



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis de la Robustez de los Diseños c y D -Óptimos a la Elección de los Valores Locales en el Modelo Logístico

David Felipe Sosa Palacio

Universidad Nacional de Colombia-Sede Medellín
Facultad de Ciencias-Escuela de Estadística
Medellín, Colombia 2017

Análisis de la Robustez de los Diseños c y D -Óptimos a la Elección de los Valores Locales en el Modelo Logístico

David Felipe Sosa Palacio

Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias - Estadística

Director:
Víctor Ignacio López Ríos, Ph.D. en Estadística

Línea de Investigación:
Bioestadística
Grupos de Investigación:
Grupo de investigación en Estadística-Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias-Escuela de Estadística
Medellín, Colombia
2017

Violeta, Emilio, aún en el espacio más oscuro,
sus sonrisas me indican el camino a seguir.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional, al profesor Juan Carlos Correa por sus valiosas correcciones y sugerencias, a mi asesor Víctor Ignacio López Ríos por su paciencia y trabajo.

Resumen

Muchas veces el diseño de experimentos carece de criterios para determinar los tratamientos y el número de réplicas que se deben realizar para la obtención de una buena estimación de los parámetros del modelo. Los diseños óptimos tratan de resolver esta falencia, ya que ofrecen condiciones experimentales óptimas y niveles de factores donde se debe medir la respuesta, con el fin de obtener una mejora en la calidad de la inferencia estadística a un menor costo. En la búsqueda de diseños óptimos se utilizan criterios de optimalidad, los cuales son función de la matriz de información de Fisher. Entre los más utilizados se encuentra D-optimalidad, el cual busca aquel diseño que minimice el volumen del elipsoide de confianza. Uno de los problemas de estimación más frecuente en los modelos no lineales es la especificación de valores locales para los parámetros del modelo, necesarios para la optimización del criterio de optimalidad (King & Wong, 2000). El objetivo principal de esta investigación es realizar un estudio de robustez de los diseños óptimos obtenidos en el modelo logístico, cuando se consideran perturbaciones en los valores locales de los parámetros, con el fin de proporcionar al investigador un rango de maniobrabilidad a la hora de seleccionar los valores locales, y de garantizar que el diseño óptimo resultante no pierda una eficiencia considerable con respecto al valor de referencia. Para esto, a partir de los datos de un ejemplo, se encontraron las eficiencias de cada uno de los diseños obtenidos con relación al valor sin perturbar; se construyeron diseños D-óptimos locales para el modelo logístico, usando diferentes perturbaciones de los valores locales; se determinó que la magnitud donde los diseños óptimos alcanzan una eficiencia de al menos un 85 % es alrededor del 2 % de perturbación sobre el valor de referencia para unos casos, y de hasta un 11 % en otros. Además, se construyeron diseños cD-óptimos locales para la estimación de la varianza del logit, se determinó que la magnitud de la perturbación en los diseños cD-óptimos locales obtenidos alcanzan una eficiencia alrededor de un 70 %, con un radio de 0.04 de perturbación sobre el valor de referencia.

Palabras clave: Regresión Logística, Diseño D-óptimos locales, Diseño c-óptimos locales, Criterios de optimalidad, Robusticidad.

Abstract

Many times experimental designs do not have criteria for a good determination of treatments and the number of replay that have to be done for a good parameter estimation in the model under study. Optimal designs study the way to resolve this problem and make a good conditions, factor levels where the investigator must evaluate the response searching a good quality in the inference and obtaining a low cost. In optimal designs optimal criteria are used which one are functions of information Fisher matrix. One of the most used criteria are D-optimum, that minimize the volume of the ellipsoid.

One problem in the estimation in non linear models is the specification in the local values for the parameters model, being this necessary for the optimization in optimal criteria (King & Wong, 2000). The principal target in this investigation is to make a robust study in optimal designs for logistic model when considered some perturbations in local values and proportioner a range of manipulability to the investigator when he selected the local values in the study and quarantined that the optimal design do not lost a high efficiency respect to the reference value. We found efficiency of every designs respect the efficiency of the reference design, we build local D-optimum designs for the logistic model use different perturbations in local values, we found the magnitude where optimum design do not lost a high efficiency and this value is about 2 % of perturbation over reference value for some cases, and about 11 % in other cases. We build local cD-optimum designs for a estimation of the *logit* variance and estimation of the model parameters, we found that the magnitude where the optimal design are efficient is about a 70 % far away about a 0.04 over reference value.

Key Words: Logistic Regression, D-optimum designs, c-optimum designs, Optimal criteria.

Contenido

Agradecimientos	vii
Resumen	ix
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	3
2.1. Supuestos y Modelo	3
2.2. Matriz de Información	4
2.3. Criterios de Optimalidad	4
2.3.1. Criterio D-optimalidad	5
2.3.2. Criterio c-Optimalidad	6
2.3.3. Criterio G-optimalidad	6
2.3.4. Diseños Compuestos	6
2.4. Teorema General de Equivalencia	7
2.4.1. Teorema General de Equivalencia para el criterio D-optimalidad	8
2.4.2. Teorema General de Equivalencia Para Criterios Compuestos	8
2.5. Diseños Óptimos Locales	8
2.6. Modelo de Regresión Logística	9
2.6.1. Matriz de Información para el Modelo Logístico	10
3. Estudio de Robustez de los Diseños Óptimos para el Modelo Logístico	13
3.1. Introducción	13
3.2. Metodología Propuesta	13
3.3. Estudio de Robustez para Diseños D-óptimos. Un Ejemplo	16
3.3.1. Ajuste del Modelo Logístico	17
3.3.2. Diseño D-óptimo Local	18
3.3.3. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 1:	19
3.3.4. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 2:	20
3.3.5. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 3:	21

3.3.6. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 4:	21
3.3.7. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 5:	22
3.3.8. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 6:	24
3.4. Estudio de robustez para los diseños cD-óptimos compuestos	30
3.5. Estrategia de Simulación	34
3.5.1. Descripción del Proceso de Simulación	34
3.5.2. Resultados y Análisis de los Resultados de la Simulación	36
4. Conclusiones y Recomendaciones	39
4.1. Conclusiones	39
4.2. Recomendaciones	40
A. Anexo	43
Bibliografía	51

Lista de Tablas

3-1. Agrupación del conjunto de datos	17
3-2. Conjunto de datos para el ejemplo estudiado(primeros 40 datos). Tomado de Hosmer & Lemeshow (2000)	18
3-3. Diseños y eficiencias para las perturbaciones 1 y 2. Los pesos asociados a cada diseño son iguales a 0.5	20
3-4. Diseños y eficiencias perturbaciones 3 y 4. Los pesos asociados a cada diseño son iguales a 0.5	22
3-5. Diseños y eficiencias perturbaciones simultáneas para los parámetros del modelo. Los pesos asociados a cada diseño son 0.5	23
3-6. Diseños y eficiencias perturbaciones simultáneas para los parámetros del modelo. Los pesos asociados a cada diseño son 0.5	24
3-7. Diseños y eficiencias en Coordenadas Polares. Los pesos asociados son iguales a 0.5	25
3-8. Continuación Tabla diseños y eficiencias en coordenadas polares	26
3-9. Diseños y eficiencias en Coordenadas Polares. Los pesos asociados son iguales a 0.5	28
3-10. Continuación Tabla diseños y eficiencias en coordenadas polares	29
3-11. Diseños y eficiencias en coordenadas polares para el diseño cD-óptimo	32
3-12. Continuación resultados	33
3-13. Estadísticos ECMR Escenario 1	36
3-14. Estadísticos ECMR Escenario 2	36
3-15. Estadísticos ECMR Escenario 3	36
3-16. Estadísticos ECMR Escenario 4	37
3-17. Descriptivos eficiencia de los diseños óptimos obtenidos a partir de los valores locales simulados.	37

Lista de Figuras

3-1. Resumen Perturbaciones Propuestas	16
3-2. Dispersión Edad(años) vs EC de 100 individuos	17
3-3. Ajuste para el modelo reparametrizado	18
3-4. Gráfico eficiencias a derecha(Superior) e izquierda(Inferior)	21
3-5. Gráfico de eficiencias perturbación Número 2: Gráfico eficiencias derecha e izquierda	22
3-6. Gráfico eficiencias perturbación Número 3: Perturbaciones simultáneas	23
3-7. Gráfico eficiencias para cada radio r	27
3-8. Gráfico Derivada Direccional Para Los Puntos del Diseño cD-óptimo	31
3-9. Gráfico de eficiencias para cada radio r	34
3-10. Esquema diferentes escenarios de simulación estudiados.	35
3-11. Gráfico eficiencias para los puntos simulados dentro del círculo con radio r	38

1. Introducción

Los diseños óptimos fueron desarrollados originalmente por Kiefer (1959), principalmente en modelos de regresión. El origen del trabajo formal sobre diseño de experimentos se remonta al realizado por Smith en 1918 (López-Ríos & Ramos Quiroga, 2007). Posteriormente, Fisher (1960), citado por Atkinson (1996), dio un tratamiento formal a la determinación del diseño óptimo para algunos modelos no lineales, convirtiéndolos en herramienta de potenciales progresos. La teoría de los diseños óptimos tiene como base fundamental la teoría de diseño experimental clásico. Un diseño óptimo permite al investigador conocer en qué niveles del factor debe experimentar para obtener una mejor estimación de los parámetros del modelo bajo estudio, con un determinado criterio estadístico. En el modelo de regresión logística la principal característica es que la variable-respuesta es binaria o dicótoma. Para este modelo los diseños que se obtienen dependen de la elección de los valores locales de los parámetros. El diseño D-óptimo que busca aquel que minimice el volumen del elipsoide de confianza es de uso frecuente para modelos no lineales, al momento de enfrentar problemas en la elección de los valores locales de los parámetros. En cualquier investigación que involucre la realización de un experimento aleatorio, el investigador debe determinar previamente las variables de interés. Posteriormente, debe considerar un modelo estadístico que explique de manera adecuada el comportamiento entre las variables explicativas x y su relación con la variable de interés o respuesta Y (Atkinson, Donev & Tobias, 2007). Generalmente, dicho modelo tiene la forma de los modelos de regresión: $Y = \eta(x, \theta) + \epsilon$, donde $\eta(x, \theta)$ es función (lineal o no) del vector de parámetros θ y del vector de variables explicativas x , donde ϵ es el error. Más aun, el investigador debe determinar en qué niveles o puntos es necesario medir la variable respuesta. Si bien la selección de estos puntos se puede apoyar en estudios previos o en la misma experiencia particular del investigador, dicha decisión no deja de tener un grado de subjetividad. En este sentido, los diseños óptimos surgen como un medio para conocer en qué niveles de la variable explicativa es posible medir la variable respuesta para obtener una mejor estimación de los parámetros del modelo bajo estudio y a un menor costo (López Ríos & Ramos Quiroga, 2007). En esta investigación se estudió la robustez en los diseños óptimos locales obtenidos al realizar diferentes perturbaciones sobre los valores locales de los parámetros.

La estructura de este trabajo es como sigue: En el capítulo 2 se desarrollan conceptos básicos, útiles en el estudio de los diseños óptimos, con el fin de plasmar las bases teóricas para el posterior desarrollo y ejecución de las metodologías. En el capítulo 3 se presenta la

metodología propuesta de manera general desarrollada en el trabajo; el capítulo 4 muestra por ejemplo donde se aplican las perturbaciones propuestas y el estudio de simulación con el fin de determinar la robustez en los diseños; finalmente, se presentan las conclusiones del trabajo.

2. Marco Teórico

La idea principal de los diseños óptimos es la de determinar condiciones experimentales óptimas, asociadas a las combinaciones de tratamientos que minimicen algún funcional de la matriz de dispersión (equivalente a la matriz de información de Fisher), y, por ende, generar una mejor estimación en términos de mínima varianza de los parámetros del modelo bajo estudio (López-Ríos & Ramos-Quiroga, 2007); lo que significa que un diseño dado contiene las condiciones experimentales de los niveles de uno o varios factores y las repeticiones en cada uno de estos. En este capítulo se ilustran algunos conceptos básicos de la teoría de diseños óptimos que se desarrollarán en este trabajo.

2.1. Supuestos y Modelo

Las secciones 2.1, 2.3. y 2.3.1 fueron tomadas del trabajo de tesis de maestría (Comparación de dos metodologías en la construcción de diseños óptimos para modelos heterocedásticos) de Jaime Andrés Gaviria Bedoya.

Los diseños óptimos dependen entre otras cosas del modelo bajo estudio seleccionado previamente por parte del investigador. Durante este trabajo se considera un modelo de regresión de la forma:

$$Y = \eta(x, \theta) + \epsilon \quad (2-1)$$

donde Y denota la variable respuesta del modelo, x es la variable explicativa, θ es el vector de parámetros, $\eta(x, \theta)$ es una función (lineal o no) y es función de x además del vector de p parámetros θ , finalmente ϵ es la componente del error (Atkinson, Donev & Tobias, 2007). Los supuestos del modelo, si se dispone de N corridas experimentales, se tiene entonces para la ecuación 2.1 lo siguiente:

- ϵ_i , $i = 1, 2, \dots, N$ tiene distribución normal con media cero y varianza constante σ^2 .
- los errores ϵ_i son independientes.

Un diseño ξ se define como una medida de probabilidad con soporte finito, denotado por:

$$\xi = \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & \cdots & x_n \\ w_1 & w_2 & \cdots & w_n \end{bmatrix} \quad (2-2)$$

donde x_1, x_2, \dots, x_n son los puntos de soporte del diseño, con pesos asociados $w_i \geq 0$, tales que $\sum_{i=1}^n w_i = 1$ (O'Brien & Funk, 2003). Los pesos w_i toman valores reales entre 0 y 1, en cuyo caso se denotan como diseños continuos. Sin embargo, comúnmente se trabaja con diseños; donde los pesos indiquen la frecuencia de observación en cada punto de soporte (López-Ríos & Ramos Quiroga, 2007). Para este caso, dicho diseño se escribe como:

$$\xi = \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & \cdots & x_n \\ \frac{s_1}{N} & \frac{s_2}{N} & \cdots & \frac{s_n}{N} \end{bmatrix} \quad (2-3)$$

donde s_i es un entero positivo que indica el número de réplicas en el nivel x_i y $N = \sum_{i=1}^n s_i$ (Fedorov & Hackl, 1997)

2.2. Matriz de Información

La matriz de información permite cuantificar la información aportada por un diseño dado. Se define como:

$$M(\xi, \theta) = \int_{\mathcal{X}} f(x, \theta) f^T(x, \theta) d\xi(x) = \sum_{i=1}^n w_i f(x_i, \theta) f^T(x_i, \theta), \quad (2-4)$$

donde $f^T(x_i, \theta) = \frac{\partial \eta(x_i, \theta)}{\partial \theta}$ es la i -ésima fila de la matriz de diseño F (López-Ríos y Ramos-Quiroga, 2007).

En este caso la matriz de información depende del vector de parámetros θ .

Propiedades de la Matriz de Información:

- $M(\xi)$ es simétrica y semidefinida positivamente.
- $M(\xi)$ es singular si el soporte de ξ contiene menos puntos que el número de parámetros, (Martín-Martín, R, 2006).

2.3. Criterios de Optimalidad

La construcción de diseños óptimos se basan en la optimización de alguna función de valor real de la matriz de información $\Psi(\xi) := \Psi(M(\xi))$. La estructura de dicha función es conocida como criterio de optimalidad (López-Ríos & Ramos - Quiroga, 2007). Los criterios de optimalidad de interés son aquellos que tienen alguna interpretación estadística. Uno de los criterios de optimalidad más usado es el criterio D - *optimalidad* (Silvey, 1980). Éste consiste en hallar el diseño que minimice la varianza generalizada del vector de parámetros estimados, $|Var(\hat{\theta})|$, o equivalentemente a aquel diseño que minimice $|M^{-1}(\xi)|$ (Atkinson, Donev & Tobias, 2007). Cabe anotar que, dado que los errores del modelo son normales,

una interpretación geométrica de este criterio es que el diseño hallado minimiza el volumen del elipsoide de confianza asociado al vector de parámetros θ (O'Brien & Funk, 2003). Una de las características importantes que debe cumplir un criterio de optimalidad es la propiedad de convexidad; es decir, si $M(\xi) = (1 - \alpha)M(\xi_1) + \alpha M(\xi_2)$, entonces, para cualquier $0 \leq \alpha \leq 1$, se cumple que:

$$\Psi [M(\xi)] \leq (1 - \alpha)\Psi [M(\xi_1)] + \alpha\Psi [M(\xi_2)]. \quad (2-5)$$

Muchos de los criterios de optimalidad son convexos; sin embargo, el criterio D-optimalidad no lo es, caso en el que se considera el funcional equivalente dado por: $\Psi [M(\xi)] = -\log|M(\xi)|$ (Fedorov & Hackl, 1997).

2.3.1. Criterio D-optimalidad

Este criterio viene definido por el siguiente funcional:

$$\Psi_D(\xi) = |M^{-1}(\xi, \theta)|^{1/p} \quad (2-6)$$

A lo largo de este trabajo se usaron algunas de las siguientes propiedades para el criterio D-optimalidad (Atkinson, Donev & Tobias, 2007):

1. El diseño ξ^* maximiza el determinante de la matriz de información o el equivalentemente minimiza $-\log|M(\xi, \theta)|$.
2. La D eficiencia de un diseño arbitrario ξ respecto al diseño óptimo ξ^* se obtiene como:

$$D_{eff} = \left(\frac{|M(\xi, \theta)|}{|M(\xi^*, \theta)|} \right)^{1/p} \quad (2-7)$$

donde p es el número de parámetros del modelo. Ésta es una medida de qué tan eficiente es el diseño ξ respecto al diseño D-óptimo ξ^* y entre más cercano sea a 1, más eficiente será el diseño.

En general, la eficiencia de un diseño ξ con respecto al diseño ξ^* - Ψ -óptimo se define como:

$$Ef_{\Psi}(\xi) = \frac{\Psi(\xi^*)}{\Psi(\xi)} \quad (2-8)$$

3. Para el caso de modelos lineales con varianza constante, el diseño D-óptimo ξ tiene tantos puntos de soporte como parámetros contiene el modelo.

2.3.2. Criterio c-Optimalidad

En ocasiones, el interés del investigador no es precisamente la estimación de todos los parámetros del modelo, sino de una parte o combinaciones de algunos, es decir, si se quiere estimar una combinación lineal de $\theta_1, \dots, \theta_p$, equivalente a $c^T \theta$ donde $c^T = [c_1, \dots, c_p]$ es un vector de constantes conocidos. El criterio que tiene como objetivo la minimización de la varianza del estimador de esta combinación lineal se conoce como c-optimalidad. Este criterio se generaliza al hallar el diseño que minimiza la varianza de una función, no necesariamente lineal, de los parámetros estimados del modelo, $g(\hat{\theta})$, a partir de una linealización de primer orden de ésta.

La función objetivo en cualquiera de los dos casos (Atkinson et al. 2007):

$$\Psi_c(\xi, \theta) = c^T M^{-1}(\xi, \theta) c \quad (2-9)$$

donde c , para el caso no lineal, sería: $\frac{\partial g(\theta)}{\partial \theta}$. Se busca el diseño que minimiza la varianza del estimador de mínimos cuadrados para la combinación lineal $c^T \hat{\theta}$ ya que $V(c^T \hat{\theta}) \propto c^T M^{-1}(\xi) c$, o la varianza aproximada de $g(\hat{\theta})$ dada por: $V(g(\hat{\theta})) \approx \frac{\partial g^T(\theta)}{\partial \theta} M^{-1}(\xi, \theta) \frac{\partial g(\theta)}{\partial \theta}$.

Una desventaja del diseño c-óptimo es que usualmente son diseños singulares, es decir, el número de puntos de soporte del diseño resultante es menor al número de parámetros del modelo. En este trabajo se usan diseños óptimos compuestos para proporcionar diseños informativos, sobre los parámetros y las características particulares del modelo bajo estudio.

2.3.3. Criterio G-optimalidad

El criterio G-optimalidad “propuesto por Kiefer(1959)” consiste en encontrar aquel diseño que minimiza la varianza de la respuesta predicha más grande. Es decir, un diseño ξ^* es G-óptimo si minimiza el máximo de la función $d(x, \xi, \theta)$ sobre todo los $x \in \chi$,

$$\min_{\xi} \max_{x \in \chi} d(x, \xi, \theta) = \max_{x \in \chi} d(x, \xi^*, \theta) \quad (2-10)$$

donde $d(x, \xi, \theta) = f^T(x, \theta) M^{-1}(\xi, \theta) f(x, \theta)$ representa la función de varianza de la respuesta predicha estandarizada.

Existen además otros criterios que no se exploraron en esta investigación, para profundizar se puede consultar los trabajos de López-Ríos y Ramos-Quiroga (2007), Atkinson, Donev y Tobias (2007).

2.3.4. Diseños Compuestos

En algunos criterios de optimalidad, por ejemplo c-optimalidad, los diseños óptimos encontrados son singulares, lo cual no permite hacer estimación de los parámetros. Una forma

de resolver este problema, la cual se aborda en este trabajo, es hallar el diseño que optimice una ponderación de dos criterios de optimalidad buscando que aquel diseño resultante satisfaga ambos criterios simultáneamente. Estos diseños se conocen con el nombre de diseños óptimos compuestos. Sea $\Psi_i(M_i(\xi, \theta)), (i = 1, \dots, h)$ un conjunto de h criterios de optimalidad definidos en una región χ y sea $a_i, i = 1, \dots, h$ un conjunto de pesos del diseño positivos. La combinación lineal

$$\Psi(\xi) = \sum_{i=1}^h a_i \Psi(M_i(\xi)), \quad \sum_{i=1}^h a_i = 1 \quad (2-11)$$

es por si misma un criterio de optimalidad, para el cual el teorema general de equivalencia puede ser aplicado y que será profundizado en la sección 2.4.

2.4. Teorema General de Equivalencia

Kiefer y Wofwowitz en 1959 presentan el primer teorema de equivalencia entre los diseños D y G-óptimo. El teorema establece la equivalencia entre D-optimalidad, usado para optimizar la estimación de los parámetros del modelo, y G-optimalidad, donde el interés se centra en la predicción de la respuesta de manera óptima. Esta equivalencia es válida para diseños continuos, para diseños exactos es posible que no se cumpla (Martín-Martín 2006). Este teorema facilita la construcción de algoritmos para encontrar los diseños óptimos de los criterios presentes ya que se puede caracterizar un diseño con otro. Una versión general de este teorema para cualquier par de criterios se desarrolla en White(1973), incluso para modelos no lineales, a continuación se define un concepto para caracterizar el teorema general de equivalencia llamado la derivada direccional. La derivada direccional de Ψ en la dirección $\bar{\xi}_x$ se define como (Atkinson, Donev y Tobias (2007)):

$$\phi(x, \xi) = \lim_{\alpha \rightarrow 0^+} \frac{1}{\alpha} [\Psi[M(\xi')] - \Psi[M(\xi)]] \quad (2-12)$$

donde $M(\xi') = (1 - \alpha)M(\xi) + \alpha M(\bar{\xi}_x)$ y $\bar{\xi}_x$ es el diseño que tiene todo su peso en x . Las siguientes expresiones son equivalentes en ξ^* :

- El diseño ξ^* minimiza $\Psi[M(\xi)]$ sobre todos los diseños.
- El diseño ξ^* maximiza el mínimo sobre la región de diseño χ de $\phi(x, \xi)$
- El mínimo sobre la región χ de $\phi(x, \xi^*) = 0$, este mínimo se alcanza en los puntos de soporte x_i del diseño ξ^*
- Para cualquier otro diseño ξ , distinto a ξ^* , se cumple $\phi(x, \xi^*) < 0$

2.4.1. Teorema General de Equivalencia para el criterio D-optimalidad

Un diseño ξ^* con matriz de momentos $M(\xi^*)$, definida positiva, es D-óptimo si y sólo si es G-óptimo si y sólo si:

$$\max_{x \in \chi} d(x; \xi^*) = p \quad (2-13)$$

El máximo de la función de varianza de la respuesta predicha se obtiene en los puntos de soporte del diseño D-óptimo y es igual al número de parámetros del modelo, en el caso de D-optimalidad, el peso de cada uno de los puntos de soporte es inversamente proporcional a p , $w_i = 1/p$.

2.4.2. Teorema General de Equivalencia Para Criterios Compuestos

Las siguientes condiciones son equivalentes

- El diseño ξ^* minimiza la ecuación (2-11)
- Sea $\phi_i(x, \xi)$ la derivada de $\Psi[M_i(\xi)]$ definida en (2-12). Entonces con $\phi(x, \xi) = \sum_{i=1}^h a_i \phi_i(x, \xi)$, el diseño ξ^* maximiza el mínimo sobre χ de $\phi(x, \xi)$
- El mínimo sobre la región χ de $\phi(x, \xi^*) = 0$, este mínimo se alcanza en los puntos de soporte x_i del diseño ξ^*
- Para cualquier otro diseño ξ distinto a ξ^* , se cumple $\phi(x, \xi) < 0$

2.5. Diseños Óptimos Locales

Introducidos por Chernoff(1953), son los primeros diseños que aparecieron para el caso no lineal. Consiste en dar inicialmente un valor supuesto para θ , θ_0 que esté cercano al valor verdadero del parámetro. Esta asignación a priori dependerá del conocimiento previo por parte del investigador acerca del problema bajo estudio, donde se puede optar por estimaciones a partir de datos previos, o a partir de estudios similares. Una vez se cuente con el valor o los valores supuestos para θ denotado por θ_0 se construyen diseños óptimos a partir de funcionales de la matriz de información $M(\xi, \theta_0)$. Es de vital importancia una buena selección de los valores iniciales con el fin de garantizar el mejor experimento para la estimación. Los diseños óptimos en modelos no lineales dependerán del valor supuesto que se halla seleccionado para θ , por tanto es importante contar con buenos estimadores iniciales de los parámetros del modelo bajo estudio. Los diseños resultantes son diseños óptimos locales. Varios autores han usado esta alternativa para la construcción de los diseños, entre ellos: Ford, et al. (1992); Dette, Melas y Pepelyshev (2004); Dette, Melas y Wong (2005); O' Brien (1992); entre otros. La construcción de diseños D-óptimos locales

son explorados en el capítulo 3 donde se indica la metodología propuesta y se muestra una aplicación a partir de un ejemplo.

2.6. Modelo de Regresión Logística

Varias referencias se centran en el estudio de los diseños óptimos para datos binarios bajo el modelo de regresión logística, entre ellas, Mathew y Sinha (2001), Abdelbalsit y Plackett (1983), Khan y Yazdi (1988). Una respuesta binaria Y toma valores 0 o 1 con una variable independiente X que toma valores en un dominio específico. Específicamente, para $X = x$, y toma el valor de 1 con probabilidad dada por :

$$P[Y = 1|X = x] = \pi(x, \theta) = \frac{1}{1 + \exp[-\gamma(x - \mu)]}, \quad (2-14)$$

donde γ y μ son los parámetros desconocidos del modelo. Existen otras versiones de este modelo en la literatura. El modelo (2-13) hace referencia al modelo de dosis-respuesta, el cual se desarrolla más adelante, donde el parámetro μ es la dosis respuesta al 50 %, o ED50 (Pukelsheim, 1993). El propósito es sugerir diseños óptimos continuos o aproximados, es decir, diseños óptimos con sus respectivos pesos asociados. Los diseños óptimos mencionados permiten estimar valores óptimos para los parámetros del modelo. Al implementar estos diseños en la práctica, es necesario tener o conocer buenos valores iniciales para γ y μ , en este caso, dichos valores pueden ser sugeridos por el investigador o apropiados de estudios anteriores referentes al tema estudiado.

En varias áreas de investigación los problemas de estimación usualmente se refieren: (a) la estimación de μ , o de γ/μ , o algún percentil en especial de $\pi(x)$ dado en la ecuación (2-14), (b) la estimación conjunta de los parámetros γ y μ . (André et al, 2006).

Los niveles óptimos en un modelo como el referenciado en la ecuación (2-13) dependen de la selección de los parámetros desconocidos γ y μ , estos pueden ser estimados por métodos numéricos aplicados en modelos no lineales. Por lo tanto, para una buena utilización de los diseños óptimos, son necesarios buenos valores locales para los parámetros del modelo.

En este trabajo se utilizaron como valores locales, de ahora en adelante denominados valores nominales, las estimaciones de los parámetros del modelo a partir de un conjunto de datos. Luego se hizo un estudio de robustez de los diseños a la elección de los valores locales realizando diferentes perturbaciones a los valores nominales. Lo anterior se hace bajo el escenario de que el investigador proponga valores locales diferentes a los valores nominales.

2.6.1. Matriz de Información para el Modelo Logístico

El modelo (2-13) se reconoce como un modelo logístico con parámetro de localización μ y parámetro de escala γ . La matriz de información para el diseño $\xi = \begin{bmatrix} x_1 & \dots & x_d \\ p_1 & \dots & p_d \end{bmatrix}$, según (André et al, 2006), página 12, está dada por:

$$M(\xi, \theta) = \begin{pmatrix} s + t(\bar{x} - \mu)^2 & -\gamma t(\bar{x} - \mu) \\ -\gamma t(\bar{x} - \mu) & \gamma^2 t \end{pmatrix} \quad (2-15)$$

donde $\theta = (\gamma, \mu)^T$, $t = \sum_{i=1}^d w_i p_i$, $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^d p_i w_i x_i}{t}$, $s = \sum_{i=1}^d p_i w_i (x_i - \bar{x})^2$, $w_i = \pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))$

Note que la expresión (2-14) se puede obtener a partir de la definición de la matriz de información (2-4), donde

$$f(x, \theta) = \frac{\pi(x, \theta)(1 - \pi(x, \theta))}{\sqrt{\pi(x, \theta)(1 - \pi(x, \theta))}} \times \begin{bmatrix} -(x - \mu) \\ \gamma \end{bmatrix}$$

en efecto,

$$\begin{aligned} M(\xi, \theta) &= \sum_{i=1}^d f(x_i, \theta) f^T(x_i, \theta) p_i \\ &= \sum_{i=1}^d \frac{\pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))}{\sqrt{\pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))}} \begin{bmatrix} -(x_i - \mu) \\ \gamma \end{bmatrix} \times \frac{\pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))}{\sqrt{\pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))}} \begin{bmatrix} -(x_i - \mu) & \gamma \end{bmatrix} p_i \\ &= \sum_{i=1}^d \frac{\pi^2(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))^2}{\pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta))} \begin{bmatrix} (x_i - \mu)^2 & -\gamma(x_i - \mu) \\ -\gamma(x_i - \mu) & \gamma^2 \end{bmatrix} p_i \\ &= \sum_{i=1}^d \pi(x_i, \theta)(1 - \pi(x_i, \theta)) p_i \begin{bmatrix} (x_i - \mu)^2 & -\gamma(x_i - \mu) \\ -\gamma(x_i - \mu) & \gamma^2 \end{bmatrix} \\ &= \sum_{i=1}^d \begin{bmatrix} w_i p_i (x_i - \mu)^2 & -w_i p_i (x_i - \mu) \gamma \\ -w_i p_i (x_i - \mu) \gamma & w_i p_i \gamma^2 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \mu)^2 & -\gamma \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \mu) \\ -\gamma \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \mu) & \gamma^2 \sum_{i=1}^d w_i p_i \end{bmatrix} \end{aligned}$$

además,

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \mu)^2 &= \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \bar{x} + \bar{x} - \mu)^2 \quad \text{donde} \quad \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^d p_i w_i x_i}{\sum_{i=1}^d p_i w_i} \\
 &= \sum_{i=1}^d w_i p_i [(x_i - \bar{x})^2 + (\bar{x} - \mu)^2 + 2(x_i - \bar{x})(\bar{x} - \mu)] \\
 &= \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \bar{x})^2 + (\bar{x} - \mu)^2 \sum_{i=1}^d w_i p_i + 2 \sum_{i=1}^d (x_i - \bar{x} w_i p_i)(\bar{x} - \mu) \\
 &= \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \bar{x})^2 + t(\bar{x} - \mu)^2 \\
 &= s + t(\bar{x} - \mu)^2
 \end{aligned}$$

y:

$$\begin{aligned}
 -\gamma \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \mu) &= -\gamma \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \bar{x} + \bar{x} - \mu) \\
 &= -\gamma \sum_{i=1}^d w_i p_i (x_i - \bar{x}) - \gamma \sum_{i=1}^d w_i p_i (\bar{x} - \mu) \\
 &= -\gamma t(\bar{x} - \mu)
 \end{aligned}$$

por tanto:

$$M(\xi, \theta) = \begin{bmatrix} s + t(\bar{x} - \mu)^2 & -\gamma t(\bar{x} - \mu) \\ -\gamma t(\bar{x} - \mu) & \gamma^2 t \end{bmatrix}$$

■

3. Estudio de Robustez de los Diseños Óptimos para el Modelo Logístico

3.1. Introducción

En este capítulo se explicará la metodología de análisis propuesto para este estudio de robustez de los diseños D y cD-óptimos a la elección de los valores locales. Además se ejemplificará ésta a partir de un ejemplo reportado en la literatura en el cual se realizará las perturbaciones y cálculos de eficiencias para los diseños D y cD-óptimos.

3.2. Metodología Propuesta

En este trabajo se estudia la robustez en los diseños D y cD-óptimos; para esto se realizan ciertas perturbaciones de los valores locales como valor de referencia y se seleccionaron otros posibles valores locales para θ con el fin de determinar cuál es la influencia que tiene la selección de ese valor local frente al valor de referencia; en este caso dicha referencia se supone como el valor correcto de los parámetros; en la práctica el investigador pocas veces conocerá de antemano el valor verdadero de los parámetros, por lo que surgen varias preguntas: ¿qué pasa si el investigador elige un valor que no sea el verdadero?, ¿hasta qué punto se puede mover el investigador?, ¿cuál es la maniobrabilidad que se puede permitir frente a la elección del valor local? y, finalmente, operar esta maniobrabilidad frente al comportamiento de los diseños D y cD-óptimos en el modelo seleccionado, usando el valor local dado por él.

El diseño óptimo depende de la elección del valor local; si se elige mal, el diseño óptimo queda mal determinado; sin embargo, si el valor seleccionado es cercano al valor correcto, el diseño resultante servirá a la hora de estimar los parámetros una vez realizado el diseño en esos puntos. Para realizar el estudio de robustez, se parte de un valor de referencia y a partir de este valor se realizan diferentes tipos de perturbaciones y se estudian los diseños obtenidos con esos valores perturbados, para luego compararlos con el que se obtuvo con el valor de referencia. A su vez se investiga qué tanta eficiencia el investigador pierde con respecto a la dada por dicho valor de referencia. Del estudio se obtendrá un acercamiento al modelo logístico con el ejemplo desarrollado más adelante; a continuación se explica el procedimiento usado de manera general:

1. Para un conjunto de n -datos (x_i, Y_i) se ajusta el siguiente modelo de regresión logística:

$$P[Y_i = 1|X = x_i] = E(Y|x_i) = \pi(x_i, \theta) = \frac{1}{1 + \exp(-\gamma(x_i - \mu))} \quad i = 1, \dots, n \quad (3-1)$$

donde $\theta^T = [\gamma, \mu]$ el vector de parámetros.

2. Se encuentran los valores locales $\theta_0^T = [\gamma_0, \mu_0]$. Se realiza el ajuste del modelo dado en (3.1), y las estimaciones resultantes para γ y μ se consideran como los valores locales para estos parámetros.
3. Se halla el diseño D-óptimo y cD-óptimo local para θ denotado por θ_0 .
4. Se eligen las perturbaciones para θ_0 . Para ello se usa el intervalo de confianza al 95 % para cada una de las componentes de θ , usando la distribución T Seber(2003). Lo anterior permite garantizar que las perturbaciones propuestas permanezcan dentro de una región con una eficiencia alta en los diseños encontrados. El intervalo es denotado por:

$$IC_{\theta_i} = \left(\hat{\theta}_i - \sqrt{\frac{n}{n-2}} t_{(n-2, 0.975)} S_{\theta_i}; \hat{\theta}_i + \sqrt{\frac{n}{n-2}} t_{(n-2, 0.975)} S_{\theta_i} \right) \quad (3-2)$$

donde S_{θ_i} es el error estándar asintótico de $\hat{\theta}_i$.

5. A continuación se encuentra un valor máximo, denotado por δ , de tal forma que los valores de los parámetros perturbados estén dentro del intervalo de confianza. Las expresiones usadas para determinar este máximo son:

$$\delta_\mu = \frac{lsup_\mu - \mu_0}{\mu_0} \quad (3-3)$$

$$\delta_\gamma = \frac{lsup_\gamma - \gamma_0}{\gamma_0} \quad (3-4)$$

donde $lsup_{\theta_i}$ denota el extremo derecho del respectivo intervalo de confianza para θ_i .

6. Ahora se considera una rejilla de valores posibles para las perturbaciones tanto a izquierda como a derecha de cada uno de los parámetros. Los incrementos igualmente espaciados se realizan hasta alcanzar el máximo de la semilongitud del intervalo encontrado dado que este es simétrico.

7. Se proponen perturbaciones tanto a la izquierda como a la derecha de los valores locales encontrados en el paso 2 con el fin de encontrar la magnitud a la cual los diseños no pierden una eficiencia considerable. Se usan las expresiones

$$P_i^\mu = \mu_i(1 \pm \delta_i) \quad (3-5)$$

$$P_i^\gamma = \gamma_i(1 \pm \delta_i) \quad (3-6)$$

para μ y γ respectivamente. Donde P_i : es la perturbación, y δ_i : valores en los intervalos encontrados en el numeral 5.

- **Perturbación 1** Se fija el valor local de γ y se perturba a la derecha el valor local de μ evaluado en la expresión $P_i^\mu = \mu_i(1 + \delta_i)$.
- **Perturbación 2** Se fija el valor local de γ y se perturba a la izquierda el valor local de μ evaluado en la expresión $P_i^\mu = \mu_i(1 - \delta_i)$.
- **Perturbación 3** Se fija el valor local de μ y se perturba a la derecha el valor local de γ evaluado en la expresión $P_i^\gamma = \gamma_i(1 + \delta_i)$.
- **Perturbación 4** Se fija el valor local de μ y se perturba a la izquierda el valor local de γ evaluado en la expresión $P_i^\gamma = \gamma_i(1 - \delta_i)$.
- **Perturbación 5** Se perturban simultáneamente los valores locales de referencia μ_0 y γ_0 , se usa las expresiones $P_i^\mu = \mu_i(1 \pm \delta_i)$ y $P_i^\gamma = \gamma_i(1 \pm \delta_i)$ para μ y γ respectivamente. La secuencia en este caso se toma hasta el menor valor de la semilongitud de los intervalos encontrados en el numeral 5.
- **Perturbación 6** Se usan coordenadas polares para los diseños D y cD-óptimos seleccionando dentro de un círculo con radio r y centro en el valor local. El radio r comienza en 0.02 hasta 0.10 y se encuentra el valor donde le diseño no pierde una eficiencia considerable. Las expresiones usadas son:

$$\gamma_i = r_j \cos(\theta_k) + \gamma_0 \quad (3-7)$$

$$\mu_i = r_j \sin(\theta_k) + \mu_0 \quad (3-8)$$

donde $r_j = 0.02 : 0.10 : 0.02$, y $\theta_k = 0^\circ : 330^\circ : 30^\circ$

8. Para cada una de las perturbaciones a su vez se calcula la eficiencia de los diseños con cada uno de los nuevos valores locales encontrados, para esto se usa la expresión dada en la ecuación (2-7).

El procedimiento descrito se esquematiza en la Figura 3-1:

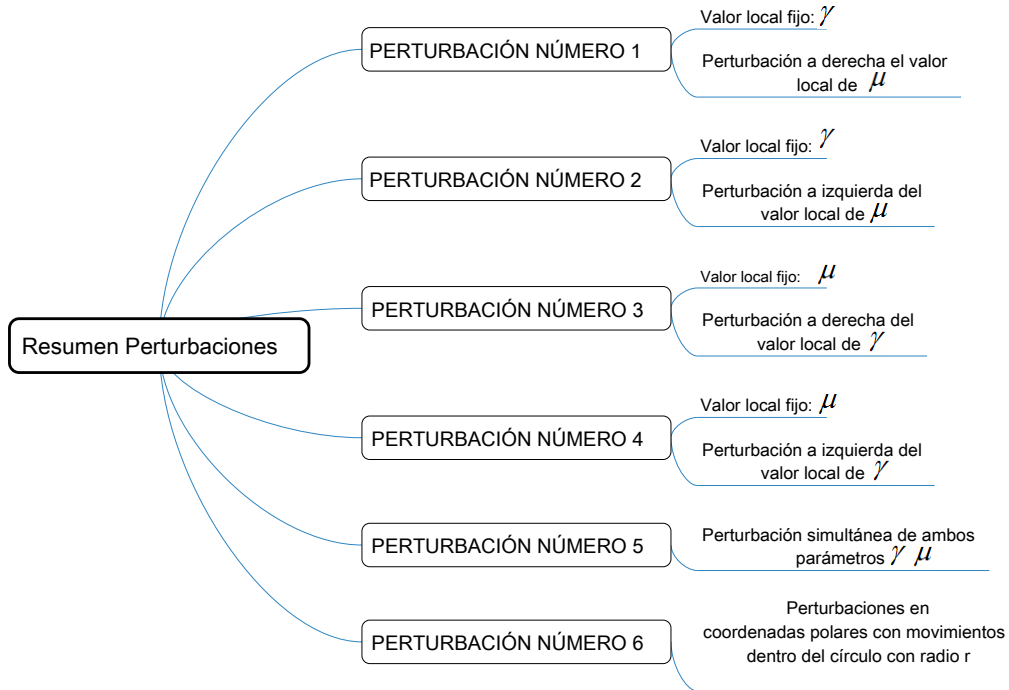


Figura 3-1.: Resumen Perturbaciones Propuestas

3.3. Estudio de Robustez para Diseños D-óptimos. Un Ejemplo

En esta sección se analiza un ejemplo donde se implementa la metodología presentada en la sección 3.2. Los datos fueron tomados de Hosmer & Lemeshow (2000), donde se listan edades en años, y la presencia o ausencia de enfermedad coronaria (EC) para 100 individuos seleccionados para participar en el estudio (ver tabla 3 – 2). La variable respuesta, en este caso EC, toma valores cero o uno, donde el valor cero indica ausencia, y el valor uno que existe presencia de enfermedad coronaria en el individuo. El interés particular en este estudio es establecer la relación entre la edad del individuo y el desarrollo de enfermedad coronaria. En la figura 3 – 2 se muestra la dispersión del conjunto de datos, donde se puede inferir alguna relación entre la variable respuesta y la variable independiente. El gráfico muestra que todos los puntos caen en una de dos líneas paralelas que representan ausencia de EC ($y = 0$) y presencia de EC ($y = 1$). Existe cierta tendencia de los individuos sin evidencia de EC a ser más jóvenes que aquellos que presentan evidencias de EC. El gráfico de la figura 3 – 2 hace difícil describir la relación entre la EC y la edad, por lo que se crean intervalos, como se muestra en la tabla 3-1 por cada grupo de edad, para la frecuencia de ocurrencia del evento, en ese caso presencia de EC, como la media o proporción para cada

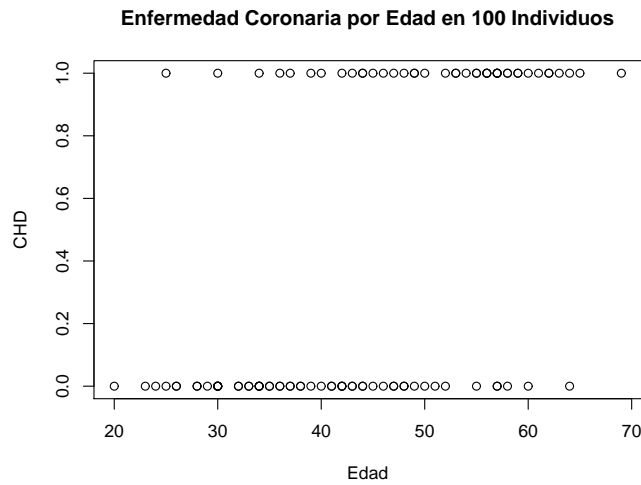


Figura 3-2.: Dispersión Edad(años) vs EC de 100 individuos

Intervalo de Edades	Proporción
20-29	0.10
30-34	0.13
35-39	0.25
40-44	0.33
45-49	0.46
50-54	0.63
55-59	0.76
60-69	0.80

Tabla 3-1.: Agrupación del conjunto de datos

grupo.

3.3.1. Ajuste del Modelo Logístico

En primer lugar se necesita ajustar un modelo al conjunto de datos y como se observa en la Figura 3 – 2, la relación entre variables parece ser de tipo no lineal. Se ajusta un modelo logístico de la forma reparametrizada propuesta en el capítulo anterior en la ecuación (2-13), con γ y μ como parámetros a estimar. A la hora de realizar las estimaciones de los parámetros mencionados dichos valores se convertirán en los valores locales iniciales del diseño óptimo, con tal de encontrar aquel diseño que minimice el determinante de la matriz de información de Fisher. En este punto los valores fueron encontrados bajo un método de robustez estadística con la función que permite estimar modelos no lineales (*nls*), en el software estadístico *R* la cual permite determinar las estimaciones de los parámetros para

Edad (Años)	EC	Edad (Años)	EC	Edad (Años)	EC	Edad (Años)	EC
20	0	35	0	44	1	55	1
23	0	35	0	44	1	56	1
24	0	36	0	45	0	56	1
25	0	36	1	45	1	56	1
25	1	36	0	46	0	57	0
26	0	37	0	46	1	57	0
26	0	37	1	47	0	57	1
28	0	37	0	47	1	57	1
28	0	38	0	47	0	57	1
29	0	38	0	48	0	57	1

Tabla 3-2.: Conjunto de datos para el ejemplo estudiado(primeros 40 datos). Tomado de Hosmer & Lemeshow (2000)

un modelo no lineal. Los valores encontrados inicialmente se convierten en los valores locales iniciales para encontrar los diseños óptimos locales. En la Figura 3 – 3 se observa el ajuste del modelo reparametrizado con los valores locales encontrados para los parámetros γ y μ , estos valores son, respectivamente 0.1060 y 47.972.

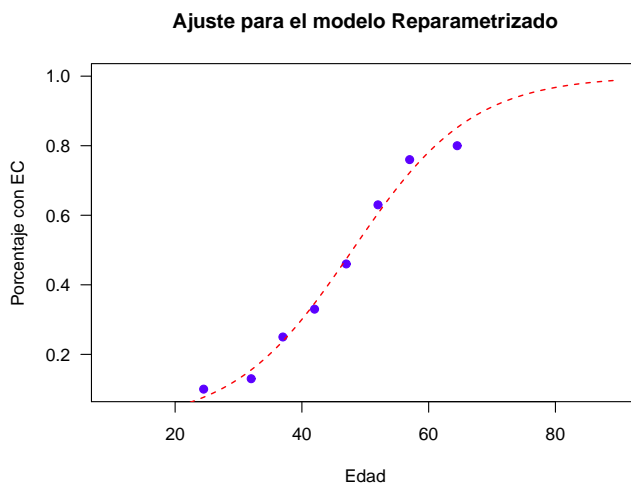


Figura 3-3.: Ajuste para el modelo reparametrizado

3.3.2. Diseño D-óptimo Local

Para encontrar el diseño D-óptimo local para el modelo dado en la ecuación (2-13) se necesita de los valores locales para el vector de parámetros $\theta = (\gamma, \mu)$; estos valores obtenidos en el paso anterior son (0.1060, 47.972) para γ y μ respectivamente. Luego se encuentra

la matriz de información para el modelo y se minimiza $-\log(|M(\xi, \theta)|)$. Es observable el diseño D-óptimo local, ξ_D , encontrado para el modelo logístico reparametrizado usando como valores locales θ_0 . Nótese que el diseño D-óptimo local consta de dos puntos con igual peso.

$$\xi_D = \begin{pmatrix} 33.41 & 62.53 \\ 0.5 & 0.5 \end{pmatrix} \quad (3-9)$$

Se halla ahora un intervalo de confianza de la forma mostrada en la expresión (3-2) para cada una de las componentes de θ , usando la distribución T ; así, los intervalos de confianza al 95 % para los valores locales γ y μ son respectivamente:

$$I.C_\gamma = (0.09398; 0.118027)$$

$$I.C_\mu = (46.98079; 48.96404)$$

Se encuentra a continuación la perturbación máxima δ , usando las expresiones (3-3) y (3-4) de tal forma que los nuevos valores de los parámetros perturbados, $\theta_i(1 \pm \delta_i)$ estén dentro del intervalo de confianza. Luego de evaluar las expresiones antes dichas, los resultados máximos para μ y γ son:

$$\delta_\mu^{MAX} = \frac{48.96404 - 47.972}{47.972} = 0.02$$

$$\delta_\gamma^{MAX} = \frac{0.118027 - 0.1060}{0.1060} = 0.11$$

Luego se considera una rejilla de valores posibles para las perturbaciones de cada uno de los parámetros. Los incrementos se hacen de 0.004 en 0.004 para el valor local de μ hasta alcanzar el máximo de la longitud del intervalo encontrado y de 0.022 en 0.022 para el valor local de γ :

$$\delta_\mu = 0.004 : 0.02 : 0.004$$

$$\delta_\gamma = 0.022 : 0.11 : 0.022$$

En este punto se comienzan las perturbaciones propuestas en las ecuaciones 3-5 y 3-6, para cada uno de los escenarios descritos en la figura 3-2.

3.3.3. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 1:

Se fija el valor local de γ y se perturba a derecha el valor local de $\mu = 47.972$, evaluado en la expresión 3-10:

$$P_i^\mu = \mu_0(1 + \delta_i) \quad (3-10)$$

donde $\mu_0 = 47.972$, $\delta_i = (0.004, 0.008, 0.012, 0.016, 0.02)$. Los resultados para esta perturbación se observan en la tabla 3-3 Esta perturbación es a derecha y se marca en la columna Diseño+.

3.3.4. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 2:

Se fija el valor local de γ y se perturba a izquierda el valor local de μ evaluado en la expresión (3-11).

$$P_i^\mu = \mu_0(1 - \delta_i) \quad (3-11)$$

donde $\mu_0 = 47.972$, $\delta_i = (0.004, 0.008, 0.012, 0.016, 0.02)$. Los resultados para esta perturbación se observan en la tabla 3-3. Esta perturbación es a izquierda y se marca en la columna Diseño-.

Las eficiencias correspondientes a cada uno de los diseños encontradas con la expresión (2-7) se marcan sucesivamente en la tabla de cada uno de las perturbaciones realizadas.

Perturbación	Diseño+	Eficiencia+	Diseño -	Eficiencias -
0.004	[33.47 62.47]	0.9999865	[33.35 62.59]	0.9999864
0.008	[33.52 62.41]	0.9999461	[33.29 62.64]	0.9999457
0.012	[33.58 62.35]	0.9998790	[33.23 62.70]	0.9998775
0.016	[33.64 62.30]	0.9997854	[33.17 62.76]	0.9997817
0.02	[33.69 62.24]	0.9996654	[33.11 62.82]	0.9996582

Tabla 3-3.: Diseños y eficiencias para las perturbaciones 1 y 2. Los pesos asociados a cada diseño son iguales a 0.5

En las perturbaciones 1 y 2 se puede inferir que a medida que existe un mayor porcentaje de desplazamiento del verdadero valor local del parámetro la eficiencia para los diseños encontrados disminuye. Así a un 2% de perturbación sobre el valor verdadero y con un desplazamiento hacia la derecha se obtiene una eficiencia de hasta un 99% en el diseño; a su vez, con un desplazamiento hacia la izquierda se obtiene una eficiencia en el diseño de hasta un 99%. En este punto se proporciona un rango de maniobrabilidad alrededor del valor de referencia que hace que los diseños obtenidos tengan una buena eficiencia.

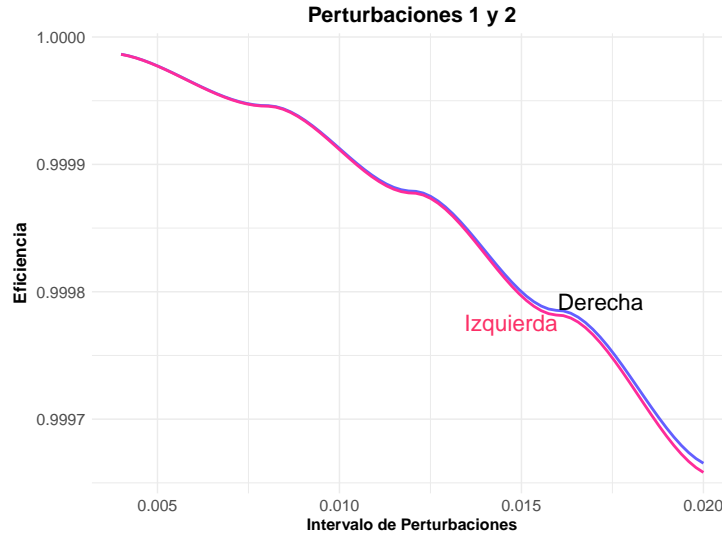


Figura 3-4.: Gráfico eficiencias a derecha(Superior) e izquierda(Inferior)

En la figura 3-4 se muestran las eficiencias y el porcentaje de perturbación para los desplazamientos a derecha e izquierda de los valores locales elegidos por el investigador. Se observa que a medida que el porcentaje o rango de perturbación aumenta, la eficiencia en el diseño va disminuyendo.

3.3.5. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 3:

Se fija el valor local de μ y se perturba a derecha el valor local de γ evaluado en la expresión 3-12:

$$P_i^\gamma = \gamma_i(1 + \delta_i) \tag{3-12}$$

donde $\gamma = 0.1060$ y $\delta_i = (0.022, 0.044, 0.066, 0.088, 0.11)$. Se marca en la columna Diseño+

3.3.6. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 4:

Se fija el valor local de μ y se perturba a izquierda el valor local de γ evaluado en la expresión 3-13.

$$P_i^\gamma = \gamma_i(1 - \delta_i) \tag{3-13}$$

donde $\gamma = 0.1060$ y $\delta_i = (0.022, 0.044, 0.066, 0.088, 0.11)$. Los resultados para las perturbaciones 3 y 4 se observan en la tabla 3-4. Y se marca en la columna Diseño+ y Diseño-, respectivamente. Las eficiencias correspondientes a cada uno de los diseños, encontradas con la expresión 2-7 se marcan sucesivamente en el cuadro 3.3.6, se marcan sucesivamente en la tabla:

Perturbación	Diseño+	Eficiencia+	Diseños -	Eficiencias -
0.022	[34.46 63.58]	0.9981861	[32.35 61.47]	0.9981861
0.044	[35.52 64.64]	0.9927611	[31.30 60.42]	0.9927611
0.066	[36.57 65.69]	0.9837755	[30.24 59.36]	0.9837755
0.088	[37.63 66.75]	0.9713137	[29.19 58.31]	0.9713138
0.11	[38.68 67.80]	0.9554937	[28.13 57.25]	0.9554937

Tabla 3-4.: Diseños y eficiencias perturbaciones 3 y 4. Los pesos asociados a cada diseño son iguales a 0.5

Para las perturbaciones 3 y 4 se puede inferir que a medida que existe un mayor porcentaje de desplazamiento del verdadero valor local del parámetro la eficiencia para los diseños encontrados disminuye. Así, a un 11 % de perturbación sobre el valor verdadero y con un desplazamiento hacia la derecha o izquierda se obtiene una eficiencia de hasta un 95 % en el diseño.

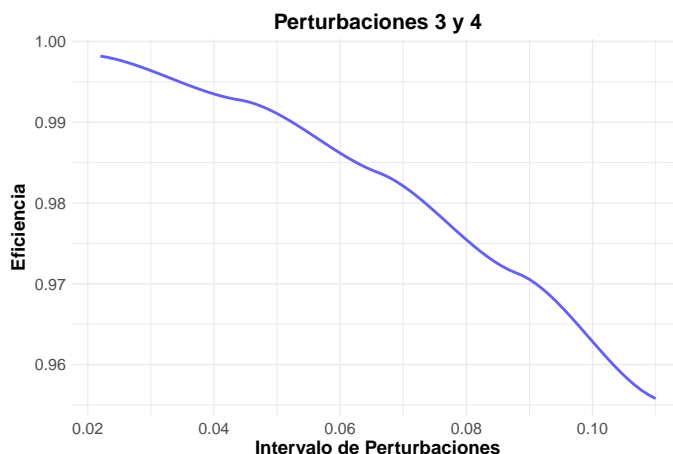


Figura 3-5.: Gráfico de eficiencias perturbación Número 2: Gráfico eficiencias derecha e izquierda

En la figura se muestran las eficiencias y el porcentaje de perturbación para los desplazamientos a derecha e izquierda de los valores locales elegidos por el investigador. Se observa que a medida que el porcentaje o rango de perturbación aumenta, la eficiencia en el diseño disminuye.

3.3.7. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 5:

Se perturban simultáneamente los valores locales, se usa las expresiones $P_i = \mu_i(1 \pm \delta_i)$ y $P_i = \gamma_i(1 \pm \delta_i)$ para μ y γ , respectivamente. La secuencia en este caso se toma hasta el

valor mínimo de la longitud de los intervalos encontrados. Los resultados para este caso se muestran en la tabla 3-5.

Perturbación	Diseño+	Eficiencias	Diseño-	Eficiencias
0.004	[33.66 62.66]	0.9999263	[33.16 62.39]	0.9999267
0.008	[33.91 62.80]	0.9997042	[32.91 62.26]	0.9997076
0.012	[34.15 62.93]	0.9993327	[32.65 62.13]	0.9993441
0.016	[34.40 63.07]	0.9988107	[32.40 62.00]	0.9988377
0.02	[34.65 63.20]	0.9981371	[32.15 61.87]	0.9981899

Tabla 3-5.: Diseños y eficiencias perturbaciones simultáneas para los parámetros del modelo. Los pesos asociados a cada diseño son 0.5

En la perturbación número 5 se puede inferir que a medida que existe un mayor porcentaje de desplazamiento del verdadero valor local del parámetro, la eficiencia para los diseños encontrados disminuye. Así, a un 2% de perturbación sobre el valor verdadero y con un desplazamiento hacia la derecha el diseño resultante tiene una eficiencia de hasta un 99%; al desplazarse hacia la izquierda se obtiene una eficiencia de hasta un 99% en el diseño.

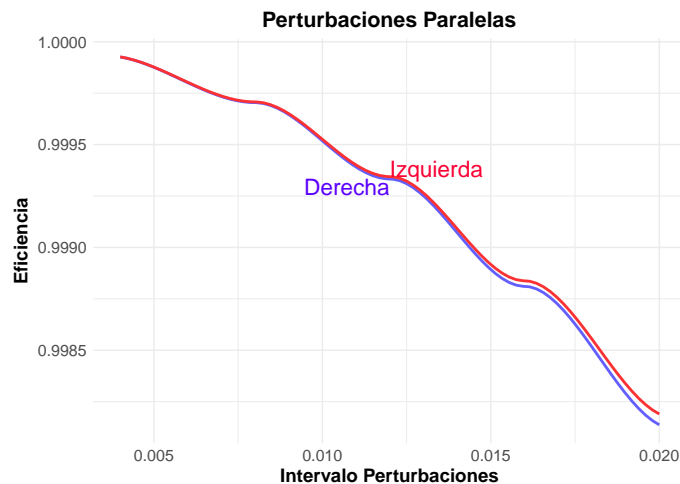


Figura 3-6.: Gráfico eficiencias perturbación Número 3: Perturbaciones simultáneas

En la figura se muestran las eficiencias y el porcentaje de perturbación para los desplazamientos a derecha e izquierda de los valores locales, perturbando simultáneamente los parámetros. Se observa que a medida que el porcentaje o rango de perturbación aumenta, la eficiencia en el diseño disminuye.

En la tabla 3-5 se muestran las perturbaciones simultáneas de ambos parámetros a derecha, marcados como Diseño +, las perturbaciones simultáneas de ambos parámetros a izquierda, marcadas como Diseño -, con sus respectivas eficiencias, adicionalmente se muestran los

resultados para las perturbaciones de ambos parámetros, μ a derecha y γ a izquierda, mostrada en la tabla 3-6 en la columna Diseño +,-, y finalmente la perturbación de ambos parámetros perturbados μ a izquierda y γ a derecha mostrados como Diseño -,+

Perturbación	Diseño+,-	Eficiencias +,-	Diseño-,+	Eficiencias
0.004	[33.27 62.28]	0.9999263	[33.54 62.78]	0.9999267
0.008	[33.14 62.03]	0.9997042	[33.67 63.03]	0.9997076
0.012	[33.00 61.78]	0.9993327	[33.81 63.28]	0.9993441
0.016	[32.87 61.53]	0.9988107	[33.94 63.54]	0.9988377
0.02	[32.73 61.28]	0.9981371	[34.07 63.78]	0.9981899

Tabla 3-6.: Diseños y eficiencias perturbaciones simultáneas para los parámetros del modelo. Los pesos asociados a cada diseño son 0.5

3.3.8. Resultados de los diseños óptimos asociados a la perturbación número 6:

Se usan coordenadas polares para el diseño D-óptimo seleccionando dentro de un círculo con radio r y su centro en el valor local. El radio r comienza en 0.02 hasta 0.10 y se encuentra el valor donde el diseño no pierda una eficiencia considerable, este caso particular se hace suponiendo que el investigador no conoce el intervalo de confianza para los parámetros del modelo, más adelante en las tablas 3-9 y 3-10 se calcula el radio r de tal forma que se considerara que se conociera de antemano los intervalos de confianza de los parámetros del modelo, se hicieron con el fin de determinar qué tan eficientes son los diseños.

$$\gamma_i = r_j \cos(\theta_k) + \gamma_0 \quad (3-14)$$

$$\mu_i = r_j \sen(\theta_k) + \mu_0 \quad (3-15)$$

donde $\gamma_0 = 0.1060$ y $\mu_0 = 47.972$ corresponden a los valores locales para el modelo logístico estimado en este capítulo; θ_i corresponde al ángulo notable en el que se está evaluando la perturbación.

Radio	Ángulo	Diseños	Eficiencias
0.02	0	[36.09 59.84]	0.974
	30	[35.85 60.10]	0.980
	60	[35.12 60.84]	0.993
	90	[33.95 62.02]	0.999
	120	[32.55 63.42]	0.992
	150	[31.32 64.63]	0.997
	180	[30.82 65.11]	0.969
	210	[31.30 64.61]	0.977
	240	[32.51 63.38]	0.992
	270	[33.91 61.98]	0.999
	300	[35.09 60.81]	0.993
	330	[35.83 60.08]	0.980
0.04	0	[37.68 58.25]	0.910
	30	[37.31 58.66]	0.930
	60	[36.13 59.87]	0.974
	90	[33.97 62.04]	0.999
	120	[30.85 65.15]	0.969
	150	[27.50 68.47]	0.903
	180	[25.92 70.01]	0.869
	210	[27.46 68.43]	0.903
	240	[30.78 65.08]	0.969
	270	[33.89 61.96]	0.999
	300	[36.06 59.80]	0.974
	330	[37.27 58.62]	0.930
0.06	0	[38.89 57.04]	0.822
	30	[38.47 57.52]	0.859
	60	[36.99 59.04]	0.946
	90	[33.99 62.06]	0.999
	120	[28.72 67.31]	0.928
	150	[21.40 74.59]	0.773
	180	[20.00 80.00]	0.695
	210	[21.34 74.53]	0.773
	240	[28.62 67.21]	0.928
	270	[33.87 61.94]	0.999
	300	[36.89 58.94]	0.946
	330	[38.41 57.46]	0.859

Tabla 3-7.: Diseños y eficiencias en Coordenadas Polares. Los pesos asociados son iguales a 0.5

Radio	Ángulo	Diseños	Eficiencias
0.08	0	[39.84 56.09]	0.723
	30	[39.40 56.61]	0.777
	60	[37.74 58.32]	0.910
	90	[34.01 62.08]	0.999
	120	[25.99 70.08]	0.869
	150	[20.00 80.00]	0.614
	180	[20.00 80.00]	0.544
	210	[20.00 80.00]	0.614
	240	[25.85 69.94]	0.869
	270	[33.85 61.92]	0.999
	300	[37.61 58.19]	0.910
330	[39.32 39.84]	0.777	
0.10	0	[40.6 55.31]	0.624
	30	[40.16 55.87]	0.690
	60	[38.41 57.70]	0.868
	90	[34.03 62.10]	0.999
	120	[22.33 73.78]	0.791
	150	[20.00 80.00]	0.513
	180	[20.00 45.00]	0.476
	210	[20.00 80.00]	0.514
	240	[22.15 73.60]	0.791
	270	[33.83 61.90]	0.999
	300	[38.23 57.52]	0.868
330	[40.06 55.77]	0.690	

Tabla 3-8.: Continuación Tabla diseños y eficiencias en coordenadas polares

En esta perturbación se asume un radio r centrado en el valor local verdadero del diseño. En este punto se proporcionan diseños con una eficiencia igual o similar a la arrojada por el diseño óptimo. Al realizar las perturbaciones para un radio de 0.04 se obtienen eficiencias cercanas a las del diseño óptimo; la menor eficiencia en este caso es de aproximadamente un 87% con respecto al diseño óptimo.

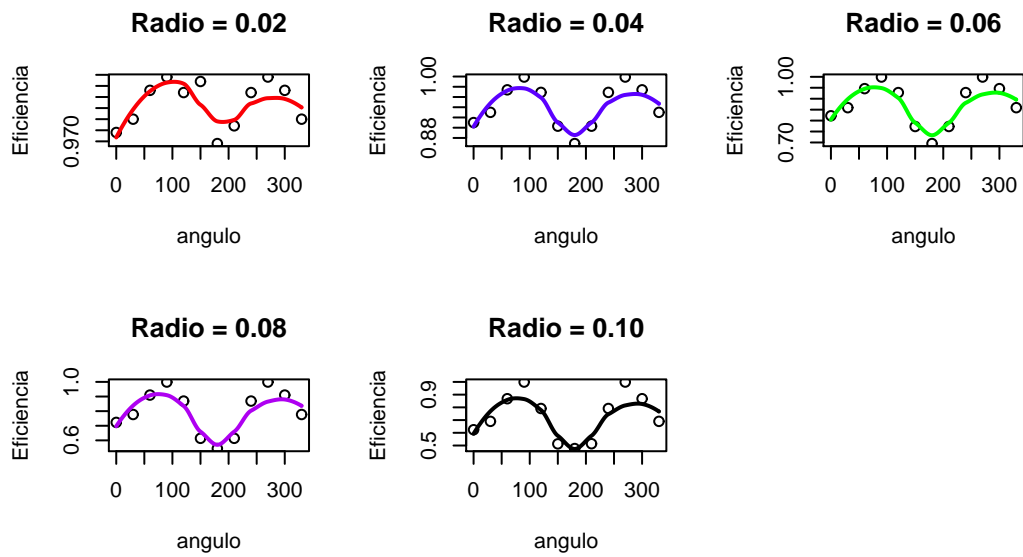


Figura 3-7.: Gráfico eficiencias para cada radio r

Radio	Ángulo	Diseños	Eficiencias
0.0004	0	[33.46 62.47]	0.9999880
	30	[33.45 62.48]	0.9999910
	60	[33.43 62.50]	0.9999970
	90	[33.41 62.53]	1
	120	[33.38 62.56]	0.9999970
	150	[33.36 62.58]	0.9999910
	180	[33.35 62.58]	0.9999879
	210	[33.36 62.57]	0.9999910
	240	[33.38 62.55]	0.9999970
	270	[33.41 62.53]	1
	300	[33.43 62.50]	0.9999970
	330	[33.45 62.48]	0.9999910
0.0008	0	[33.52 62.42]	0.9999520
	30	[33.50 62.43]	0.9999640
	60	[33.46 62.47]	0.9999880
	90	[33.41 62.53]	1.0
	120	[33.35 62.58]	0.9999879
	150	[33.31 62.62]	0.9999638
	180	[33.30 62.64]	0.9999516
	210	[33.31 62.62]	0.9999638
	240	[33.35 62.58]	0.9999879
	270	[33.41 62.53]	1.0
	300	[33.46 62.47]	0.9999880
	330	[33.50 62.43]	0.9999640
0.0012	0	[33.57 62.36]	0.9998923
	30	[33.55 62.39]	0.9999192
	60	[33.49 62.45]	0.9999730
	90	[33.41 62.53]	1.0
	120	[33.32 62.61]	0.9999728
	150	[33.26 62.67]	0.9999183
	180	[33.24 62.69]	0.9998910
	210	[33.26 62.67]	0.9999183
	240	[33.32 62.61]	0.9999728
	270	[33.41 62.53]	1.0
	300	[33.49 62.44]	0.9999730
	330	[33.55 62.39]	0.9999192

Tabla 3-9.: Diseños y eficiencias en Coordenadas Polares. Los pesos asociados son iguales a 0.5

Radio	Ángulo	Diseños	Eficiencias
0.0016	0	[33.62 62.31]	0.9998089
	30	[33.60 62.34]	0.9998565
	60	[33.52 62.42]	0.9999520
	90	[33.41 62.53]	1.0
	120	[33.30 62.64]	0.9999516
	150	[33.21 62.72]	0.9998545
	180	[33.18 62.75]	0.9998058
	210	[33.21 62.72]	0.9998545
	240	[33.29 62.64]	0.9999516
	270	[33.40 62.53]	1.0
	300	[33.51 62.42]	0.9999520
	330	[33.59 62.34]	0.9998565
	0.002	0	[33.68 62.26]
30		[33.64 62.29]	0.9997762
60		[33.54 62.39]	0.9999251
90		[33.41 62.53]	1.0
120		[33.27 62.67]	0.9999244
150		[33.17 62.77]	0.9997723
180		[33.13 62.81]	0.9996960
210		[33.16 62.77]	0.9997723
240		[33.27 62.66]	0.9999244
270		[33.40 62.53]	1.0
300		[33.54 62.39]	0.9999251
330		[33.64 62.29]	0.9997762

Tabla 3-10.: Continuación Tabla diseños y eficiencias en coordenadas polares

3.4. Estudio de robustez para los diseños cD-óptimos compuestos

Se usan coordenadas polares de manera análoga a las perturbaciones hechas para el diseño D-óptimo local, seleccionando dentro de un círculo con radio r , que comienza en 0.02 hasta 0.10 y se ubica el valor donde el diseño no pierde una eficiencia considerable. Las expresiones evaluadas son las ecuaciones (3-14) y (3-15).

Además de estimar los parámetros del modelo interesa estimar una función no lineal de ellos, por ejemplo, la varianza de la respuesta predicha en un punto x_0 , elegido como la edad a la cual un individuo tiene una probabilidad del 50 % de desarrollar enfermedad coronaria, $x_0 = 44$ años. La expresión de esta varianza está dada en la siguiente ecuación:

$$g(\theta) = V(\hat{y}(x_0, \theta)) = \pi(x_0, \theta)[1 - \pi(x_0, \theta)] \quad (3-16)$$

con gradiente asociado, $c = \begin{bmatrix} \frac{\partial g(\theta)}{\partial \gamma} \\ \frac{\partial g(\theta)}{\partial \mu} \end{bmatrix}$

donde las derivadas con respecta a γ y μ respectivamente son:

$$\frac{\partial g(\theta)}{\partial \gamma} = x_0 \{1 + \exp[-\gamma(x_0 - \mu)]\}^{-2} \exp[-\gamma(x_0 - \mu)] = x_0 \pi^2(x_0, \theta) \exp[-\gamma(x_0 - \mu)]$$

y

$$\frac{\partial g(\theta)}{\partial \mu} = \frac{\partial \pi}{\partial \mu} - 2\pi(x_0, \theta) \frac{\partial \pi}{\partial \mu}$$

$$\frac{\partial \pi}{\partial \mu} = -\pi^2(x_0, \theta) \exp[-\gamma(x_0 - \mu)] \gamma$$

Con el fin de hallar diseños no singulares que permitan al mismo tiempo estimar los parámetros del modelo y estimar la función de interés, se opta por usar diseños compuestos, donde se considera el mismo peso o importancia para cada uno de los criterios considerados; el diseño óptimo local encontrado bajo este criterio es observable como (ξ_{cD}) . Además, se verificó el teorema de equivalencia con el fin de determinar si, en efecto, el diseño compuesto obtenido cumplía con los requisitos para ser óptimo. En la figura 3-8 se observa la derivada direccional de los puntos obtenidos para el diseño compuesto; se puede notar que en los puntos del diseño la derivada se hace cero y es negativa en los demás puntos de la región experimental, por lo que el teorema de equivalencia se cumple.

$$\xi_{cD} = \begin{pmatrix} 31.04 & 64.89 \\ 0.59 & 0.41 \end{pmatrix}$$

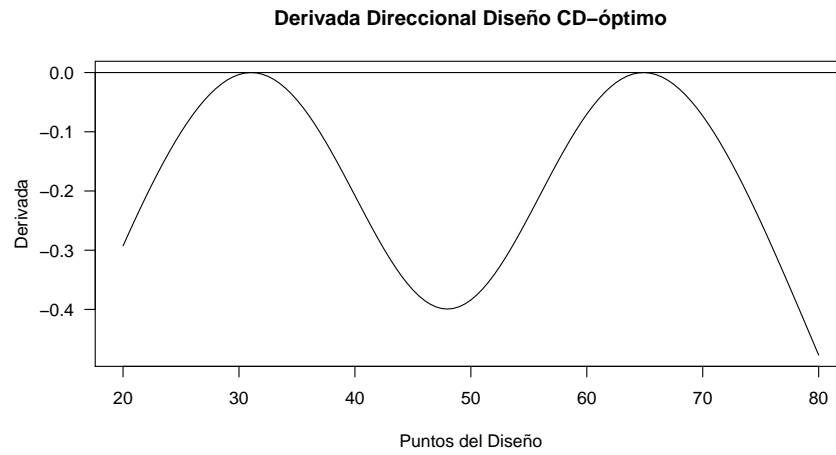


Figura 3-8.: Gráfico Derivada Direccional Para Los Puntos del Diseño cD-óptimo

A continuación se realizan las perturbaciones para cada ángulo, moviendo el radio como se mencionó anteriormente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3-8.

Radio	Ángulo	Diseños	Eficiencias
0.02	0	[33.63 62.31 0.58 0.42]	0.965
	30	[33.34 62.62 0.58 0.41]	0.966
	60	[32.46 63.51 0.58 0.41]	0.981
	90	[31.06 64.91 0.59 0.41]	0.999
	120	[31.06 64.91 0.59 0.41]	0.999
	150	[31.05 64.90 0.59 0.41]	0.999
	180	[31.04 64.89 0.59 0.41]	1.0
	210	[31.62 64.29 0.58 0.42]	0.992
	240	[31.03 64.87 0.59 0.41]	1.0
	270	[31.02 64.87 0.59 0.41]	1.0
	300	[32.42 63.48 0.58 0.42]	0.981
	330	[33.32 62.60 0.58 0.42]	0.969
0.04	0	[35.54 60.40 0.56 0.44]	0.941
	30	[35.10 60.88 0.57 0.43]	0.947
	60	[33.66 62.34 0.58 0.42]	0.965
	90	[31.08 64.93 0.57 0.43]	0.999
	120	[27.40 68.60 0.61 0.39]	1.0
	150	[23.55 72.42 0.63 0.37]	0.667
	180	[21.77 74.16 0.63 0.37]	0.695
	210	[23.51 72.38 0.63 0.37]	0.667
	240	[27.33 68.53 0.61 0.39]	1.0
	270	[31.00 64.85 0.59 0.41]	1.0
	300	[33.59 62.27 0.58 0.42]	0.965
	330	[35.06 60.84 0.57 0.43]	0.947
0.06	0	[37.00 58.93 0.56 0.44]	0.923
	30	[36.49 59.51 0.56 0.44]	0.930
	60	[34.70 61.34 0.57 0.43]	0.952
	90	[31.10 64.95 0.59 0.41]	0.999
	120	[24.94 71.10 0.62 0.34]	0.646
	150	[20.00 72.42 0.63 0.37]	0.730
	180	[20.00 74.16 0.63 0.37]	0.730
	210	[20.00 72.38 0.63 0.37]	0.730
	240	[24.83 68.53 0.61 0.39]	0.648
	270	[31.00 64.83 0.59 0.41]	1.0
	300	[34.60 61.23 0.57 0.43]	0.953
	330	[36.43 59.45 0.56 0.44]	0.930

Tabla 3-11.: Diseños y eficiencias en coordenadas polares para el diseño cD-óptimo

Radio	Ángulo	Diseños	Eficiencias
0.08	0	[38.16 57.77 0.55 0.45]	0.910
	30	[37.61 58.40 0.56 0.44]	0.917
	60	[35.61 60.47 0.57 0.43]	0.941
	90	[31.12 64.97 0.59 0.40]	0.999
	120	[21.84 74.23 0.63 0.37]	0.694
	150	[20.00 80.00 0.64 0.36]	0.730
	180	[20.00 80.00 0.64 0.36]	0.730
	210	[20.00 80.00 0.64 0.36]	0.730
	240	[21.70 74.09 0.63 0.37]	0.696
	270	[30.96 64.81 0.59 0.41]	1.0
	300	[35.47 60.33 0.57 0.43]	0.942
	330	[37.53 58.32 0.55 0.44]	0.917
0.10	0	[39.10 56.83 0.55 0.45]	0.900
	30	[38.54 57.49 0.55 0.45]	0.946
	60	[36.40 59.70 0.56 0.44]	0.959
	90	[31.14 64.99 0.59 0.41]	1.0
	120	[20.00 78.94 0.64 0.36]	0.554
	150	[20.00 80.00 0.64 0.36]	1.0
	180	[20.00 80.00 0.64 0.36]	1.0
	210	[20.00 80.00 0.64 0.36]	1.0
	240	[20.70 78.87 0.64 0.36]	1.0
	270	[30.94 64.79 0.59 0.41]	0.999
	300	[36.23 59.53 0.56 0.44]	0.958
	330	[38.44 57.39 0.55 0.45]	0.945

Tabla 3-12.: Continuación resultados

En esta perturbación se asume un radio r centrado en el valor local verdadero de los parámetros. En este punto se proporcionan diseños con una eficiencia igual o similar a la arrojada por el diseño óptimo. Al realizar las perturbaciones con un radio de 0.04 se obtienen eficiencias cercanas a las del diseño óptimo; la menor eficiencia en este caso es de aproximadamente un 84 % con respecto al diseño óptimo.

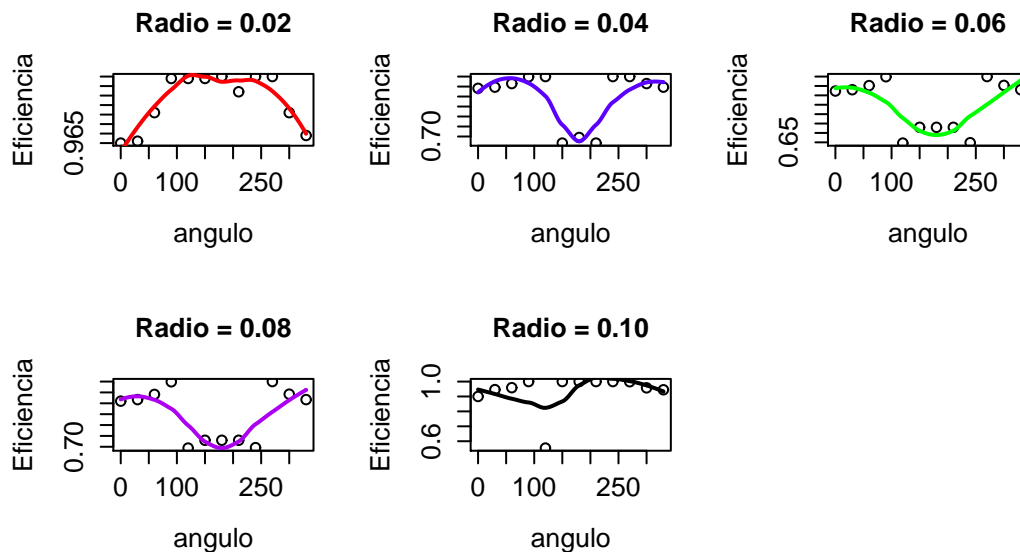


Figura 3-9.: Gráfico de eficiencias para cada radio r

3.5. Estrategia de Simulación

3.5.1. Descripción del Proceso de Simulación

Con el fin de analizar la robustez en el diseño se propone el siguiente escenario de simulación:

1. Generar un número $N = 100$ de puntos aleatorios dentro de un círculo con radio r centrado en los valores locales de los parámetros del diseño óptimo local. Cada uno de los puntos simulados dentro del círculo se convertirá en nuevos valores de los parámetros, con el fin de comparar los diseños con los obtenidos a partir de los valores de referencia. El radio $r = 0.04$ se seleccionó de tal forma que el diseño resultante tuviera una eficiencia igual o superior al 85 %; dicho valor se encontró en las perturbaciones de coordenadas polares en el tabla 3-6
2. El diseño D-óptimo local de referencia con el cual se quiere realizar la comparación es el diseño óptimo local de referencia. Este diseño tiene como puntos de soporte 33.41 y 65.53 con igual peso, asociado a los valores locales $\gamma_0 = 0.1060$ y $\mu_0 = 47.972$.

3. Simular errores $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$, donde σ^2 fue estimado por medio del MSE asociado al modelo
4. Tanto para los valores locales de referencia como para cada uno de los valores locales simulados dentro del círculo, se ajusta el modelo general 3-1. La idea en este punto es comparar las estimaciones entre diferentes tipos de combinaciones de los valores locales de referencia y los simulados. El esquema siguiente resume los escenarios simulados:

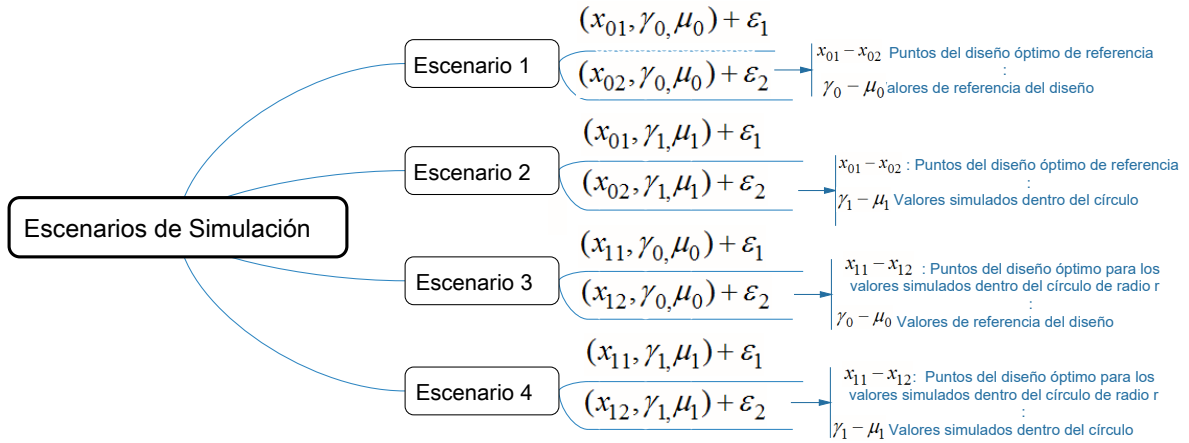


Figura 3-10.: Esquema diferentes escenarios de simulación estudiados.

5. Realizar $NSIM = 1000$ simulaciones de los pasos anteriores.
6. Calcular el error cuadrático medio relativo (ECMR) para cada parámetro individual como $ECM_{\mu} = \frac{1}{NSIM} \sum_{k=1}^{NSIM} \frac{(\mu_0 - \hat{\mu}_k)^2}{\mu_0^2}$, $ECM_{\gamma} = \frac{1}{NSIM} \sum_{k=1}^{NSIM} \frac{(\gamma_0 - \hat{\gamma}_k)^2}{\gamma_0^2}$
7. Calcular medidas descriptivas tanto el error cuadrático medio ECM y las eficiencias de los diseños.
8. Calcular las eficiencias de los diseños encontrados tomando como referencia el diseño óptimo obtenido con los valores locales (γ_0, μ_0) .

3.5.2. Resultados y Análisis de los Resultados de la Simulación

La tabla 3-10 se observan los estadísticos descriptivos para el primer escenario; esto es, se obtiene la respuesta en el modelo 3-1 con los puntos de soporte del diseño de referencia x_{01} , x_{02} y los valores de γ_0 y μ_0 .

Tabla 3-13.: Estadísticos ECMR Escenario 1

Resumen	γ_0	μ_0
Mínimo	6.500e-12	1.626e-11
Mediana	1.306e-07	8.956e-09
Media	2.469e-07	1.971e-08
Máximo	1.336e-06	1.223e-07

La tabla 3-11 se observan los estadísticos descriptivos para el escenario 2; esto es, se obtiene la respuesta en el modelo 3-1 con los puntos de soporte del diseño de referencia x_{01} , x_{02} y los valores locales de γ_i y μ_i . Siendo γ_i y μ_i valores locales simulados dentro del círculo con radio r .

Tabla 3-14.: Estadísticos ECMR Escenario 2

Resumen	γ	μ
Mínimo	5.820e-06	2.000e-13
Mediana	1.937e-02	1.119e-07
Media	3.577e-02	1.951e-07
Máximo	1.391e-01	1.022e-06

La tabla 3-12 se observan los estadísticos descriptivos para el escenario 3; esto es, se obtiene la respuesta en el modelo 3-1 con los puntos de soporte x_{11} , x_{12} del diseño óptimo obtenido a partir de los valores simulados γ_i , μ_i y los valores de γ_0 y μ_0 del diseño de referencia.

Tabla 3-15.: Estadísticos ECMR Escenario 3

Resumen	γ	μ
Mínimo	9.550e-06	1.292e-10
Mediana	2.249e-02	9.128e-08
Media	4.411e-02	1.280e-07
Máximo	2.730e-01	6.300e-07

En la tabla 3-13 se observan los estadísticos descriptivos para el escenario 4; esto es, se obtiene la respuesta en el modelo 3-1 con los puntos de soporte x_{11} , x_{12} del diseño óptimo

obtenido a partir de los valores simulados γ_i, μ_i y los valores de γ_i, μ_i simulados dentro del círculo.

Tabla 3-16.: Estadísticos ECMR Escenario 4

Resumen	γ	μ
Mínimo	6.400e-12	1.626e-11
Mediana	1.306e-07	8.937e-09
Media	2.469e-07	1.971e-08
Máximo	1.336e-06	1.223e-07

Bajo los escenarios 2, 3 y 4 propuestos se puede observar que en promedio el menor error cuadrático medio se presenta bajo el escenario de simulación 4, es decir, con x_{11} y x_{12} como puntos del diseño óptimo para los valores simulados dentro del círculo con radio r y con valores locales de referencia simulados γ_1 y μ_1 .

En la tabla 3-14 bajo el estudio de robustez realizado, en este punto se observa que la eficiencia mínima en los diseños es del 88 %, aproximadamente; ante la pregunta de cuál es la maniobrabilidad que se le puede brindar al investigador frente a la elección del valor local se puede concluir en este punto que dicho margen es aproximadamente un 40 % del valor local de referencia. En los diseños óptimos el diseño depende de la elección del valor local, si se elige mal el valor local; el diseño óptimo queda mal determinado; sin embargo, si el valor seleccionado es cercano al valor correcto, el diseño resultante servirá a la hora de estimar los parámetros una vez realizado el diseño en esos puntos.

Tabla 3-17.: Descriptivos eficiencia de los diseños óptimos obtenidos a partir de los valores locales simulados.

Resumen	Eficiencias
Mínimo	0.8843
Mediana	0.9824
Media	0.9702
Máximo	1

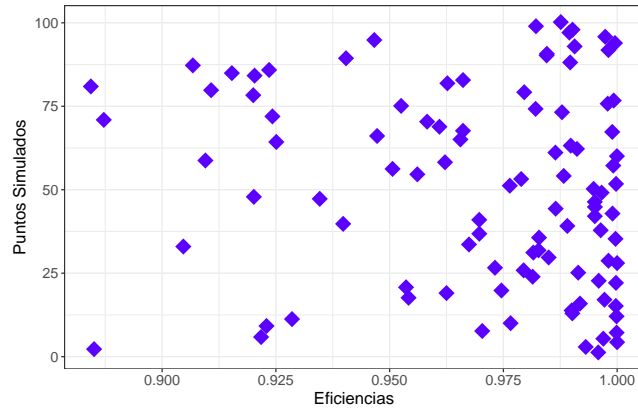


Figura 3-11.: Gráfico eficiencias para los puntos simulados dentro del círculo con radio r

En el gráfico es observable la relación entre cada pareja ordenada simulada y la eficiencia obtenida para cada uno de los diseños óptimos encontrados para estos valores. Nótese que la eficiencia es superior al 85 % y se obtiene un diseño óptimo local que no pierde una eficiencia considerable con respecto al diseño óptimo local logrado con el valor de referencia.

4. Conclusiones y Recomendaciones

4.1. Conclusiones

- El estudio comparativo de los diseños óptimos obtenidos en el modelo logístico al considerar perturbaciones de los valores locales de los parámetros proporcionó un margen de maniobrabilidad al investigador a la hora de seleccionar los valores locales para el diseño; con el ejemplo analizado dicho margen es de hasta un 11 % de alejamiento del valor verdadero o de referencia.
- Las eficiencias de cada uno de los diseños obtenidos con relación al valor sin perturbar son de hasta un 85 %, lo que permite un margen amplio a la hora de experimentar y así obtener diseños con una alta eficiencia.
- La construcción de diseños D-óptimos locales para el modelo logístico, usando diferentes perturbaciones de los valores locales, arroja eficiencias hasta de un 85 % perturbando alrededor de una vecindad del valor de referencia.
- La magnitud a la cuál los diseños óptimos alcanzan una eficiencia alta es hasta un 11 % del valor de referencia; esta eficiencia es alrededor de un 99 %.
- En la construcción de diseños cD-óptimos locales para el modelo logístico, en la varianza del logit, usando distintas perturbaciones en los valores locales, se halló hasta un 80 % de eficiencias en los diseños.
- Las eficiencias de cada uno de los diseños obtenidos con relación al valor sin perturbar, para el criterio de optimalidad cD-óptimo, disminuyen considerablemente a medida que el radio de perturbación es mayor; por ejemplo, en el caso donde el radio de perturbación es 0.1 la eficiencia mínima alcanzada es de un 55 %.
- Al fijar γ y perturbar el parámetro μ a la izquierda se obtiene una eficiencia en el diseño óptimo local de hasta un 99 %, con una perturbación máxima del parámetro de un 2 %; seguidamente, al fijar μ y perturbar γ a la derecha se obtiene una eficiencia en el diseño óptimo local de hasta un 99 %, con una perturbación del parámetro de máximo un 2 %.
- Al fijar el parámetro μ y realizar las diferentes perturbaciones en el parámetro γ se obtiene una eficiencia en el diseño óptimo local de un 99 %, con una perturbación

hasta el 11 %; luego es más sensible a perturbaciones el parámetro γ , ya que la eficiencia en el diseño disminuye a mayor tasa que el parámetro μ .

- Para un radio igual a 0.04 los diseños cD-óptimos alcanzan una eficiencia de al menos un 66 %, siendo este radio el adecuado al alejarse de los valores locales.
- Al realizar las perturbaciones en coordenadas polares se puede concluir que mientras mayor sea el radio la eficiencia en el diseño óptimo local será menor.

4.2. Recomendaciones

- El uso de buenos valores iniciales para el vector de parámetros es indispensable para el correcto desarrollo de la investigación, en tanto éstos hacen posible hallar los diseños óptimos de referencia.
- Amén, del uso del software estadístico R, se recomienda la exploración del paquete SAS enterprise guide. Instrumento que es de gran utilidad a la hora de encontrar diseños óptimos el cual puede ser de utilidad a la hora de encontrar diseños óptimos.
- En la investigación en cuestión, se encontraron resultados para los diseños D y CD-óptimos locales mediante técnicas de perturbaciones de los parámetros asociados al modelo. Para futuras investigaciones o trabajo de grado, se recomienda implementar la técnica de perturbaciones a derecha e izquierda para los diseños CD-óptimos, y ello, porque éstos fueron abordados desde perturbaciones en coordenadas polares. En suma, resultaría de interés cotejar los resultados encontrados en el empleo de las metodologías referenciadas.
- De igual forma, para la realización de futuros trabajos, resulta relevante explorar la posibilidad de realizar la técnica de perturbaciones para un modelo diferente al modelo logístico y encontrar resultados de los diseños resultantes.
- A sí mismo, resulta relevante explorar la posibilidad de realizar trabajos investigativos con valores aportados por un experto o investigador interesado en la temática. La propuesta en cuestión tiene como propósito visibilizar las diferencias existentes entre los valores hallados bajo robustez estadística y los valores proporcionados por expertos.
- Finalmente, más que recomendaciones estas líneas tienen como finalidad convocar a la construcción de una posición ética que supone la realización de una investigación o trabajo de grado. Posición ética que ha de estar avalada en la pasión por el saber que convoca al trabajo y esfuerzo en la meta a ser lograda. En este sentido, es menester tener en cuenta que la meta a ser lograda, no está exenta de dificultades y obstáculos

a ser superados. De acá, que sea responsabilidad de todo sujeto apasionado por el saber y anhelo investigativo, superarlos, más aún, aprender de éstos, para futuros compromisos académicos. Ahora, en cuanto a aquellos sujetos que tienen la función de acompañar o asesorar un trabajo investigativo, es menester transmitir el amor y la pasión por ese bello mundo que constituye el arte de la investigación: que la pasión por el saber abra nuevos senderos de exploración y aprehensión frente al saber.

A. Anexo

Rutinas implementadas en R para la obtención de los parámetros, los diseños y las simulaciones

```
#####algoritmo para encontrar el diseño D-optimo
library(xtable)
library(matrixcalc) # Para la traza de una matriz.
eta<-function(x,b1,b2){exp(-b1*(x-beta2))/(1+exp(-b1*(x-beta2))}
#1) vector de derivadas con respecto a los parámetros

fx<- function(x,beta1,beta2)
{
pi_beta<-(1+exp(-beta1*(x-beta2)))^{-1}
f1 <- sqrt(pi_beta*(1-pi_beta))*(x-beta2)
f2 <- sqrt(pi_beta*(1-pi_beta))*beta1
return(as.matrix(c(f1,f2),ncol=1))
}

Mom <- function(xi,fx,beta1, beta2)
{
x <- as.matrix(xi[1,])
w <- xi[2,]
X <- t(apply(x,1,fx,beta1,beta2))
W <- diag(w)
Mom <- t(X)%*%W%*%X
return(Mom)
}

G<-function(xi0,b1,b2,fx){
ss<-length(xi0);m<-ss/2
xi<-matrix(c(xi0[1:m],xi0[(m+1):ss]/sum(xi0[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
M=Mom(xi,fx,b1,b2)
VC<- -log(det(M));
return(VC)}
```

```

GEF<-function(displ,fx){
xi0<-displ[1:4]
b1<-displ[5]
b2<-displ[6]
ss<-length(xi0);m<-ss/2
xi<-matrix(c(xi0[1:m],xi0[(m+1):ss]/sum(xi0[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
M=Mom(xi,fx,b1,b2)
VC<- -log(det(M));
return(VC)}
#####

#xi0=c(20,25,40,60,0.25,0.25,0.25,0.25);beta<-round(c(0.10,47.97),2)
xi0=c(20,45,0.5,0.5);beta<-round(c(0.10,47.97),2)

b1<-beta[1];b2<-beta[2]

G(xi0,b1,b2,fx)

GEF(c(xi0,b1,b2),fx)
#####
D_optimo_log<-function(beta, xi0,fx){
b1<-beta[1];b2<-beta[2]
ss<-length(xi0);m<-ss/2
#función para calcular el mínimo teniendo en cuenta xi0
res2=nlminb(xi0,G,lower=c(rep(20,m),rep(0,m)),
upper=c(rep(80,m),rep(1,m)),b1=b1,b2=b2,fx=fx)
soportexicand<-res2$par[1:m]
pesosxicand<-res2$par[(m+1):ss]/sum(res2$par[(m+1):ss])
## Eliminar los puntos de soporte si el peso es cero:
which(pesosxicand!=0) # Posición de los pesos diferentes de cero.
soporte<-soportexicand[which(pesosxicand!=0)]
pesos<-pesosxicand[which(pesosxicand!=0)]
# Obtenga el diseño que minimiza el funcional de la matriz de información
#xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=length(soporte),byrow=T)
xioptimo<-c(soporte,pesos)
return(xioptimo)
}

D_local<-D_optimo_log(beta,xi0,fx) #####Diseño D-optimo

```

```

##Algoritmo para encontrar el diseño C óptimo

fx<- function(x,beta1,beta2) #derivadas con respecto a los parámetros para la construcción d
{
pi_beta<-(1+exp(-beta1*(x-beta2)))^{-1}
f1 <- sqrt(pi_beta*(1-pi_beta))*(x-beta2)
f2 <- sqrt(pi_beta*(1-pi_beta))*beta1
return(as.matrix(c(f1,f2),ncol=1))
}

Mom <- function(xi,fx,beta1, beta2) ##Matriz de Momentos
{
x <- as.matrix(xi[1,])
w <- xi[2,]
X <- t(apply(x,1,fx,beta1,beta2))
W <- diag(w)
Mom <- t(X)%*%W%*%X
return(Mom)
}

#####Derivadas de la función de interes: V(ypred)=pi*(1-pi)

der.fi<-function(beta,x0)
{
b1<-beta[1];b2<-beta[2]
pi_x<-(1+exp(-b1*(x0-b2)))^{-1}
d.pi.b1<-x0*pi_x^2*exp(-b1*(x0-b2))
d.pi.b2<--pi_x^2*exp(-b1*(x0-b2))*b1
d.fi.b1<-d.pi.b1-2*pi_x*d.pi.b1
d.fi.b2<-d.pi.b2-2*pi_x*d.pi.b2
return(matrix(c( d.fi.b1,  d.fi.b2)))
}
xi<-matrix(c (1,12,0.5,0.5),ncol=2,byrow=T)
beta<-c(0.1060,47.27)
x0<-44
v.c<-der.fi(beta,x0)
library(MASS)

Criterio.C<-function(xi0,fx,beta,x0)
{
ss<-length(xi0);m<-ss/2

```

```
xi<-matrix(c(xi0[1:m],xi0[(m+1):ss]/sum(xi0[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
b1<-beta[1]
b2<-beta[2]
MM<-Mom(xi,fx,b1,b2)
v.c<-der.fi(beta,x0)
return(log(t(v.c) %*% ginv(MM)%*% v.c))
}
```

```
#####
```

```
Criterio.C(xi0, fx, beta,x0)
```

```
#####
```

```
xi0<-c(24,25,0.5,0.5)
```

```
b1<-beta[1];b2<-beta[2]
```

```
ss<-length(xi0);m<-ss/2
```

```
#funci3n para calcular el m3nimo teniendo en cuenta xi0
```

```
res2=nlminb(xi,Criterio.C,lower=c(rep(20,m),rep(0,m)),
```

```
upper=c(rep(80,m),rep(1,m)),fx=fx,beta=beta,x0=44)
```

```
soportexicand<-res2$par[1:m]
```

```
pesosxicand<-res2$par[(m+1):ss]/sum(res2$par[(m+1):ss])
```

```
## Eliminar los puntos de soporte si el peso es cero:
```

```
which(pesosxicand!=0) # Posici3n de los pesos diferentes de cero.
```

```
soporte<-soportexicand[which(pesosxicand!=0)]
```

```
pesos<-pesosxicand[which(pesosxicand!=0)]
```

```
# Obtenga el dise3no que minimiza el funcional de la matriz de informaci3n
```

```
xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=length(soporte),byrow=T)
```

```
#####
```

```
# Mom1<-function(x1,w,fx,beta,x0)w*fx(x0,beta[1],beta[2])%*%t(fx(x0,beta[1],beta[2]))+(1-w)* fx(x1)
```

```
#
```

```
# #####
```

```
# Criterio.C1<-function(xi0,fx,beta,x0)
```

```
# {
```

```
#   b1<-beta[1]
```

```
#   b2<-beta[2]
```

```
#   MM<-Mom1(xi0[1],xi0[2],fx,beta,x0)
```

```
#   v.c<-der.fi(beta,x0)
```

```
#   return(log(t(v.c) %*% ginv(MM)%*% v.c))
```

```
# }
```

```
#
```

```
# xi0<-c (30,0.5)
```

```
#
```

```

# #funci3n para calcular el m3nimo teniendo en cuenta xi0
# res2=nlminb(xi0,Criterio.C1,lower=c(20,0),
#           upper=c(80,1),fx=fx,beta=beta,x0=45)
# soportexicand<-res2$par[1:m]
# pesosxicand<-res2$par[(m+1):ss]/sum(res2$par[(m+1):ss])
# ## Eliminar los puntos de soporte si el peso es cero:
# which(pesosxicand!=0) # Posici3n de los pesos diferentes de cero.
# soporte<-soportexicand[which(pesosxicand!=0)]
# pesos<-pesosxicand[which(pesosxicand!=0)]
# # Obtenga el dise1no que minimiza el funcional de la matriz de informaci3n
# xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=length(soporte),byrow=T)

```

```

#####Con el fin de hallar dise1nos no singulares que permitan al mismo tiempo estimar los pa
#i nter3s se opta por usar dise1nos compuestos, donde se considera el mismo peso (importancia
G<-function(xi0,b1,b2,fx){
ss<-length(xi0);m<-ss/2
xi<-matrix(c(xi0[1:m],xi0[(m+1):ss]/sum(xi0[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
M=Mom(xi,fx,b1,b2)
VC<- -log(det(M));
return(VC)}

```

```

Cr.Comp.C.D <-function(xi0,b1,b2,fx,x0) 0.5*Criterio.C(xi0,fx,beta=c(b1,b2),x0)+0.5*G(xi0,b

```

```

Cr.Comp.C.D(xi0,b1,b2,fx,x0)

```

```

xi0<-c (20,80,0.5,0.5)
b1<-beta[1];b2<-beta[2]
ss<-length(xi0);m<-ss/2
#funci3n para calcular el m3nimo teniendo en cuenta xi0
res2=nlminb(xi0,Cr.Comp.C.D,lower=c(rep(20,m),rep(0,m)),
upper=c(rep(80,m),rep(1,m)),b1=b1,b2=b2,fx=fx,x0=44)

```

```

soportexicand<-res2$par[1:m]
pesosxicand<-res2$par[(m+1):ss]/sum(res2$par[(m+1):ss])
## Eliminar los puntos de soporte si el peso es cero:
which(pesosxicand!=0) # Posici3n de los pesos diferentes de cero.
soporte<-soportexicand[which(pesosxicand!=0)]
pesos<-pesosxicand[which(pesosxicand!=0)]
# Obtenga el dise1no que minimiza el funcional de la matriz de informaci3n
xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=length(soporte),byrow=T)

```

```

###Algoritmo para generar la simulación propuesta

##paso 1
####Generación punto aleatorio dentro del círculo
library(spatstat)
set.seed(50)
Punto1 <- runifdisc(100, 0.04,centre=c(0.1060,47.972)) ##punto dentro del círculo con valores loc
plot(Punto1)
GammaP<-Punto1$x ##puntos para el valor local gamma 0.0992143
MuP<-Punto1$y ##puntos simulados para el valor local Mu 47.94642
GamP_MuP<-c(GammaP,MuP)
GamP_MuP_Matrix<-matrix(GamP_MuP,100,2)##puntos aleatorios dentro del círculo

#Paso2. Diseño D óptimo local para los valores locales iniciales
fx<- function(x,beta1,beta2)
{
pi_beta<-(1+exp(-beta1*(x-beta2)))^{-1}
f1 <- sqrt(pi_beta*(1-pi_beta))*(x-beta2)
f2 <- sqrt(pi_beta*(1-pi_beta))*beta1
return(as.matrix(c(f1,f2),ncol=1))
}

Mom <- function(xi,fx,beta1, beta2)
{
x <- as.matrix(xi[1,])
w <- xi[2,]
X <- t(apply(x,1,fx,beta1,beta2))
W <- diag(w)
Mom <- t(X)%*%W*%*%X
return(Mom)
}

G<-function(xi0,b1,b2,fx){
ss<-length(xi0);m<-ss/2
xi<-matrix(c(xi0[1:m],xi0[(m+1):ss]/sum(xi0[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
M=Mom(xi,fx,b1,b2)
VC<- -log(det(M));
return(VC)}

```

```

GEF<-function(displ,fx){
xi0<-displ[1:4]
b1<-displ[5]
b2<-displ[6]
ss<-length(xi0);m<-ss/2
xi<-matrix(c(xi0[1:m],xi0[(m+1):ss])/sum(xi0[(m+1):ss])),ncol=m,byrow=T)
M=Mom(xi,fx,b1,b2)
VC<- -log(det(M));
return(VC)}
#####

#xi0=c(20,25,40,60,0.25,0.25,0.25,0.25);beta<-round(c(0.10,47.97),2)
xi0=c(20,45,0.5,0.5);beta<-(c(0.1060,47.972))
b1<-beta[1];b2<-beta[2]
G(xi0,b1,b2,fx)
#####
D_optimo_log<-function(beta, xi0,fx){
b1<-beta[1];b2<-beta[2]
ss<-length(xi0);m<-ss/2
#función para calcular el mínimo teniendo en cuenta xi0
res2=nlminb(xi0,G,lower=c(rep(20,m),rep(0,m)),
upper=c(rep(80,m),rep(1,m)),b1=b1,b2=b2,fx=fx)
soportexicand<-res2$par[1:m]
pesosxicand<-res2$par[(m+1):ss]/sum(res2$par[(m+1):ss])
## Eliminar los puntos de soporte si el peso es cero:
which(pesosxicand!=0) # Posición de los pesos diferentes de cero.
soporte<-soportexicand[which(pesosxicand!=0)]
pesos<-pesosxicand[which(pesosxicand!=0)]
# Obtenga el diseño que minimiza el funcional de la matriz de información
#xioptimo<-matrix(c(soporte,pesos),ncol=length(soporte),byrow=T)
xioptimo<-c(soporte,pesos)
return(xioptimo)
}

D_local<-D_optimo_log(beta,xi0,fx) ####Diseño D-optimó local para valores iniciales
#D_local para los valores locales iniciales
#[1] 33.41158 62.53242 0.50000 0.50000

#####Paso 3 Modelo, ajuste y MSE
library(MASS)
library(DEoptim)

```

```
library(pso)
library(proto)
library(nls2)
library(NISTnls)
library(xtable)
library(nlstools)
library(nlme)
library(xlsx)
x=c(24.5,32,37,42,47,52,57,64.5)
Prop=c(0.1,0.13,0.25,0.33,0.46,0.63,0.76,0.8)
plot(Prop~x,ylab="Porcentaje con EC",xlab="Edad",main="Ajuste Modelo Reparametrizado",pch=19,col=
datos=data.frame(x,Prop)
##ajuste para valores locales iniciales
Model<-function(x,gamma,mu){
(1+exp(-gamma*x+gamma*mu))^-1)
}
out1=nls(Prop~ (1+exp(-gamma*x+gamma*mu))^-1),
start = list(gamma=0.02,mu=25),data=datos)
resumen=summary(out1)
resumen$residuals
betaest=summary(out1)$parameters[,1]
curve(Model(x, gamma=0.1060055 , mu=47.972416), add=T, lty=2, col=2, lwd=1.3)
resumen$residuals

###MSE para obtener la varianza con las cual simular los número de la normal
MSE<-mean(resumen$residuals^2)
###0.0008202768

####Paso 4.Generar la matriz con los errores normales
Model<-function(x,gamma,mu){
(1+exp(-gamma*x+gamma*mu))^-1)
}
#set.seed(100)
```

Bibliografía

- Abdelbasit, K.M. & Plackett, R.L. (1981), 'Experimental Designs for Categorized Data', *International Statistical Review*, **49**, 111–116.
- Atkinson, A.C. (1996), *The usefulness of optimum experimental designs*, *Journal of the Royal Statistical Society Series B. (Methodological)* **58(1)**, 59–76.
- Atkinson, A., Donev, A. & Tobias, R. (2007), *Optimum Experimental Designs with SAS*, New York.
- André, I., Khuri, M., Bhramar, M., Bikas, K., Sinha, & Malay, G. (2006), 'Design Issues for Generalized Linear Models: A Review' **21(3)**, 378–399.
- Chernoff, H. (1953), 'Locally optimal designs for estimating parameters', *The Annals of Mathematical Statistics* **24**, 586–602.
- David, W. Hosmer & Lemeshow, S. (2000), *Applied Logistic Regression*, A Wiley-Interscience Publication New York.
- Dette, H., Melas, V. & Pepelyshev, A. (2004), 'Optimal designs for a Class of Nonlinear Regression Models', *The Annals of Statistics* **32**, 2114–2167.
- Dette, H., Melas, V. & Wong, W.K. (2005), 'Optimal Design For Goodness of Fit of the Michaelis-Menten Enzyme Kinetic Function', *Journal of American Statistical Association* **100(472)**, 1370–1381.
- Fedorov, V. & Hackl, P. (1997), *Model - Oriented Design of Experiments. Lecture Notes in Statistics*, New York.
- Ford, I., Tornsney, B. & Wu, C.F.J. (1992), 'The Use of a canonical Form in the Construction of Locally Optimal Designs For Nonlinear Problems', *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)* **54**.
- Gaviria, J. & López, R. (2000), *Comparación de dos metodologías en la construcción de diseños óptimos para modelos heterocedásticos*, Universidad Nacional de Colombia, Tesis de Maestría, Medellín
- Khan, M.K. & Yazdi, A.A. (1988), 'on d-optimal designs for binary data', *Journal of Statistical Planning and inference* , 83–91.

- Kiefer, J. (1959), 'Optimum Experimental Designs', *Journal of the Royal Statistical Society* **21**, 272–319.
- King, J. (2000), 'Minimax D-Optimal Designs for the Logistic Model' **56**, 1263–1267.
- Kiefer, J. & Wolfowitz, J. (1960), 'The Equivalence of two Extremum Problems', *Canadian Journal of Mathematics* **12**, 363–366.
- López-Ríos, V. & Ramos-Quiroga, R. (2007), 'Introducción a los Diseños Óptimos', *Revista Colombiana de Estadística* **30**, 37–51.
- Martín Martín, R. (1960), *Construcción de diseños óptimos para modelos con variables no controlables*, universidad de Castilla-La mancha, Tesis Doctorado, España.
- Mathew, T. & Sinha, B. (2001), 'Optimal designs for binary data under logistic regression', *Journal of Statistical Planning and inference* *93*, 295–307.
- Montgomery, D. (2006), *Introducción al análisis de regresión lineal*, John Wiley & Sons, New York.
- O'Brien, T.E (1992), 'A Note on Quadratic Designs for Nonlinear Regression Models', *Biometrika* **79**, 847.
- O'Brien, T. & Funk, G. (2003), 'A gentle introduction to optimal designs for regression models', *Journal of American Statistical Association* **57**, 265–267.
- Pukelsheim, F. & Rosenberger, G. (1993), 'Experimental Designs For Model Discrimination', *Journal of American Statistical Association* **88**, 642–649.
- R Development Core Team (2013), *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
URL: <http://www.R-project.org>
- Seber, G. & Wild, C. (2003), *Nonlinear Regression*, John Wiley & Sons, New Jersey.
- Silvey, S. (1980), *Optimal Designs*, Chapman and Hall, Londres.
- Whittle, P. (1973), 'Some general points in the theory of optimal experimental design', *Journal Royal Statistical Society* **35**, 123–130.