



García, María del Carmen

Chiapella, Luciana

Rapelli, Cecilia

Castellana, Noelia

Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas, de la Escuela de Estadística

ESTUDIO COMPARATIVO DE MÉTODOS DE ESTIMACIÓN EN UN MODELO NO LINEAL MIXTO

1. Introducción

Los estudios con mediciones repetidas se utilizan para evaluar el patrón de cambio de sujetos o unidades experimentales a través del tiempo.

En algunos estudios, el comportamiento de la variable respuesta a través del tiempo y su relación con las covariables es no lineal. Los modelos no lineales mixtos permiten modelar los datos en forma flexible, incluyendo parámetros que tienen interpretación práctica. Adicionalmente, estos modelos permiten la inclusión de covariables mediante los efectos fijos, mientras que los efectos aleatorios del mismo reflejan las múltiples fuentes de heterogeneidad y/o correlación entre y dentro de las unidades.

Sin embargo, la estimación de los modelos no lineales mixtos presenta algunas dificultades ya que la distribución marginal de la respuesta no tiene, en general, una solución directa. Debido a esto, se requieren procesos iterativos para estimar sus parámetros y es común encontrar problemas de convergencia en los mismos.

Para estimar los parámetros de los modelos no lineales mixtos, existen diferentes enfoques, entre ellos: métodos basados en estimaciones individuales, métodos basados en aproximaciones lineales, métodos basados en aproximaciones numéricas de las integrales y métodos bayesianos. No todos estos procedimientos resultan válidos cuando el número de observaciones por unidad es pequeño.

En este trabajo, se utilizan algunos métodos de estimación para evaluar el comportamiento de los estimadores de los parámetros en los modelos no lineales mixtos. Se realiza un estudio de simulación para conocer el desempeño de los métodos de estimación para diferentes tamaños de muestra intra-unidad y distintos números de unidades.



2. Modelos no lineales mixtos

Los modelos no lineales mixtos proveen una herramienta útil para analizar datos con mediciones repetidas considerando los dos tipos de variabilidad existente en los datos longitudinales y la relación no lineal entre la variable respuesta y el tiempo. Estos modelos son atractivos debido a su flexibilidad para representar las múltiples fuentes de heterogeneidad y correlación y para manejar datos incompletos y no balanceados que son comunes en los datos longitudinales.

La especificación del modelo se realiza, primero, caracterizando los cambios en cada unidad (individuo) a lo largo de las mediciones, durante el periodo de observación y, segundo, estimando los cambios de los individuos en base a diferentes covariables seleccionadas. Ambos niveles se pueden combinar en un modelo estadístico que capture simultáneamente cómo cambian los individuos a través del tiempo y relacionar dichos cambios en la respuesta con determinadas covariables.

El modelo no lineal mixto para el vector $(n_i \times 1)$ \mathbf{Y}_i de las medidas repetidas del i -ésimo individuo, $i = 1, \dots, N$, observadas en los tiempos t_1, t_2, \dots, t_{n_i} , se especifica en dos niveles.

Primer nivel, se plantea un modelo a nivel unidad como,

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) + \boldsymbol{\varepsilon}_i, \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.1)$$

donde,

$\mathbf{Y}_i = [Y_{i1}, \dots, Y_{in_i}]'$ siendo, Y_{ij} la observación realizada al i -ésimo individuo en el tiempo t_j , $j = 1, \dots, n_i$,

\mathbf{X}_i es una matriz de dimensión $(n_i \times v)$ de variables explicativas para i -ésimo individuo. Ésta matriz incluye las variables registradas a la unidad en cada tiempo, así como las ocasiones de medida (t_j),

$\boldsymbol{\beta}_i$ es un vector $(r \times 1)$ de parámetros de la unidad i -ésima,

$\boldsymbol{\varepsilon}_i$ es un vector $(n_i \times 1)$ que representa el error aleatorio,

\mathbf{f} es una función no lineal conocida que relaciona el vector de las respuestas para un individuo con el tiempo y otras posibles covariables (\mathbf{X}_i). El vector $\boldsymbol{\beta}_i$ específico del i -ésimo individuo contiene los parámetros de la función no lineal. Esta función es común para todos los individuos.



Segundo nivel, se modela el vector de parámetros β_i para explicar cómo los elementos de este vector varían entre los individuos debido a las covariables a_i y a los efectos aleatorios b_i como,

$$\beta_i = d(a_i, \beta, b_i), \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.2)$$

donde, d es una función r -dimensional que depende de un vector de parámetros de efectos fijos β , de dimensión $(p \times 1)$ y un vector de efectos aleatorios b_i de dimensión $(q \times 1)$ asociados al i -ésimo individuo.

La forma más habitual para (2.2) es el modelo lineal, dado por Lindstrom y Bates (1990),

$$\beta_i = A_i \beta + B_i b_i, \quad (2.3)$$

donde,

β es un vector de p parámetros fijos o componentes poblacionales (común a todos los individuos),

b_i es un vector de dimensión q de efectos aleatorios, específico de cada individuo,

A_i y B_i son matrices de diseño de orden $(r \times p)$ y $(r \times q)$, respectivamente. La matriz A_i típicamente depende de las covariables a_i (entre individuos).

Los vectores ϵ_i y b_i se distribuyen independientes

$$\epsilon_i \sim N_{n_i}(\mathbf{0}, R_i(\beta_i, \gamma)) \quad \text{y} \quad b_i \sim N_q(\mathbf{0}, D),$$

siendo, D la matriz de variancias y covariancias de los efectos aleatorios y $R_i(\beta_i, \gamma)$ la matriz de covariancias de los errores aleatorios para el i -ésimo sujeto, de dimensión $(n_i \times n_i)$, común a todos los individuos, con γ representando los parámetros de covariancia. Si todos los individuos son observados en las mismas ocasiones y no existen valores perdidos se puede indicar esta matriz sin subíndice, es decir, $R_i(\beta_i, \gamma) = R(\beta_i, \gamma)$. Esta especificación general para la estructura de covariancias permite modelar las variancias, posiblemente heterogéneas, y la correlación intra-individuo.



2.1. Estimación de los parámetros

La estimación de los parámetros del modelo anterior presenta algunas dificultades debido a la no linealidad de la función de la respuesta media. En particular, como los efectos aleatorios específicos del individuo, \mathbf{b}_i , pueden aparecer en forma no lineal en la función f , no existe, en general, una solución directa para la distribución marginal de \mathbf{Y}_i ni para los dos primeros momentos de \mathbf{Y}_i .

En un modelo no lineal con efectos aleatorios, la densidad conjunta viene dada por:

$$f(\mathbf{Y}/\mathbf{U}; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \mathbf{D}) = \prod_{i=1}^N f(\mathbf{Y}_i/\mathbf{U}_i; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \mathbf{D}),$$

(2.1.1)

siendo, $\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}_1, \mathbf{Y}_2, \dots, \mathbf{Y}_N)'$, $\mathbf{U} = (\mathbf{U}_1, \mathbf{U}_2, \dots, \mathbf{U}_N)'$ y $\mathbf{U}_i = (\mathbf{X}'_i, \mathbf{a}'_i)'$.

La densidad marginal de $\mathbf{Y}_i/\mathbf{U}_i$ ($f(\mathbf{Y}_i/\mathbf{U}_i; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \mathbf{D})$) toma la siguiente forma:

$$f(\mathbf{Y}_i/\mathbf{U}_i; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \mathbf{D}) = \int f(\mathbf{Y}_i/\mathbf{b}_i, \mathbf{X}_i, \mathbf{a}_i; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}) f(\mathbf{b}_i; \mathbf{D}) d\mathbf{b}_i.$$

(2.1.2)

La integral (2.1.2) representa la contribución del i -ésimo individuo a (2.1.1). El proceso de estimación requiere entonces de la evaluación de N integrales de dimensión q en cada paso de la optimización.

La verosimilitud para $\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}$ y \mathbf{D} se basa en la distribución conjunta de las observaciones,

$$\prod_{i=1}^N \int f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{b}_i / \mathbf{X}_i, \mathbf{a}_i; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \mathbf{D}) d\mathbf{b}_i = \prod_{i=1}^N \int f(\mathbf{Y}_i / \mathbf{b}_i, \mathbf{X}_i, \mathbf{a}_i; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}) f(\mathbf{b}_i; \mathbf{D}) d\mathbf{b}_i \quad (2.1.3)$$

Estas integrales no tienen una solución analítica debido a la no linealidad de la función en los efectos aleatorios \mathbf{b}_i , y por lo tanto se deben utilizar aproximaciones numéricas o analíticas.

Las técnicas numéricas pueden ser trabajosas computacionalmente, por lo cual muchos enfoques para el ajuste se basan en aproximaciones analíticas. Se han propuesto los siguientes métodos:

1. Métodos basados en estimaciones individuales (o procedimientos en dos etapas): consideran los parámetros específicos del sujeto ($\boldsymbol{\beta}_i$) relacionados con el modelo poblacional como observaciones y luego ajustan un modelo para estas nuevas observaciones. Estos



métodos son adecuados cuando se dispone de un número grande de observaciones para cada uno de los individuos estudiados (n_i).

2. Métodos basados en aproximaciones de la función de verosimilitud. El objetivo de este grupo de métodos de estimación es aproximar las integrales implícitas en la función de verosimilitud mediante expresiones que permitan que la función objetivo a ser optimizada provea las ecuaciones de estimación generándolas a partir de las derivadas de la verosimilitud aproximada.

2.1 Métodos basados en aproximaciones lineales: en lugar de aproximar la integral realizan aproximaciones de los datos. Se trabaja con el primer nivel del modelo. Entre estos se encuentran,

- Método de primer orden o método de linealización de Beal y Sheiner (1982). Usa una aproximación lineal de primer grado mediante la expansión en serie de Taylor de Y_i alrededor de $b_i=0$, generando los llamados pseudos-datos. Bajo el supuesto de distribución normal de los efectos aleatorios, los pseudos-datos se aproximan por otra densidad normal cuya media y matriz de covariancias son lineales y no dependen de b_i . Se plantea la función de verosimilitud y las derivadas del logaritmo de la verosimilitud lleva a ecuaciones de estimación cuadráticas para β y γ .
- Método de linealización de Lindstrom y Bates (1990) o aproximación de segundo orden. Proponen una aproximación usando la expansión en serie de Taylor alrededor de un valor razonable de $b_i=b_i^*$ y definen pseudos-datos. Como en la aproximación anterior se deducen las ecuaciones de estimación para obtener las estimaciones de β, γ y D . Un valor razonable para b_i es el estimador empírico de Bayes

2.2 Métodos condicionales de primer orden. La aproximación mediante la expansión alrededor de un estimador de b_i se puede también derivar usando el método de Laplace para integrales que involucran densidades normales. Debido a que las funciones de densidad condicional de Y_i y de los efectos aleatorios son generalmente normales una forma de aproximar las integrales (2.1.3) es utilizar el método de Laplace. La idea es aproximar la integral usando una aproximación cuadrática alrededor del punto en la cual el integrando toma el máximo. Wolfinger (1993) y Vonesh (1996) asumen que la matriz de covariancias intra-unidad no depende de β_i ni de b_i , por lo que la densidad condicional de Y_i se puede aproximar a una normal con determinadas esperanza y matriz de covariancias. El



método de Lindstrom y Bates, presentado anteriormente, obtienen estas mismas esperanza y matriz de covariancias expandiendo por serie de Taylor alrededor de

$$\mathbf{b}_i = \hat{\mathbf{b}}_i$$

Esta aproximación es válida cuando el número de observaciones intra unidad es grande. Este método es uno de los más usados

3. Métodos basados sobre la verosimilitud "exacta". Se maximiza directamente la integral usando aproximaciones numéricas. Cuando la distribución de los efectos aleatorios es normal las aproximaciones numéricas de las integrales se pueden lograr mediante la cuadratura de Gauss-Hermite. Este procedimiento aproxima la integral q-dimensional mediante un promedio ponderado del integrando evaluado en puntos convenientemente elegidos sobre una grilla. Como con cada dimensión se requiere una grilla el número de evaluaciones incrementa rápidamente con cada q. Pinhero y Bates (2000) proponen un enfoque para reducir la cantidad de grillas, denominado Cuadratura Gaussiana Adaptativa. Estos métodos se suelen llamar "exactos" ya que consideran la verosimilitud completa de los datos originales a pesar de su aproximación numérica.
4. Métodos Bayesianos: aproximan las integrales usando integración vía Monte Carlo y consideran otro nivel adicional del modelo donde se especifican las distribuciones a priori de los parámetros.

Los algoritmos de linealización, en particular el método de Lindstrom y Bates (1990), son los más utilizados para la estimación de los parámetros de los modelos no lineales mixtos. En principio, la aproximación de Laplace es válida sólo si n_i es grande. La aproximación condicional de primer orden se puede aplicar aún si no se cumple el supuesto de normalidad de $\hat{\mathbf{b}}_i$

3. Estudio de simulación

Con el fin de evaluar la capacidad de algunos de los métodos existentes para realizar estimaciones adecuadas de los parámetros ante diferentes tamaños de muestra intra unidad y número de unidades se lleva a cabo un estudio de simulación.

Los datos se generan a partir de un modelo que considera la función no lineal de Wood, que posee tres parámetros. La elección de los parámetros para la simulación se inspira en los resultados del ajuste de un modelo para evaluar la evolución de la lactancia en vacas Ho-



lando (García et al., 2010). Los datos representan las mediciones de la producción de leche (variable respuesta) en varios momentos a 120 vacas, registrados de acuerdo al número de parto ($1^o, 2^o, 3^o$ y más) al que corresponde esa lactancia. Se asume que los parámetros de la curva de Wood son una función lineal de tres efectos fijos que poseen efectos aleatorios.

Se considera que las unidades pertenecen a tres grupos. La expresión de la respuesta de la i -ésima unidad ($i=1, \dots, N$) en la medición j ($j=1, \dots, n_i$) y los valores de los parámetros utilizados en la simulación son,

$$Y_{ij} = \beta_{0i} t_j^{\beta_{1i}} \exp(-\beta_{2i} t_j) + e_{ij}$$

$$\beta_{0i} = 23,8326 - 6,2360 \times P_{1i} - 1,8156 \times P_{2i} + b_{0i}$$

$$\beta_{1i} = 0,3684 - 0,1017 \times P_{1i} - 0,0568 \times P_{2i} + b_{1i}$$

$$\beta_{2i} = 0,1066 - 0,0360 \times P_{1i} - 0,0103 \times P_{2i} + b_{2i},$$

siendo $P_{1i}=1$ si la vaca tuvo un solo parto, 0 en otro caso; $P_{2i}=1$ si la vaca tuvo dos partos, 0 en otro caso; β_{0i} : valor inicial de la respuesta; β_{1i} : tasa de ascenso de la variable respuesta desde el inicio de las mediciones al valor máximo de la misma; β_{2i} : tasa de descenso hacia el final de las mediciones; t_j : momento de la medición; e_{ij} : error aleatorio correspondiente al i -ésimo individuo en el j -ésimo momento; \mathbf{b}_i : vector ($k \times 1$) de efectos aleatorios y \mathbf{e}_i : vector ($n_i \times 1$) de errores intra-grupo. El vector \mathbf{e}_i es independiente de \mathbf{b}_i , donde,

$$\mathbf{e}_i \stackrel{\text{i.i.d.}}{\sim} N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}) \quad \sigma^2 = 8,2284 \quad (3.1)$$

$$\mathbf{b}_i \sim N(\mathbf{0}, \Psi) \quad \Psi = \begin{bmatrix} 29,4905 & 0 & 0 \\ 0 & 0,006219 & 0 \\ 0 & 0 & 0,000528 \end{bmatrix}. \quad (3.2)$$

Los efectos aleatorios se consideran independientes con variancias heterogéneas y los errores aleatorios tienen variancias homogéneas.

Se consideran seis escenarios que difieren en la cantidad de observaciones intra-unidad $n_i=4, 6$ y 15 y en el número de unidades $N=30$ y 120 .



Utilizando el software estadístico SAS[®] y su lenguaje de programación IML, se generan 1000 muestras de N individuos cada una.

Cada conjunto simulado de datos consta de N unidades clasificados en tres grupos de N_i , $i=1,2,3$, unidades cada uno, para cada una de las cuales se registran 4, 6 ó 15 mediciones de la variable respuesta.

Los datos generados se analizan utilizando los métodos de aproximación lineal de Lindstrom y Bates (aproximación de segundo orden), condicional (aproximación de Laplace) y verosimilitud "exacta". En cada una de las iteraciones del programa elaborado en SAS[®], se almacenan los N valores de Y_{ij} y se estiman los parámetros del modelo, considerando las matrices de covariancias para los errores y los efectos aleatorios con la misma estructura que da origen a los datos simulados ((3.1) y (3.2)). Para esto, se utilizan las distintas opciones disponibles en el mencionado programa:

- La macro NLINMIX, un algoritmo que permite estimar los parámetros de un modelo no lineal mixto mediante la linealización de Lindstrom y Bates (alrededor de \hat{b}_i)
- El procedimiento NLMIXED con el que se aplica,
 - la cuadratura gaussiana no adaptativa y
 - la aproximación de Laplace, que implementa el método de Lindstrom y Bates mediante el uso de un punto de cuadratura.

Para cada uno de los tres conjuntos de 1000 estimaciones de los parámetros se calculan medidas descriptivas que permiten analizar el comportamiento de los estimadores obtenidos mediante cada método empleado: media, desvío estándar, error cuadrático medio (E.C.M.) y sesgo. La media indica el valor promedio de las estimaciones; el desvío estándar muestra la variabilidad de las estimaciones alrededor del valor promedio; el E.C.M. presenta el promedio de las diferencias entre los estimadores y el verdadero valor del parámetro; el sesgo determina si la media de las estimaciones sub-estima o sobre-estima el parámetro.

4. Resultados

En la Tabla 1 se presentan las medidas descriptivas de las estimaciones de cada parámetro con cada uno de los métodos utilizados.



Tabla 1: Resultado de las simulaciones para los parámetros correspondientes a los efectos fijos.

Medida descriptiva	Método	N=30			N=120			
		Número de mediciones repetidas (n)			Número de mediciones repetidas (n)			
		4	6	15	4	6	15	
β_0	Media	(1)	24,08590569	24,07310504	24,44931332	24,01881047	24,15854046	24,43199791
		(2)	23,98230761	23,69556106	23,58111909	23,68416416	23,70677781	23,54261060
		(3)	23,02189747	23,52652239	23,63724592	22,69710422	23,67092995	23,66498237
	Sesgo	(1)	0,25330569	0,24050504	0,61671332	0,18621047	0,32594046	0,59939791
		(2)	0,14970761	-0,13703894	-0,25148091	-0,14843584	-0,12582219	-0,28998940
		(3)	-0,81070253	-0,30607761	-0,19535408	-1,13549578	-0,16167005	-0,16761763
	Desvío estándar	(1)	2,16674121	1,98225889	1,93747747	1,55105193	1,47522545	1,53422010
		(2)	2,25879324	1,89291429	1,10331257	0,94429608	0,70701748	0,51199506
		(3)	2,40507932	1,99650400	1,87695561	1,15538234	0,96318137	0,94852588
	Error cuadrático medio	(1)	2,37477086	1,98966715	2,06332331	1,21781244	1,13908736	1,35420076
		(2)	2,55717749	1,79736897	0,63905334	0,45597244	0,25735260	0,17285426
		(3)	3,21503816	2,03586984	1,77703982	1,31079460	0,47600006	0,46299881
β_1	Media	(1)	0,41904648	0,39136120	0,40551763	0,38870013	0,38664957	0,40076088
		(2)	0,38399462	0,35952131	0,35892312	0,36169778	0,36653627	0,35761113
		(3)	0,29214399	0,34897056	0,37116784	0,26386527	0,35561747	0,37012252
	Sesgo	(1)	0,05064647	0,02296120	0,03711763	0,02030013	0,01824957	0,03236088
		(2)	0,01559462	-0,00887869	-0,00947688	-0,00670222	-0,00186373	-0,01078887
		(3)	-0,07625601	-0,01942944	0,00276784	-0,10453473	-0,01278253	0,00172252
	Desvío estándar	(1)	0,15873742	0,10410669	0,05916056	0,09195344	0,05348527	0,03316860
		(2)	0,17493042	0,10203131	0,04647765	0,08380585	0,05209125	0,02380017
		(3)	0,17656634	0,10281327	0,04774841	0,08851907	0,05267204	0,02479916
	Error cuadrático medio	(1)	0,01385612	0,00567187	0,00243535	0,00442531	0,00159400	0,00107259
		(2)	0,01539132	0,00523420	0,00112283	0,00352715	0,00135577	0,00034086
		(3)	0,01846415	0,00546347	0,00114151	0,00937373	0,00146609	0,00030837
β_2	Media	(1)	0,12430916	0,10319860	0,09223675	0,11995529	0,11104022	0,09594092
		(2)	0,11131537	0,10008287	0,10044162	0,10019006	0,10146299	0,09930645
		(3)	0,06685161	0,09728040	0,10711870	0,05296664	0,09889685	0,10605546
	Sesgo	(1)	0,01770916	-0,00340140	-0,01436325	0,01335529	0,00444022	-0,01065908
		(2)	0,00471537	-0,00651713	-0,00615838	-0,00640994	-0,00513701	-0,00729355
		(3)	-0,03974839	-0,00931960	0,00051870	-0,05363336	-0,00770315	-0,00054454
	Desvío estándar	(1)	0,07221181	0,03896803	0,01444694	0,04299458	0,01943145	0,01052158
		(2)	0,07827904	0,03577168	0,01271602	0,03729185	0,01774278	0,00625128
		(3)	0,07915156	0,03563503	0,01119453	0,03949252	0,01790566	0,00533913
	Error cuadrático medio	(1)	0,00275887	0,00076352	0,00020730	0,00101160	0,00019827	0,00011205
		(2)	0,00306879	0,00065976	0,00009965	0,00071449	0,00017028	0,00004610
		(3)	0,00391619	0,00067709	0,00006267	0,00221654	0,00018966	0,00001437

(1) Proc NLMIXED – Aprox. no adaptativa de Gauss; (2) Proc NLMIXED – Aprox. de Laplace; (3) Macro nlmix – Aprox. de 2do. orden

Del análisis de la tabla se puede observar que:



Aproximación de segundo orden (macro nlinmix):

- Para $n=4$ y $N=30$ y 120 se obtienen el mayor sesgo, desvío y ECM.
- Para $n=15$ y ambos valores de N se observa el menor sesgo, desvío y ECM cuando,

Cuadratura Gaussiana no adaptativa:

- Cuando $n=4$ y $N=30$ se observa el mayor sesgo, desvío y ECM.
- Para $n=6$ o $n=15$ y $N=120$ se observan el mayor sesgo, desvío y ECM.

Aproximación de Laplace:

- Para los escenarios $n=4$ y $N=120$ y $n=6$ y cualquier N , se observan el menor sesgo, desvío y ECM.

Con respecto a la variancia se puede decir que:

- Para ambos valores de N , con todos los métodos de estimación, el menor desvío y ECM es para $n=15$, y el mayor desvío y ECM para $n=4$.
- En general, los desvíos y ECM observados son menores cuando $N=120$, para todos los valores de n y métodos de estimación.

En general, las medias de las estimaciones sobre las 500 simulaciones son similares al verdadero valor del parámetro, por lo que el sesgo resulta pequeño. Se destaca que el sesgo disminuye cuando el número de unidades aumenta, es decir, cuando se pasa de $N=30$ a $N=120$, excepto cuando se utiliza la macro para estimar los parámetros. Además, a medida que el número de mediciones repetidas intra-unidad aumenta, el sesgo, en general, disminuye para cualquier N , excepto para $N=120$ con los métodos de Laplace y la aproximación de segundo orden.

Cualquiera que sea el método de estimación, la variancia disminuye a medida que el número de unidades aumenta. El mismo comportamiento se observa cuando las mediciones repetidas aumenta, excepto para $N=30$ cuando se utiliza la aproximación gaussiana para el parámetro β_0 .

Las variancias de los estimadores son más chicas cuando los mismos se estiman por aproximación de segundo orden o aproximación de Laplace.



Gráfico 1: Distribución de las estimaciones de los parámetros con los diferentes métodos utilizados.

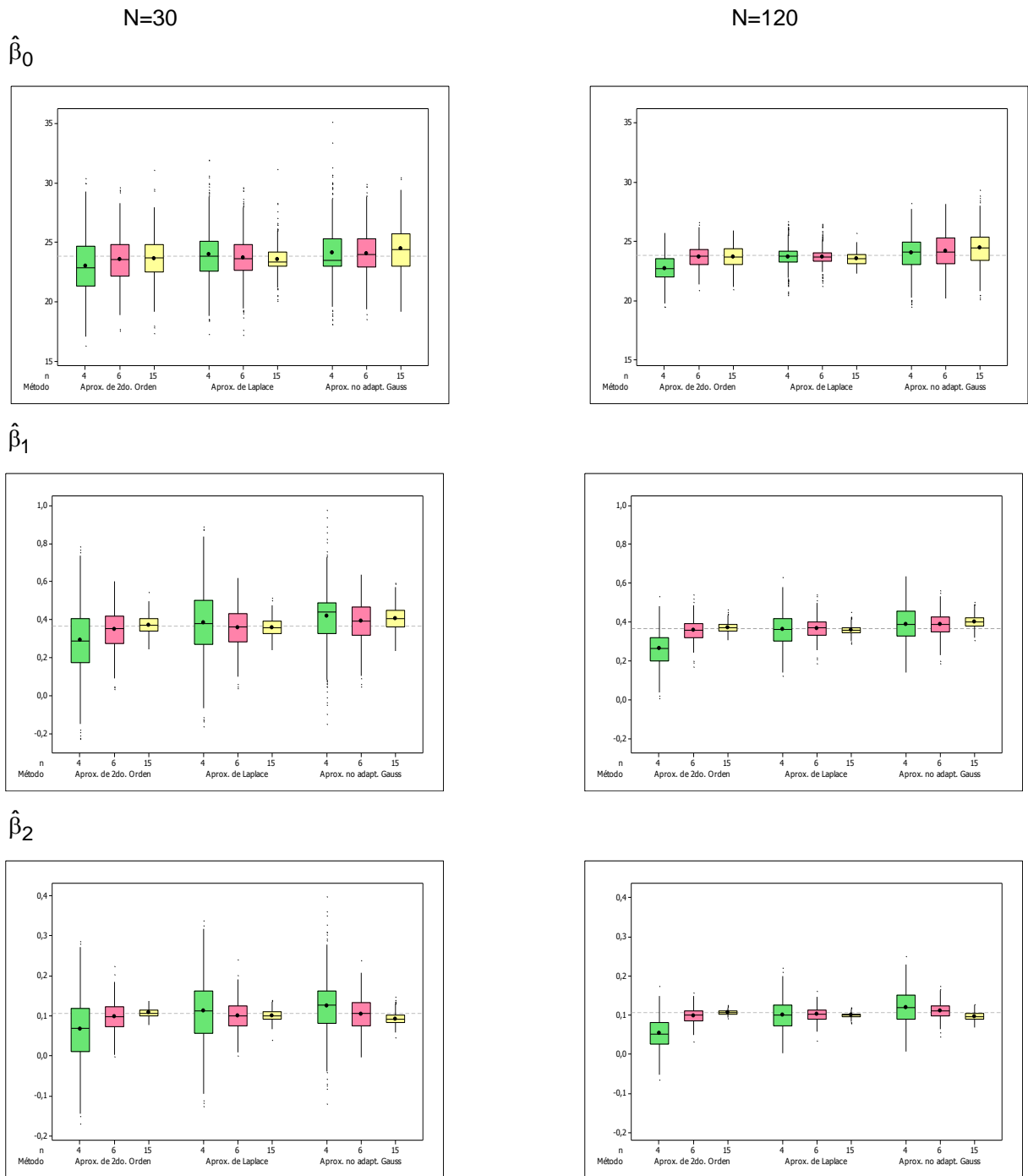


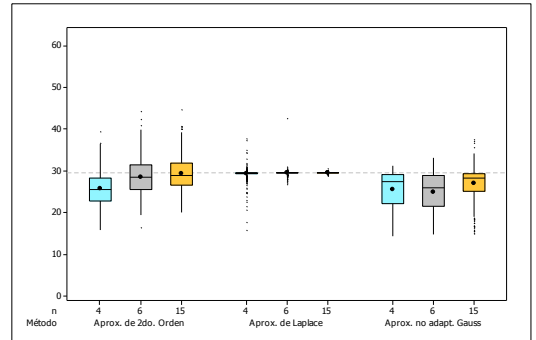
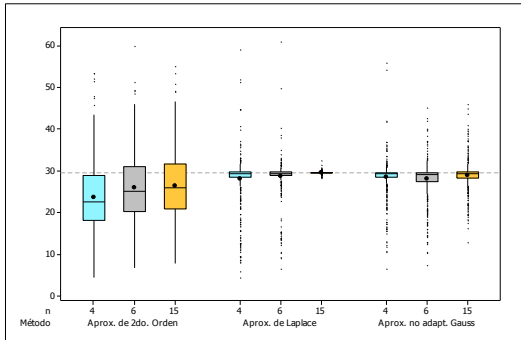


Gráfico 2: Distribución de los estimadores de los parámetros de covarianza obtenidos utilizando diferentes métodos de estimación.

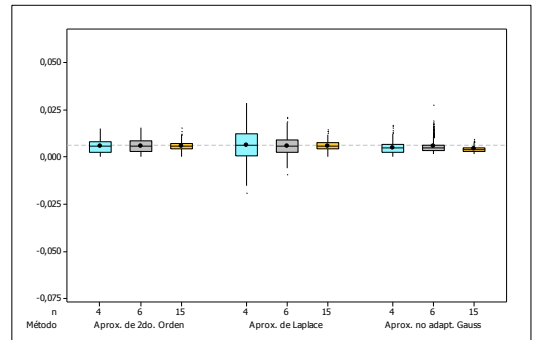
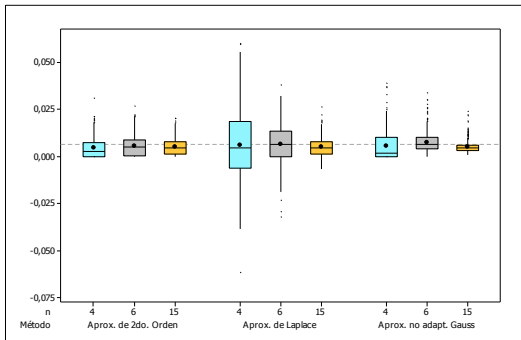
N=30

N=120

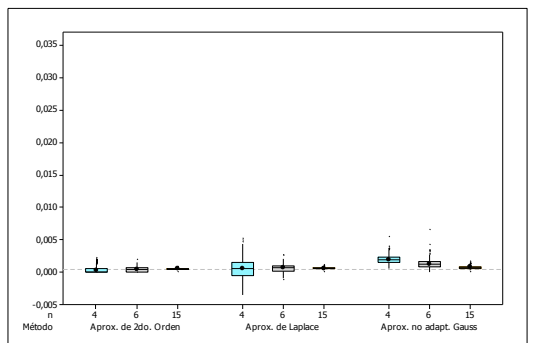
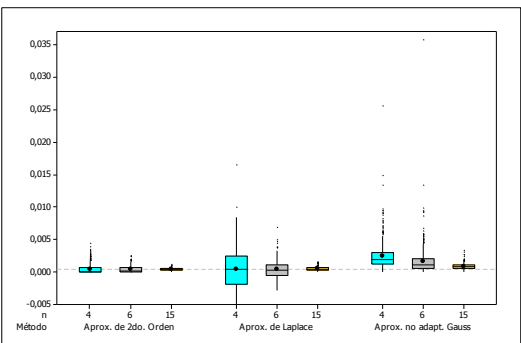
\hat{D}_{00}



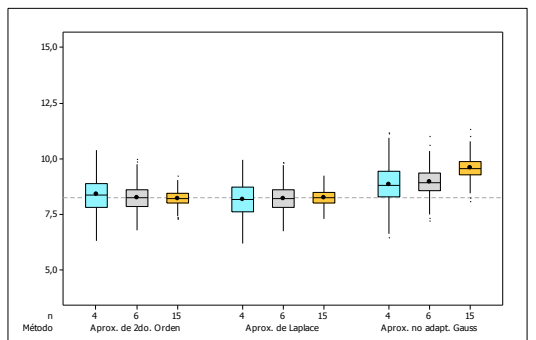
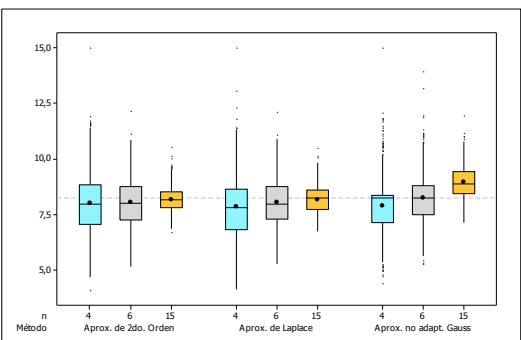
\hat{D}_{11}



\hat{D}_{22}



$\hat{\sigma}^2$





En cuanto a los parámetros de variancia y covariancias, en general se observa que cuando n aumenta, la distribución de los estimadores resulta menos sesgada y con menor variabilidad, excepto para el caso de $\hat{\sigma}^2$ con aproximación gaussiana no adaptativa. Así mismo, se obtienen mejores resultados con $N=120$ en lugar de $N=30$, para todos los métodos de estimación utilizados. Además, para todos los valores de n y N , la aproximación de segundo orden, realizada con la macro, presenta menor sesgo y menor desvío, salvo para \hat{D}_{00} , donde los mejores resultados se obtienen mediante la aproximación de Laplace.

5. Consideraciones finales

Se realizó un estudio utilizando datos simulados para comparar varios enfoques diferentes para la estimación de parámetros. Si el método es adecuado para una situación en particular se espera que los estimadores posean propiedades deseables, por ejemplo, que resulten insesgados respecto al valor que da origen a las observaciones simuladas.

Las estimaciones de los parámetros tienen un comportamiento similar para todos los métodos de estimación, ya que las medias son cercanas al verdadero valor del parámetro, por lo que el sesgo y el error cuadrático medio resultan pequeños.

Cuando el número de mediciones repetidas y de unidades son pequeños, las distribuciones de los estimadores presentan ciertos niveles de asimetría cualquiera sea el método utilizado, lo cual mejora cuando se incrementa el número de unidades.

Para los datos generados, los resultados muestran que el uso del método de Laplace provee estimadores con buen comportamiento y con sesgos menores a los obtenidos con los otros métodos, aún cuando el número de mediciones repetidas y unidades es pequeño.

Cabe destacar que el presente trabajo se realizó para una función no lineal particular y las conclusiones obtenidas se encuentran limitadas a la misma. Para obtener conclusiones generales, que puedan extenderse a otras funciones no lineales, es necesario continuar investigando el comportamiento de los estimadores de los parámetros, considerando, además, situaciones en la que las que se consideren diferentes magnitudes de variación intra y entre unidad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beal, S.L., and Sheiner, L.B. (1982), Estimating Population Pharmacokinetics, *CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 8, 195-222.
- Davidian, M.; Giltinan, D. M. (1995). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall.
- El Halimi, R. (2005). *Nonlinear Mixed-effects Models and Nonparametric Inference*. Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona.
- García, M. del C.; Rapelli, C.; Cuatrín, A. (2010). *Multilevel nonlinear mixed model for modeling and choosing a lactation curve*. *Biocell*, Vol. 34.
- Lindstrom, M.J., and Bates, D.M. (1990), Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data, *Biometrics*, 46, 673-687.
- Pinheiro, J. C.; Bates, D. M. (2000). *Mixed-Effects Models in S and SPLUS*. Springer. SAS Institute Inc. (2003): *SAS OnlineDoc 9.1.3*. Cary NC.
- Schabenberger, O.; Pierce, F. J. (2002). *Contemporary Statistical Models for the Plant and Soil Sciences*. CRC Press.
- Vonesh, E. F.; Chinchilli, V. M. (1997). *Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements*. Marcel Dekker.
- Vonesh, E.F. (1996), A Note on the Use of Laplace's Approximation for Nonlinear Mixed-Effects Models, *Biometrika*, 83, 447-452.
- Wolfinger, R. (1993), Laplace's Approximation for Nonlinear Mixed Models, *Biometrika*, 80, 791-795.
- Wolfinger, R.D., and Lin, X. (1997), Two Taylor-series Approximation Methods for Nonlinear Mixed Models," *Computational Statistics and Data Analysis*, 25, 465-490.