

Diseños óptimos para modelos no lineales con estructura de correlación: estudio de robustez



Revista EIA
ISSN 1794-1237
e-ISSN 2463-0950
Año XIX/ Volumen 19/ Edición N.38
Junio-Diciembre de 2022
Reia3807 pp. 1-16

Publicación científica semestral
Universidad EIA, Envigado, Colombia

✉ **CRISTIAN DAVID CORREA-ÁLVAREZ**¹
VÍCTOR IGNACIO LÓPEZ-RÍOS²

1. Instituto Tecnológico Metropolitano, Medellín Colombia
2. Universidad Nacional de Colombia, Medellín-Colombia

PARA CITAR ESTE ARTÍCULO / TO REFERENCE THIS ARTICLE /

Correa-Álvarez, C. D.; López-Ríos, V. I. (2022).

Diseños óptimos para modelos no lineales con estructura de correlación: estudio de robustez.

Revista EIA, 19(38), Reia3807.
pp. 1-16. <https://doi.org/10.24050/reia.v19i38.1529>

✉ *Autor de correspondencia:*

Correa-Álvarez, C. D. (Cristian David):
Ph. D en Ciencias-Estadística
Profesor Instituto Tecnológico
Metropolitano, Medellín Colombia
Grupo de Investigación en Calidad,
Metrología y Producción.
Correo electrónico:
cristiancorrea@itm.edu.co

Recibido: 06-05-2021

Aceptado: 25-04-2022

Disponibile online: 01-06-2022

Resumen

Los diseños óptimos suministran las mejores condiciones experimentales, donde el investigador debe observar o medir una variable de interés. Para hallar estos diseños, generalmente se requiere el supuesto de incorrelación en el término de error del modelo, esto permite obtener de forma sencilla la matriz de información de Fisher utilizada en el proceso de optimización para la búsqueda de los diseños de interés. En este artículo se propone una metodología que permite comparar diseños D-óptimos exactos cuando no se cumple el supuesto de incorrelación del término de error en el modelo y se tienen bajo consideración cuatro estructuras de covarianza para modelarlo. Se deduce una expresión simplificada de la matriz de información de Fisher en el caso general de observaciones correlacionadas y se utiliza en las cuatro estructuras de covarianza consideradas. Con cada estructura de covarianza se encuentra el respectivo diseño óptimo, conocido como diseño nominal, y se evalúa la robustez de los otros diseños óptimos hallando la eficiencia de éstos con relación al diseño nominal. Se concluye que los cuatro diseños óptimos son competitivos con respecto a las otras estructuras de covarianza consideradas, al observar una mínima pérdida de eficiencia de cada uno de estos diseños y mostrando que los diseños óptimos, al menos con las estructuras de covarianza consideradas, son robustos a la elección de la estructura de covarianza. Adicionalmente, se muestra, vía simulación, que, con los diseños óptimos, bajo cada estructura de covarianza se obtienen buenos estimadores para los parámetros del modelo al evaluar la magnitud del coeficiente de variación y el error cuadrático medio relativo.

Palabras clave: Diseño D-óptimo; Matriz de Información de Fisher; Diseños robustos; D-eficiencia; Función de Matérn; Observaciones correlacionadas; Error cuadrático medio relativo; Coeficiente de variación; Optimización; Criterios de optimalidad.

Optimum designs for nonlinear models with correlation structure: robustness study

Abstract

Optimal designs provide the best experimental conditions, where the researcher should observe or measure a variable of interest. To find these designs, the assumption of uncorrelation in the model's error term is generally required, this allows to easily obtain the Fisher information matrix used in the optimization process for the search for the designs of interest. This article proposes a methodology to compare exact D-optimal designs when the assumption of uncorrelation of the error term in the model is not fulfilled and four covariance structures are taken into consideration to model it. A simplified expression of the Fisher's information matrix is found for the general case of correlated observations and is used in the four considered covariance structures. With each covariance structure, the respective optimal design is found, known as the nominal design, and the robustness of the other optimal designs is evaluated by finding their efficiency in relation to the nominal design. It is concluded that the four optimal designs are competitive with respect to the other considered covariance structures, by observing a minimal loss of efficiency of each of these designs and showing that the optimal designs, at least with the considered covariance structures, are robust to the choice of the covariance structure. Additionally, it is shown, via simulation, that, with the optimal designs, under each covariance structure, good estimators are obtained for the model parameters when evaluating the magnitude of the coefficient of variation and the relative mean square error.

Key Words: Matérn Function, D-optimal Design, Fisher's Information Matrix, Robust Designs, D-efficiency, Correlated Observations; Relative mean square error; Coefficient of variation; Optimization; Optimality criteria.

1. Introducción

La teoría de los diseños óptimos otorga las herramientas necesarias para hallar los mejores tratamientos donde se deben hacer las mediciones en un determinado experimento con el fin, entre otros objetivos, de obtener una estimación óptima de los parámetros del modelo bajo estudio. La incorrelación entre las observaciones es uno de los supuestos usuales para la construcción de este tipo de diseños. Los diseños óptimos son obtenidos al optimizar un funcional de la matriz de información de Fisher (Pazman, 1986). Sin embargo, existe diversidad de áreas de investigación donde las observaciones obtenidas están correlacionadas, es el caso, por ejemplo, del área de farmacocinética donde los análisis de las muestras de sangre se realizan en diferentes tiempos pero en el mismo individuo, esto incorpora una correlación implícita en el modelo que debe ser tenida en cuenta en el cálculo de la matriz de información de Fisher, insumo fundamental para la construcción de la función a optimizar en términos del diseño experimental y de la estructura de covarianza supuesta. En la revisión de la literatura se hallaron varios trabajos donde se consideraron diferentes estructuras de covarianza, entre otros, Rodríguez-Díaz et. al. (2012), Boukouvalas, Cornford y Stehlík (2014), Dette, Pepelyshev y Zhigljavsk (2015-2016), Baran, Szák-Kocsis y Stehlík (2018), Liu, Yue y Wong (2018). Son de resaltar la función de covarianza de Matérn usada por Muller et. al. (2015), las funciones de covarianza tipo kernel para modelos lineales tratada en Dette, Pepelyshev y Zhigljavsk (2013), funciones de covarianza es-

pecífica usadas por Dette, Kunert y Pepelyshev (2008) y la función de covarianza tipo exponencial investigada en Amo, López-Fidalgo y López-Ríos (2012).

En este artículo, se construyen diseños exactos sin réplicas. Se halla una expresión simplificada de la matriz de información de Fisher incluyendo la estructura de covarianza del término de error, ver sección 2.2. Se consideran cuatro estructuras de covarianza para el término de error y se hallan los respectivos diseños D-óptimos exactos, ver sección 5, usando las funciones del software R, *R Core Team* (2020), *DEoptim*, *nls2*, *nminb*, *nls*. Se analiza y ajusta un modelo a un conjunto de datos obtenidos de la literatura, se hallan los diseños óptimos con cada una de las cuatro de estructuras de covarianza para el término de error propuestas, y se realiza el respectivo estudio de robustez. Posteriormente, con cada estructura de covarianza se hace un estudio de simulación para determinar qué tan bueno es el diseño exacto para la estimación de los parámetros, tanto de la parte determinística del modelo como de la matriz de varianzas covarianzas del término de error.

Este artículo está dividido en secciones. En la segunda sección se presentan algunos conceptos básicos de los diseños óptimos; en la tercera sección se describen las cuatro estructuras de covarianza utilizadas en el caso de estudio. En la cuarta sección se presenta la metodología propuesta para realizar el estudio de robustez. En la quinta sección se aborda el estudio de un caso presentando en la literatura, donde se ajusta un modelo bi-exponencial, allí se obtienen diseños óptimos exactos con las diferentes estructuras de covarianza consideradas para el término de error, además se realiza un estudio de simulación. Finalmente se presenta una sección de discusión y conclusiones del estudio.

2. Conceptos preliminares de diseños óptimos

En los diseños óptimos se modela el comportamiento de una variable respuesta Y con los puntos de diseño, t_i , y una función no lineal en los parámetros, dada por:

$$Y(t_i) = \eta(t_i; \theta) + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, N, \quad (1)$$

donde η es una función no lineal, $\theta \in R^p$, t_i representa el i -ésimo tiempo o la i -ésima localización ($i = 1, \dots, N$) con valores en la región experimental, $\chi \subseteq R$, y $\varepsilon^T = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_N)$ un vector de errores aleatorios, donde $\varepsilon \sim N_N(0, \Sigma_\beta)$, con $\Sigma_\beta = [E(\varepsilon(t_i) \varepsilon(t_j))]_{N \times N}$ la matriz de varianzas covarianzas del vector de errores aleatorios, con dependencia posiblemente de un vector β de q parámetros desconocidos. Cuando $\Sigma_\beta = \sigma^2 I$ se obtiene el caso tradicional de errores incorrelacionados con varianza constante.

Un diseño exacto es una sucesión finita de m -puntos, t_1, t_2, \dots, t_m , no necesariamente distintos, con $t_i \in \chi$. Cada diseño tiene asociado una medida de probabilidad discreta de k -puntos distintos, denotado por ξ y representado por:

$$\xi = \begin{bmatrix} t_1 & \dots & t_k \\ w_1 & \dots & w_k \end{bmatrix} \quad (2)$$

con $w_i = \frac{n_i}{m}$, $i = 1, 2, \dots, k$, n_i denota la frecuencia que tiene el punto t_i en el diseño (Atkinson, Donev y Tobias, 2007).

Si los errores están incorrelacionados, la matriz de información de Fisher, asociada al diseño ξ , está definida como:

$$M(\xi, \theta) = \sum_{i=1}^k w_i f(t_i, \theta) f^T(t_i, \theta) \quad (3)$$

donde $f^T(t_i, \theta) = \left[\frac{\partial \eta(t_i, \theta)}{\partial \theta_1} \dots \frac{\partial \eta(t_i, \theta)}{\partial \theta_p} \right]^T$, para $i = 1, 2, \dots, k$. Esta matriz es definida no negativa, simétrica, singular si $k < p$ y es aditiva (Fedorov y Hackl, 1997).

Bajo el supuesto de que los errores tienen una estructura de covarianza, diferente a la de incorrelación, se muestra una forma abreviada de ésta en el Resultado 1, sección 2.2.

La teoría de los diseños óptimos tiene como propósito encontrar aquel diseño que maximice algún funcional de la matriz de información con algún significado estadístico (Kiefer, 1959), denominado criterio de optimalidad. En este artículo se usa el criterio D-optimalidad con el fin de hallar aquel diseño, ξ^* , que maximiza el logaritmo del determinante de la matriz de información de Fisher. Otros criterios existentes se pueden consultar en López-Ríos y Ramos-Quiroga (2007).

El criterio D-optimalidad se define como el siguiente funcional:

$$\Psi(\xi, \theta) := \Psi_D(\xi; \theta) = |M(\xi; \theta)|^{\bar{p}} \quad (4)$$

La eficiencia de un diseño ξ con respecto a un diseño ξ^* - Ψ - óptimo está dada por:

$$\Psi_{ef}(\xi) = \frac{\Psi(\xi^*; \theta)}{\Psi(\xi; \theta)}, \quad (5)$$

con $0 < \Psi_{ef}(\xi) \leq 1$.

Un diseño ξ es tan eficiente como un diseño Ψ - óptimo en la medida que su eficiencia esté cercana a la unidad. Para el criterio D-optimalidad, la D-eficiencia de un diseño ξ con relación al diseño D-óptimo, ξ^* , se define como:

$$D_{ef}(\xi) = \frac{|M(\xi; \theta)|^{\frac{1}{\bar{p}}}}{|M(\xi^*; \theta)|^{\frac{1}{\bar{p}}}} \quad (6)$$

2.1 Matriz de información cuando hay estructura de correlación en los errores

Bajo las consideraciones y supuestos del modelo dado en la ecuación (1), la matriz de información de Fisher asociada a un diseño ξ de tamaño m se define como: (Pazman, 2007)

$$M(\xi, \theta) = E \left[\left(\frac{\partial^2 l(\theta, \xi)}{\partial \theta \partial \theta^T} \right) \right] \quad (7)$$

con $l(\theta, \xi)$ la función log-verosimilitud asociada al modelo (1). En este caso dicha función se muestra en la ecuación (8):

$$l(\theta, \xi) = -\frac{m}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log |\Sigma_\beta| + h(\theta, \Sigma_\beta) \quad (8)$$

con

$$h(\theta, \Sigma_\beta) = -\frac{1}{2} \left[(Y - \eta(\xi, \theta))^T \Sigma_\beta^{-1} (Y - \eta(\xi, \theta)) \right]$$

y $\theta^T = (\theta^T, \beta^T)$, $\theta^T = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_p)^T$, β el vector de parámetros asociado a la matriz de varianzas-covarianzas.

2.2 Criterio de D-optimalidad cuando hay correlación en los errores

En el caso del modelo (1) se puede hallar la matriz de información de Fisher, la cual es mostrada en el Resultado 1, donde se presenta la matriz de información de Fisher como una matriz diagonal por bloques. En el primer bloque aparece la contribución de la parte determinística del modelo y el segundo bloque tiene la contribución de los parámetros asociada a la estructura de covarianza que tiene el vector de errores (Pazman, 2007)

Resultado 1:

Bajo los supuestos del modelo dado en la ecuación (1) y con $\xi = (t_1, t_2, \dots, t_m)$ un diseño exacto de m puntos, se cumple que la matriz de información de Fisher asociada a $\theta^T = (\theta^T, \beta^T)$ está dada por:

$$M(\xi, \theta, \beta) = \begin{pmatrix} \left(E \left(-\frac{\partial^2 l(\theta, \xi)}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \right) \right)_{p \times p} & 0 \\ 0 & \left(E \left(-\frac{\partial^2 l(\theta, \xi)}{\partial \beta_k \partial \beta_l} \right) \right)_{q \times q} \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} M_{11} & 0 \\ 0 & M_{22} \end{pmatrix}$$

con:

$$M_{11} = F^T(\theta) \Sigma_\beta^{-1} F(\theta), \quad M_{22} = (m_{kl})_{q \times q} = \left(\frac{1}{2} Tr \left(\Sigma_\beta^{-1} \frac{\partial \Sigma_\beta}{\partial \beta_k} \Sigma_\beta^{-1} \frac{\partial \Sigma_\beta}{\partial \beta_l} \right) \right)_{q \times q}$$

$$F(\theta) = \left(\frac{\partial \eta(\xi, \theta)}{\partial \theta} \right)_{m \times p} = \left(\frac{\partial \eta(t_i, \theta)}{\partial \theta_j} \right)_{m \times p}$$

Un caso particular del resultado 1, se obtiene cuando $\Sigma_\beta = \sigma^2 A_\rho$, con el vector de parámetros $\beta^T = (\sigma^2, \rho)$, dando como resultados particulares las siguientes matrices:

$$M_{11} = \frac{1}{\sigma^2} F^T(\theta) A_\rho^{-1} F(\theta),$$

$$M_{22} = \left(\frac{1}{2\sigma^4} N \frac{1}{\sigma^2} Tr \left(A_\rho^{-1} \frac{\partial A_\rho}{\partial \rho} \right) \frac{1}{\sigma^2} Tr \left(A_\rho^{-1} \frac{\partial A_\rho}{\partial \rho} \right) \frac{1}{2} Tr \left(A_\rho^{-1} \frac{\partial A_\rho}{\partial \rho} A_\rho^{-1} \frac{\partial A_\rho}{\partial \rho} \right) \right) \quad (8)$$

Se puede llegar a una versión matricial más compacta para las componentes de la matriz M_{22} , la cual se puede demostrar fácilmente, ver Correa-Alvarez (2015). Esta expresión facilita la construcción del algoritmo para hallar los diseños D-óptimos bajo estructura de covarianza.

Resultado 2:

El determinante de la matriz M_{22} dada en (8) se puede expresar como:

$$|M_{22}| = \frac{1}{4\sigma^4} N^2 S_\lambda^2 \quad (9)$$

donde $S_\lambda^2 = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (\lambda_j - \bar{\lambda})^2$ con λ_j el j -ésimo valor propio de la matriz $\left(A_\rho^{-1} \frac{\partial A_\rho}{\partial \rho} \right)$, y $\bar{\lambda}$ denota el promedio de los N - valores propios.

Definición 1

Si los supuestos del Resultado 1 se cumplen y se desea encontrar el diseño que estime óptimamente tanto θ como β , entonces se define el criterio D-optimalidad como:

$$\Psi_D(\xi; \theta, \beta) = |M(\xi; \theta, \beta)|^{\frac{1}{(p+q)}} = \{ |M_{11}(\xi; \theta)| |M_{22}(\xi; \beta)| \}^{\frac{1}{(p+q)}} \quad (10)$$

Un diseño ξ^* es D-óptimo si maximiza la expresión dada en la ecuación (10). Es equivalente a obtener el diseño que minimice:

$$-\log |M(\xi; \theta, \beta)| = -\log |M_{11}(\xi; \theta)| - \log |M_{22}(\xi; \beta)| \quad (11)$$

Observación 1

Note que al combinar las expresiones (9) y (10) y si $\Sigma_\beta = \sigma^2 A_\rho$, entonces (11) es equivalente a:

$$-\log |M(\xi; \theta, \beta)| = -\log |M_{11}(\xi; \theta)| - \log \left(\frac{1}{4\sigma^4} N^2 S_\lambda^2 \right) \quad (12)$$

Observación 2

Bajo la estructura de covarianza en los errores del modelo dado en (1), se generaliza el cálculo de la D-eficiencia de un diseño ξ con respecto a un diseño ξ^* - D óptimo por:

$$D_{ef}(\xi) = \frac{|M(\xi; \theta, \beta)|^{\frac{1}{(p+q)}}}{|M(\xi^*; \theta, \beta)|^{\frac{1}{(p+q)}}} \quad (13)$$

Observación 3

Los diseños que maximizan la expresión (10) depende de la estructura de la matriz de varianzas-covarianzas del término de error. Por ello, en la sección 3 se presentan cuatro estructuras de covarianza que se van a utilizar en un caso de estudio (ver sección 5) y en la sección 4 se describe la metodología general que se propone para comparar los diseños óptimos obtenidos para diferentes estructuras de covarianza y la realización del estudio de robustez propuesto.

3. Descripción de las estructuras de covarianza para el caso de estudio

Como una elección factible de la estructura de covarianza se proponen cuatro funciones de covarianza (FC), las cuales son de uso frecuente en diferentes áreas: estadística espacial, geoestadística, aprendizaje de máquinas, análisis de imágenes. Estas funciones permiten definir la covarianza (σ_{ij}) entre dos mediciones realizadas en los dos puntos t_i, t_j , como una función de la distancia que los separa. A continuación, se expresan dichas estructuras y se presenta la derivada con respecto al parámetro ρ , requerida para hallar la matriz de información de Fisher, dada en la expresión (8).

$$\text{FC1. } \sigma_{ij} = \sigma^2 \exp\left(-\frac{|t_i - t_j|}{\rho}\right) \text{ con}$$

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial \rho} = \sigma^2 \left(\frac{|t_i - t_j|}{\rho^2}\right) \exp\left(-\frac{|t_i - t_j|}{\rho}\right)$$

$$\text{FC2. } \sigma_{ij} = \sigma^2 \exp\left(-\frac{|t_i - t_j|^2}{2\rho^2}\right) \text{ con}$$

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial \rho} = \sigma^2 \left(\frac{|t_i - t_j|^2}{\rho^3}\right) \exp\left(-\frac{|t_i - t_j|^2}{2\rho^2}\right)$$

$$\text{FC3. } \sigma_{ij} = \sigma^2 \left(1 + \frac{\sqrt{3}|t_i - t_j|}{\rho} \right) \exp \left(-\frac{\sqrt{3}|t_i - t_j|}{\rho} \right) \text{ con}$$

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial \rho} = \sigma^2 \left(\frac{3|t_i - t_j|^2}{\rho^3} \right) \exp \left(-\frac{\sqrt{3}|t_i - t_j|}{\rho} \right)$$

$$\text{FC4. } \sigma_{ij} = \sigma^2 \rho^{|t_i - t_j|} \text{ con}$$

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial \rho} = \sigma^2 |t_i - t_j| \rho^{|t_i - t_j| - 1}$$

Observación 4:

Las funciones de covarianza FC1, FC2 y FC3 son casos particulares de la función de covarianza, $F(d, v, \rho, \sigma^2)$ propuesta por Matérn (1960), donde d : representa la distancia entre dos puntos, y parámetros asociados v , ρ , σ^2 y $\nu = \frac{1}{2}, \infty, \frac{3}{2}$ respectivamente. Y la función de covarianza FC4 fue utilizada por Dette, Kunert y Pepelyshev (2008). Es de anotar que a partir de una transformación paramétrica las funciones de covarianza FC1 y FC4 son equivalentes, se muestra en la sección 5.1, que los diseños D-óptimos obtenidos son muy similares entre sí.

4. Metodología para la comparación de diseños D-óptimos con diferentes estructuras de covarianza

Con el fin de hacer el estudio de robustez de los diseños óptimos obtenidos bajo las cuatro estructuras de covarianza consideradas, se propone la siguiente metodología:

Paso 1. Se estiman los parámetros del modelo usando el modelo de observaciones incorrelacionadas. Luego, se utilizan estos parámetros estimados para el valor local del vector de parámetros y se halla el respectivo diseño D-óptimo (ξ_{lc}).

Paso 2. Se estiman los parámetros del modelo que maximizan la función de verosimilitud dada en la ecuación (8) para cada de las cuatro estructuras de covarianza, listadas en la sección 3. Aquí, es de resaltar que para cada estructura se construye la matriz Σ_{β} , y luego se reemplaza en la ecuación (8).

Paso 3. Se hallan los diseños D-óptimos con cada estructura de covarianza a partir de los parámetros estimados en el Paso 2. Para determinar el número de puntos del diseño, se utiliza, como referencia, el número total de parámetros a estimar en el modelo.

Paso 4. Se calculan las eficiencias para cada diseño, utilizando la ecuación (13). Se analiza con cual(es) estructura(s) de covarianza propuesta(s), el diseño óptimo de observaciones incorrelacionadas pierde más eficiencia.

Paso 5. Se comparan las eficiencias de los diseños D-óptimos con las cuatro estructuras de covarianza entre ellos mismos y se analiza si existe alguna estructura de covarianza donde la pérdida de eficiencia es mayor.

Paso 6. Con los modelos obtenidos con cada estructura de covarianza, se realiza un estudio de simulación para investigar que tan eficientes son cada uno de los diseños para estimar los parámetros del respectivo modelo. Para ello, con cada estructura de covarianza, se realiza el siguiente procedimiento:

- Se construye la matriz $\Sigma_\beta = \sigma^2 A$ con los parámetros estimados en el Paso 2 y con los puntos de los diseños óptimos obtenidos con cada estructura de covarianza.
- Con el fin de garantizar que: los errores se generaron usando la misma distribución y tenga sentido las comparaciones que se hacen posteriormente, se procede de la siguiente manera:
 - Se generan 3000 vectores de tamaño cinco, $\varepsilon \sim N_{n=5} (0, \sigma^2 I)$, con I la matriz identidad de dimensión 5x5.
 - Para generar los 3000 vectores de tamaño cinco de la distribución $N_{n=5} (0, \sigma^2 A)$, se realiza el producto: $\frac{1}{A\sigma} \varepsilon \tau$. La matriz $\frac{1}{A\sigma}$ se obtiene con la función *sqrtn* de la librería *expm* del R (R Core Team, 2020).
- Considerando el vector de errores que se generó en el paso anterior, los parámetros estimados, el modelo respectivo correspondiente a los datos y los diseños óptimos; se obtienen los 3000 vectores de tamaño cinco para la variable respuesta de interés.
- Se estiman los parámetros asociados para los 3000 conjuntos de datos simulados, de tamaño cinco, conformados por los puntos del diseño óptimo y la variable respuesta.
- Finalmente, para cada parámetro, con el fin de cuantificar la diferencia entre los parámetros estimados con la simulación y los parámetros reales, se calcula el coeficiente de variación y el error cuadrático medio relativo, ver ecuación (14),

$$CV(\gamma_j) = \frac{\gamma_j}{DE(\gamma_j)}; \quad ECMR(\gamma_j) = \frac{1}{3000\gamma_j^2} \sum_{i=1}^{3000} (\hat{\gamma}_j^{(i)} - \gamma_j)^2 \quad (14)$$

donde γ_j denota cualesquiera de los parámetros del modelo, γ_j denota el promedio de las 3000 estimaciones del parámetro γ_j , $DE(\gamma_j)$ representa la desviación estándar de las 3000 estimaciones realizadas y $\hat{\gamma}_j^{(i)}$ denota la i -ésima estimación del parámetro γ_j .

5. Caso de estudio

En esta sección se utilizan los datos reportados en Bates y Watts (1988) p. 281, con el fin de aplicar la metodología propuesta en la sección 4. Los datos están relacionados con el estudio de la *Tetraciclina*, usada para tratar infecciones bacterianas, incluyendo neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio, acné, piel, infecciones de los sistemas genital y urinario, y otras infecciones que causan úlceras estomacales.

El experimento se realizó de la siguiente manera: se administró un compuesto de Tetraciclina por vía oral a un individuo. Luego, se registró durante un período de 16 horas, la concentración de clorhidrato de *Tetraciclina* en suero sanguíneo (medida en microgramos por mililitro (mcg/ml)). Los datos mostrados en la Tabla 1, fueron modelados utilizando un modelo de dos compartimentos.

Tabla 1. Concentración de clorhidrato de *Tetraciclina* para cada tiempo en horas.
Fuente: Bates y Watts (1988) p. 281.

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)
1	0,7
2	1,2
3	1,4
4	1,4
6	1,1
8	0,8
10	0,6
12	0,5
16	0,3

Se utiliza el modelo dado en la ecuación (1) junto con los respectivos supuestos para modelar los datos de la Tabla 1, con la función η dada por:

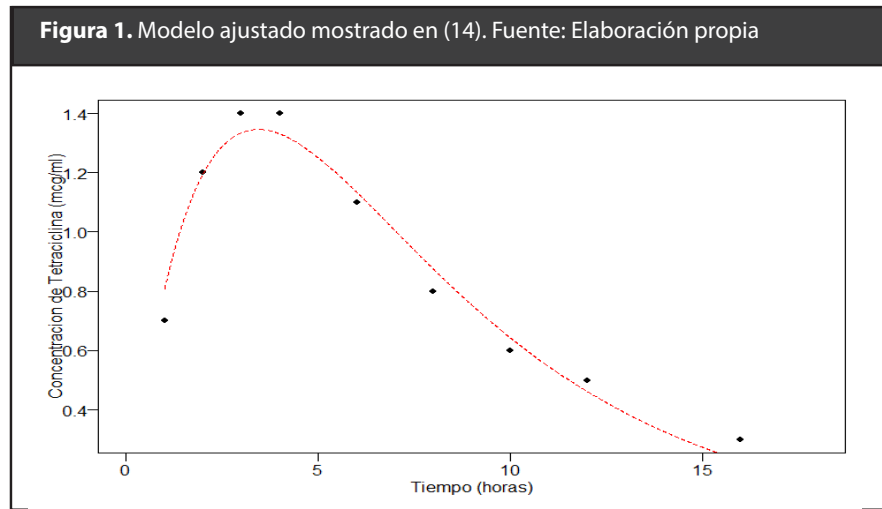
$$\eta(t_i, \theta) = \theta_3 [\exp(-\theta_1 t_i) - \exp(-\theta_2 t_i)], \quad (14)$$

donde, $\theta_i > 0$, para $i = 1, 2, 3$ y $\theta_1 < \theta_2$ y $\eta(t_i, \theta)$ es una función no lineal que es la solución de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias y describe la relación entre la concentración de *Tetraciclina* y el tiempo de registro de la concentración, t_i . Es de resaltar que las observaciones son dependientes porque las medidas fueron tomadas del mismo individuo.

Para estimar los parámetros del modelo se usó la función *nls* de R, (R Core Team, 2020). Se obtuvo el siguiente vector de parámetros estimado:

$$\hat{\eta}(t_i, \theta) = \hat{\theta}_3 [\exp(-\hat{\theta}_1 t_i) - \exp(-\hat{\theta}_2 t_i)].$$

En la Figura 1, se muestran los datos y la curva ajustada vía mínimos cuadrados no lineales.



5.1. Búsqueda y comparación de diseños óptimos exactos para observaciones correlacionadas (Tetraciclina)

En esta sección se buscan los diseños exactos para cada caso de la función de covarianza (FC1, FC2, FC3, FC4) y se comparan con el diseño exacto para observaciones no correlacionadas a través de la eficiencia. Los parámetros estimados que maximizan la función de verosimilitud se muestran en la Tabla 2, estos se utilizan para calcular los diseños exactos (ξ_{oc}) en cada uno de los casos de las funciones de covarianza de la Tabla 3. Es de resaltar que los pesos para cada punto de diseño se consideran iguales, es decir, $w_i = \frac{1}{5}$, se toma como referencia el número total de parámetros a estimar en el modelo.

Tabla 2. Parámetros estimados para los datos de concentración de clorhidrato de Tetraciclina vs. tiempo en horas, para cada una de las estructuras de covarianza propuestas. Fuente: Elaboración Propia

Diseños	$\hat{\theta}_1$	$\hat{\theta}_2$	$\hat{\theta}_3$	$\hat{\sigma}^2$	$\hat{\rho}$
ξ_{FC1}^*	0,181085	0,432933	4,312362	0,004015	1,112888
ξ_{FC2}^*	0,183871	0,419716	4,546780	0,005468	1,387299
ξ_{FC3}^*	0,190721	0,404183	5,016971	0,005496	2,007057
ξ_{FC4}^*	0,181084	0,432932	4,312357	0,004015	0,407155

En la Tabla 2 se observa la similitud que existe en las estimaciones de los primeros cuatro parámetros para la primera y cuarta estructura de covarianza (FC1 y FC4), existe diferencia en la estimación de ρ .

Tabla 3. Diseños óptimos exactos para cada estructura de covarianza y la D-eficiencia, expresión (13), del diseño de observaciones incorrelacionadas con cada estructura de covarianza.

Diseños	Tiempos					D_{ef}
	1	2	3	4	5	
ξ_{0I}	1,531439	5,569959	13,843082			
ξ_{FC1}^*	1,387535	1,865251	4,435423	6,079553	13,878254	0,548589
ξ_{FC2}^*	2,263272	3,854172	4,986400	7,654561	14,688692	0,393035
ξ_{FC3}^*	1,813991	1,914096	4,943875	10,937349	15,903435	0,711057
ξ_{FC4}^*	1,390241	1,857740	4,461307	6,106384	13,878424	0,548590

Nota: D_{ef} se calcula considerando el diseño ξ_{0I} en el numerador de la ecuación 13.

En la Tabla 3, se observa que el diseño óptimo ξ_{0I} pierde eficiencia (D_{ef}) al ser comparado con cada diseño óptimo ξ_{FCi}^* , $i = 1, 2, 3, 4$; donde se consideraron los valores estimados de los parámetros dados en la Tabla 2. También, se muestra que el diseño óptimo ξ_{0I} pierde más eficiencia cuando compite con el diseño óptimo obtenido con la segunda estructura de covarianza, ξ_{FC2}^* , y pierde menos eficiencia al compararlo con el diseño óptimo obtenido con la tercera estructura de covarianza, ξ_{FC3}^* .

Tabla 4. D-eficiencias de los diseños óptimos exactos obtenidos con cada estructura de covarianza, expresión (13), tomando como diseño nominal el diseño óptimo dado en la fila y los diseños de cada columna son los diseños competitivos.

Diseños	ξ_{FC1}^*	ξ_{FC2}^*	ξ_{FC3}^*	ξ_{FC4}^*
ξ_{FC1}^*	1,000	0,940	0,967	1,000
ξ_{FC2}^*	0,984	1,000	0,942	0,981
ξ_{FC3}^*	0,967	0,956	1,000	0,967
ξ_{FC4}^*	1,000	0,940	0,967	1,000

Para calcular la D-eficiencia, D_{ef} de la Tabla 4, se toma como criterio nominal, el criterio asociado al diseño óptimo dado en la respectiva fila (denominador de la expresión (13)), y se calcula la eficiencia de los diseños óptimos mostrados en la respectiva columna (numerador de la expresión (13)). Se observa que las diferentes eficiencias oscilan entre 0,94 y 1,00, notando que el diseño óptimo ξ_{FC2}^* presenta la mayor pérdida de eficiencia (0,06) cuando se pone a competir con el diseño óptimo obtenido con la primera estructura de covarianza, ξ_{FC1}^* .

En general, se observa una pérdida mínima de eficiencia entre los diseños óptimos obtenidos con las cuatro estructuras de covarianza, dando a entender que independiente del uso de cada una de las cuatro estructuras de covarianza propuestas, cualesquiera de los cuatro diseños obtenidos son competitivos para la estimación de los parámetros del modelo. Con el fin de corroborar lo anterior, se realiza un estudio de simulación para investigar que tan bien, cada uno de los diseños, estima los parámetros del respectivo modelo. Para ello se implementa el procedimiento descrito en el Paso 6 de la sección 4, a partir de 3000 simulaciones.

Tabla 5. Promedio de los parámetros estimados de las 3000 simulaciones realizadas

Diseños	$\hat{\theta}_1$	$\hat{\theta}_2$	$\hat{\theta}_3$	$\hat{\sigma}^2$	$\hat{\rho}$
ξ_{FC1}^*	0,1808613	0,4355476	4,339254	0,003908722	1,1127000
ξ_{FC2}^*	0,1836973	0,4226161	4,572416	0,005363017	1,3883929
ξ_{FC3}^*	0,1906492	0,4062285	5,039644	0,005392770	2,0081389
ξ_{FC4}^*	0,1808565	0,4355434	4,339159	0,003908330	0,4069817

En la Tabla 5, se muestra el promedio de las 3000 estimaciones de cada uno de los parámetros del modelo con cada estructura de covarianza, es decir, se considera en la modelación de la matriz A las estructuras de correlación FC1, FC2, FC3 y FC4. Estos parámetros estimados se comparan con los parámetros utilizados en la simulación. Para ello se reporta el coeficiente de variación (CV) y el Error Cuadrático Medio Relativo (ECMR) para cada uno de los parámetros, ver expresión (14).

Tabla 6. Coeficiente de variación de cada parámetro para cada estructura de covarianza

CV	θ_1	θ_2	θ_3	σ^2	ρ
ξ_{FC1}^*	0,06955580	0,07793315	0,10851513	0,02663785	0,004489217
ξ_{FC2}^*	0,06966952	0,08650299	0,10522045	0,01978936	0,003506863
ξ_{FC3}^*	0,06274394	0,07527510	0,09590302	0,01987939	0,002427390
ξ_{FC4}^*	0,06946538	0,07790942	0,10851832	0,02654215	0,012262502

Se observa que, en los tiempos del diseño óptimo, ξ_{FC3}^* , se obtienen los menores coeficientes de variación y errores cuadráticos medios relativos para cada uno de los parámetros del modelo (ver Tablas 6 y 7). Adicionalmente los coeficientes de variación de todos los parámetros, en los cuatro diseños utilizados, oscilan entre 0,24% y 10,85%, valores relativamente bajos; mostrando que cualquiera de los cuatro diseños óptimos obtenidos con la respectiva estructura de covarianza, proporcionan estimaciones con variaciones pequeñas con relación a los valores verdaderos utilizados para la simulación, este hecho también se presenta al analizar los ECMR, los cuales, en general, oscilan entre $6,1880 \times 10^{-6}$ y 0,012, ver Tabla 7.

Tabla 7. Error cuadrático medio relativo asociado a cada parámetro con cada estructura de covarianza

ECMR	θ_1	θ_2	θ_3	σ^2	ρ
ξ_{FC1}^*	0,004827652	0,006183336	0,011959038	0,0013721393	$2,0170 \times 10^{-5}$
ξ_{FC2}^*	0,004845803	0,007632977	0,011226068	0,0007430279	$1,2943 \times 10^{-5}$
ξ_{FC3}^*	0,003933790	0,005749065	0,009298719	0,0007345950	$6,1880 \times 10^{-6}$
ξ_{FC4}^*	0,004814917	0,006179342	0,011958958	0,0013724364	$1,5040 \times 10^{-4}$

6. Discusión y Conclusiones

En este artículo se muestra que existe una pérdida considerable de eficiencia cuando el diseño óptimo de observaciones incorrelacionadas, ξ_{OI}^* , compite con el diseño óptimo, ξ_{FC2}^* , obtenido con la segunda estructura de covarianza, y pierde menos eficiencia cuando éste compite con el diseño óptimo, ξ_{FC3}^* , obtenido con la tercera estructura de covarianza. Además, se concluye que los cuatro diseños óptimos obtenidos son competitivos con respecto a las otras estructuras de covarianza propuestas; observando una mínima pérdida de eficiencia de cada uno de estos diseños, dando a entender que los diseños óptimos, al menos con las estructuras de covarianza consideradas, son robustos a la elección de ésta.

Por otra parte, se resalta que a partir de una transformación paramétrica las funciones de covarianza FC1 y FC4 son equivalentes y, de hecho, se muestra que los diseños D-óptimos obtenidos son muy similares entre sí. Esto puede indicar que los diseños D-óptimos con estructura de covarianza, diferente a un múltiplo de la matriz identidad, son invariantes bajo transformaciones paramétricas.

A pesar de que las estructuras de covarianza propuestas son robustas con respecto a la eficiencia de los diseños óptimos obtenidos con cada una de ellas, y con el fin de recomendar una de las estructuras de covarianza para el modelo utilizado en el caso de estudio, se procedió a ajustar cada uno de los modelos y compararlos usando el criterio de información de Akaike, AIC (Akaike, 1974) y el criterio de información Bayesiano, BIC (Schwarz, 1978), reportados en la Tabla 8. Se elige como mejor modelo aquel que tiene como estructura de covarianza aquella denotada por FC3, ya que presenta un menor AIC y BIC. Se obtiene una conclusión similar al hallar una menor distancia de Mahalanobis entre el vector de parámetros utilizado en la simulación y el vector de los parámetros estimados, ver Tabla 9.

Tabla 8. Valores del AIC y BIC para cada una de las cuatro estructuras de covarianza propuestas.

	FC1	FC2	FC3	FC4
AIC	-6,380072	-5,349515	-9,145173	-6,401212
BIC	-14,77064	-13,74008	-17,53573	-14,79177

Tabla 9. Distancia de Mahalanobis con cada estructura de covarianza.

FC1	FC2	FC3	FC4
1,171309	1,058362	1,022751	1,176875

Referencias bibliográficas

- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification, *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), pp. 716-723, doi: 10.1109/TAC.1974.1100705.
- Amo, M.; López-Fidalgo, J.; López-Ríos, V. I. (2012). Optimal designs for two nested pharmacokinetic models with correlated observations, *Communications in Statistics*, 41(1), 944-963, doi: 10.1080/03610918.2012.625743.
- Atkinson, A.; Donev, A.; Tobias, R. (2007). *Optimum Experimental Designs with SAS*, Oxford University Press, New York. https://cds.cern.ch/record/1252861/files/9780199296590_TOC.pdf
- Baran, S.; Szák-Kocsis, C.; Stehlík, M. (2018). D-optimal designs for complex Ornstein–Uhlenbeck processes. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 197, pp 93-106, doi: 10.1016/j.jspi.2017.12.006.
- Bates, D.; Watts, D. (1988). *Nonlinear Regression Analysis and Its Applications*, John Wiley & Sons, New York, pp. 280-285.
- Boukouvalas, A.; Cornford, D.; Stehlík, M. (2014). Optimal design for correlated processes with input-dependent noise. *Computational Statistics & Data Analysis*, 71, pp. 1088-1102, doi: 10.1016/j.csda.2013.09.024.
- Correa-Álvarez, C. D. (2015). *Búsqueda de diseños cuasi-óptimos eficientes a partir de un diseño D-óptimo para observaciones correlacionadas espacialmente*, tesis (Maestría en Estadística), Colombia, Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, Colombia, p. 77.
- Dette, H.; Kunert, J.; Pepelyshev, A. (2008). Exact optimal designs for weights least squares analysis with correlated errors, *Statistica Sinica*, 18, pp. 135-154, from <http://www.jstor.org/stable/24308249>
- Dette, H.; Pepelyshev, A.; Zhigljavsky, A. (2013). Optimal design for linear models with correlated observations, *The Annals of Statistics*, 41(1), pp. 143-176, doi: 10.1214/12-AOS1079.
- Dette, H.; Pepelyshev, A.; Zhigljavsky, A. (2015). Design for linear regression models with correlated errors. In: Dean, A., Morris, M., Stufken, J., Bingham, D. (Eds.), *Handbook of Design and Analysis of Experiments*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, pp. 237–278.
- Dette, H.; Pepelyshev, A.; Zhigljavsky, A. (2016). Optimal designs in regression with correlated errors. *Ann. Statist.* 44, pp. 113–152, doi: 10.1214/15-AOS1361.
- Fedorov, V.; Hackl, P. (1997). *Model-Oriented Design of Experiments*, Springer, New York. https://www.researchgate.net/profile/Peter-Hackl/publication/259503177_model_fitting_experimental_design_techniques/links/00b495301d28051b87000000/model_fitting_experimental_design_techniques.pdf
- Kiefer, J. (1959). Optimum Experimental Designs, *Journal of the Royal Statistical Society*, 21(1), pp. 272-319, doi: 10.1111/j.2517-6161.1959.tb00338.x.
- Liu, X.; Yue, R. X.; Wong, W. K. (2018). D-optimal design for the heteroscedastic Berman model on an arc. *Journal of Multivariate Analysis*, 168, pp. 131-141, doi: 10.1016/j.jmva.2018.07.003.
- López-Ríos, V. I.; Ramos-Quiroga, R. (2007). Introducción a los Diseños óptimos, *Revista Colombiana de Estadística*, 30(1), pp. 37-51, <https://www.redalyc.org/pdf/899/89930103.pdf>.
- Matérn, B. (1960). *Spatial Variation*, Springer, New York. https://pub.epsilon.slu.se/10033/1/medd_statens_skogsforskningsinst_049_05.pdf
- Müller, W. G.; Pronzato, L.; Rendas, J.; Waldl, H. (2015). Efficient prediction designs for random fields. *Appl. Stochastic Models Bus. Ind.*, 31, pp. 178-194. doi: 10.1002/asmb.2084.
- Pazman, A. (1986). *Foundations of Optimum Experimental Design*, ser. Mathematics and Its Applications. Dordrecht, The Netherlands: D. Reidel Publishing Company.
- Pazman, A. (2007). Criteria of optimal designs for small-samples experiments with correlated observations, *Kybernetika*, 43(4), pp. 453-462, <https://dmlcz/handle/10338.dmlcz/135787>.

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <https://www.R-project.org/>.

Rodríguez-Díaz, J. M.; Santos-Martín, M. T.; Waldl, H.; Stehlik, M. (2012). Filling and D-optimal designs for the correlated Generalized Exponential models. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 114, pp. 10-18, doi: 10.1016/j.chemolab.2012.01.007.

Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model, *Annals of Statistics*, 6(2), pp. 461-464, doi: 10.1214/aos/1176344136.