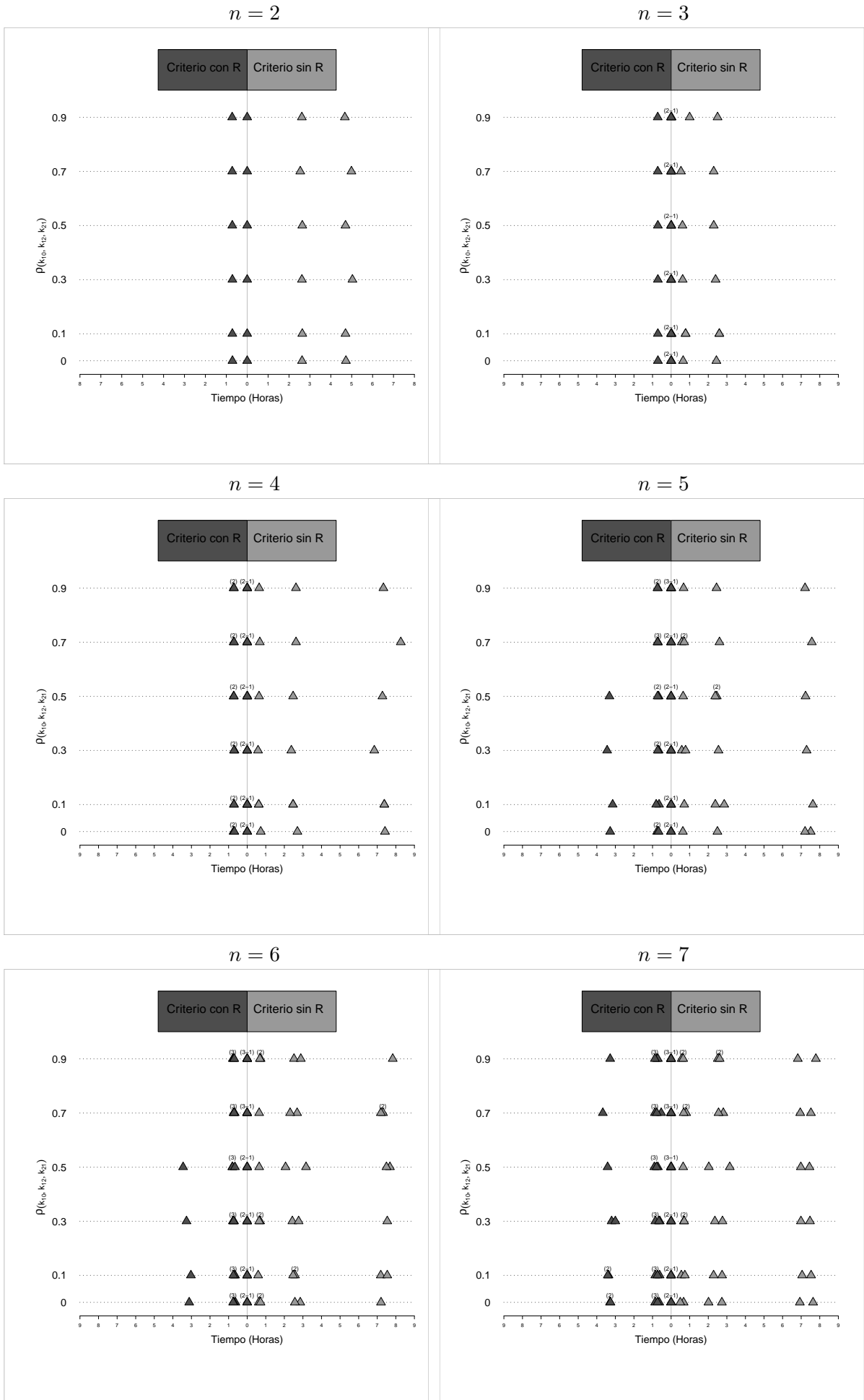


Figura 3.7: Comparación de los diseños óptimos bajo los diferentes tamaños de muestra ( $n = 1, \dots, 7$ ) y estructuras de correlación  $\rho(k_{10}, k_{12}, k_{13})$ , obtenidos bajo los criterios 2.12 y 2.13 para el modelo de un compartimento. Las etiquetas  $(\cdot)$  y  $(\cdot - \cdot)$  hacen referencia al número de observaciones en un mismo tiempo.