



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori: metodología para incrementar el número de puntos experimentales

Cristian Fernando Tellez Piñerez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Escuela de Estadística
Medellín, Colombia
2012

Diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori: metodología para incrementar el número de puntos experimentales

Cristian Fernando Tellez Piñerez

Tesis de grado presentada como requisito para optar al título de
Magister en Ciencias - Estadística.

Director: Víctor Ignacio López Ríos
Ph.D. en Estadística. CIMAT Mexico
Profesor Asociado, Escuela de Estadística
Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín

Línea de Investigación:
Diseño de Experimento

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Escuela de Estadística - Maestría en Estadística
Medellín, Colombia
2012

La presión es impredecible, puede convertir el carbón en polvo o en diamante (McGiver 1985)

Dedico este trabajo a mis padres a mis hermanos y en esta ocasión le tocó el turno a mi abuela Edith quien por cosas de la vida me abandonó en el transcurso de esta maestría pero aún en su marcha siguió dejándome cosas.

Resumen

La finalidad de los diseños óptimos es determinar las condiciones experimentales adecuadas con el fin de garantizar inferencias estadísticas lo más precisas posibles en términos de mínima varianza. Esta teoría supone que se conoce de antemano la relación entre las variables explicativas y la variable respuesta. Uno de los criterios de uso más frecuente para la obtención de diseños óptimos es el D-optimalidad, el cual proporciona los puntos experimentales donde se minimiza el volumen del elipsoide de confianza asociado al vector de parámetros en el modelo propuesto. A diferencia del diseño D-óptimo clásico, el diseño D-óptimo promediado por una distribución a priori no necesariamente tiene tantos puntos de soporte como parámetros tiene el modelo, esto depende de que tan dispersa sea la distribución a priori que se tenga. En este trabajo se considera el caso en donde el diseño D-óptimo promediado por una a priori particular tiene tantos puntos de soporte como parámetros tiene el modelo. Esta situación puede no ser tan favorable cuando el modelo a trabajar no se tiene especificado con total certeza dado que no sería posible realizar pruebas de falta de ajuste para el modelo. Por ende, la idea del trabajo es proponer una metodología que permita aumentar el número de puntos de soporte del diseño con el fin que, con el diseño resultante, se pueda aplicar la prueba de bondad de ajuste. Se dará una expresión para la varianza de la respuesta predicha, a partir de la cual se determinarán los puntos a adicionar al diseño de tal forma que se maximice la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo. Los diseños obtenidos mediante la metodología son pseudo-óptimo con m -puntos ($m > p$) de soporte, donde p es el número de parámetros del modelo. Finalmente al ejemplificar esta metodología, se obtuvo que los diseños resultantes en todos los escenarios que fueron probados arrojaron potencias altas y eficiencias superiores a otros diseños con los cuales fueron comparados.

Palabras claves: Diseños D-óptimo, Bondad de ajuste, D-Eficiencia

Abstract

The optimal design's finality is to determine adequate experimental conditions in order to guarantee statistic inferences as precise as possible in terms of minimum variance. This theory supposes that the relation between explanatory variables and the variable response is known. A criterion that is most used for optimal designs obtaining is the D-optimality, which provides the experimental points where the associated to the parameter vector in the proposed model reliable ellipsoid volume is minimized. As a difference between the classical D-optimal design, in the D-optimal design averaged by an a priori distribution, you do not necessarily get a design with support points as parameters in the model. It depends on how dispersed the a pri-

ori distribution you have is. In this paper, it is considered the D-optimal design averaged by a particular a priori with support points as parameters in the model. This situation may not be as favorable as the cases when the model that is worked on is not specified in a total certainty due to the impossibility to prove the lack of adjustment in the model. Therefore, this paper's idea is to propose a methodology that allows increasing the number of support points on this design criterion with the purpose that, with the resultant design, the proving of goodness adjust can be applied. An expression to the variance of the fore said answer will be given, from which the points that will be added to the design in order to maximize the power of the proof of lack of adjustment in the model, will be determined. Finally, a pseudo-optimal with supporting m -points($m > p$) will be obtained, with p being the number of parameters of the model and finally the methodology will be exemplified with the exponential decay model.

Keywords: D-optimal desing,Lack-of-fit test,D-efficiency

Contenido

. Resumen	vi
. Abstract	vi
1. Introducción	1
2. Marco teórico	5
2.1. Diseños óptimos	5
2.1.1. Matriz de información	6
2.1.2. Criterios de optimalidad	6
2.1.3. Teorema de equivalencia	7
2.1.4. Teorema de equivalencia para un diseño D-óptimo	8
2.1.5. Eficiencia de un diseño	8
2.1.6. Diseños óptimos locales	9
2.1.7. Criterio D-optimalidad Bayesiano	9
2.2. Prueba de falta de ajuste	10
3. El problema de la falta de ajuste en el diseño D-óptimo	13
3.1. Una estrategia de diseño robusta	13
3.1.1. Algoritmo	13
3.2. Generalización	15
3.2.1. Expresión equivalente para la función de sensibilidad del diseño D-óptimo y una cota para δ	15
3.2.2. Escogencia del δ	17
4. Capítulo de Resultados	21
4.1. Ácido fenólico	21
4.1.1. Modelo y estimación del modelo	22
4.1.2. Diseño D-óptimo para el modelo de decrecimiento exponencial utilizando una distribución a priori uniforme discreta	24
4.1.3. Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta	26
4.1.4. Distribución empírica del estadístico $-2\text{Log}(\Lambda)$ para muestras pequeñas y calculo de potencia de los diseños pseudo-óptimos	27

4.1.5.	Diseño D-óptimo para el modelo de decrecimiento exponencial utilizando una distribución apriori Lognormal	32
4.1.6.	Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta con distribución apriori Lognormal	33
4.1.7.	Distribución empírica del estadístico $-2\text{Log}(\Lambda)$ para muestras pequeñas y calculo de potencia de los diseños pseudo-óptimos .	34
4.1.8.	Comparación de los diseños obtenidos utilizando la metodología con otros diseños	35
4.2.	Aplicación Teofilina	36
4.2.1.	Modelo y ajuste del modelo	37
4.2.2.	Diseño D-óptimo utilizando una distribución apriori Lognormal	38
4.2.3.	Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta . .	40
4.2.4.	Distribución empírica del estadístico $-2\text{Log}(\Lambda)$ para muestras pequeñas y calculo de potencia de los diseños pseudo-óptimos .	43
4.2.5.	Comparación de los diseños obtenidos utilizando la metodología con otros diseños	45
5.	Conclusiones y Trabajo Futuro	49
5.1.	Conclusiones	49
5.2.	Trabajos futuros	50
A.	Anexo: Cota para δ	51
A.1.	Cota para δ	51
B.	Anexo: Rutinas implementadas en R para la obtención de los diseños	53
.	Bibliografía	61

Lista de Figuras

4.1.	Dispersión de los datos de longitud de la raíz en términos de la concentración de ácido ferúlico..	23
4.2.	Curva ajustada para modelo de decrecimiento exponencial.	24
4.3.	Gráfico de la función de sensibilidad $d(t, \xi_D, \theta_0)$ modelo de decrecimiento exponencial.	26
4.4.	Potencia de la prueba de falta de ajuste con $N = 20$	31
4.5.	Puntos de soportes del diseño pseudo-óptimo	32
4.6.	Función de sencibilidad para una apriori lognormal y un modelo de decrecimiento exponencial	33
4.7.	Potencia de la prueba de falta de ajuste con $N = 18$ para diseños con 3 puntos de soporte adicional.	35
4.8.	Gráfico de Concentración de Teofilina Vs Tiempo	37
4.9.	Modelo ajustado	38
4.10.	Gráfico varianza de la respuesta predicha $d(t, \xi_D, \theta_0)$	40
4.11.	Gráfico de potencias para diseños con uno punto de soporte	44
4.12.	Gráfico de potencias para diseños con cinco puntos de soporte	44

Lista de Tablas

2.1. Versiones del criterio de optimalidad Bayesianos junto con su respectiva derivada direccional asociada.	10
4.1. Datos sobre el efecto del ácido ferúlico en el crecimiento de la raíz de <i>perennial ryegrass</i>	23
4.2. Parámetros estimados por mínimos cuadrados no lineales para el modelo de decrecimiento exponencial	24
4.3. Observaciones de la distribución uniforme	25
4.4. Diseños con tres puntos de soporte	28
4.5. Medias e intervalos de confianzas	28
4.6. Normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{empi}	29
4.7. Resumen de la distribución de las potencias con $\alpha = 10\%$	30
4.8. Resumen de la distribución de las potencias con $\alpha = 5\%$	30
4.9. Resumen de la distribución de las potencias con $\alpha = 1\%$	31
4.10. Diseños con 3 puntos de soportes adicionales	34
4.11. Medias e intervalos de confianza	34
4.12. Normas de las diferencias de los cuantiles	35
4.13. Otros diseños para comparar	36
4.14. Datos de Teofilina	37
4.15. Parámetros estimados del modelo	38
4.16. Intervalo para δ según el número de puntos a adicionar	41
4.17. Diseños seudo-óptimos	42
4.18. Normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{sim} para diseños con uno punto de soporte adicional	43
4.19. Normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{sim} para diseños con cinco puntos adicionales	43
4.20. Diseños seleccionados con la metodología de uno y cinco puntos de soporte adicionales	45
4.21. Comparación de diseños	46
4.22. Potencias y eficiencias de los Diseños Geométricos	47

1. Introducción

En trabajos de investigación, el investigador usualmente tiene el interés de modelar el comportamiento de una variable de interés Y a través de un conjunto de k -variables explicativas $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_k)$, por medio de un modelo estadístico que describa esta posible relación. Este modelo puede tener la forma:

$$Y(\mathbf{x}) = \eta(\mathbf{x}; \theta) + \epsilon, \quad (1.1)$$

donde $\eta(\mathbf{x}; \theta)$ es una función del vector de parámetros desconocido $\theta \in \mathbb{R}^p$ y recibe el nombre de superficie de respuesta, x toma valores en un espacio de diseño χ y ϵ , llamado error aleatorio, contiene tanto la parte de los errores debido a la realización del experimento como los errores debido a la especificación del modelo, se asume que tiene media cero y varianza constante σ^2 .

Para efectos del trabajo, se analizará un modelo no lineal, puesto que en los modelos lineales la matriz de información no depende de θ entonces no tendría sentido hablar de una distribución apriori para ellos, mientras que en los modelos no lineales la matriz de información si depende de θ y por ende se puede hablar de una distribución apriori para éstos (Atkinson & Donev, 2007).

Para obtener estimadores de los parámetros de dicho modelo los más precisos posibles, se deben tener puntos a muestrear que minimicen el error al momento de estimar dichos parámetros, más aún, cuando se dispone de información previa. Por ejemplo, en el área de la farmacocinética se requiere estudiar el proceso de acción de un fármaco en un organismo ya sea humano, animal o vegetal y para ello se necesitan conocer las frecuencias de administración, las dosis y los tiempos en los cuales se van a obtener las muestras, de tal forma que se puedan estimar de manera óptima algunos parámetros de importancia en el estudio, por ejemplo la biodisponibilidad (Ver Malgor y Valcesia, 2008).

Una manera de obtener dichos puntos es usando diseños óptimos. En este trabajo se utilizará el diseño D-óptimo promediado por una apriori para obtener dichos puntos (Atkinson & Donev, 2007).

La teoría de los diseños óptimos en el contexto de la estadística Bayesiana presenta algunos resultados o criterios de optimalidad que son útiles para determinar las condiciones experimentales o niveles de las covariables en los cuales se debe experimentar para así obtener estimaciones óptimas de los parámetros del modelo bajo estudio. Por ejemplo Argumedo y López-Ríos. (2011), proponen realizar una generalización de la metodología propuesta por O'Brien (1995) para aumentar el número

de puntos de soporte en un diseño D-óptimo. Cardona. J., et al (2012), realizaron una caracterización de los diseños óptimos obtenidos a través de dos funciones de utilidad asociados a un criterio de optimalidad Bayesiano (D-optimalidad Bayesiano) para estimar en forma óptima los parámetros de dos modelos no lineales. Chaloner y Larntz (1989) dan una aplicación de los diseños óptimos Bayesianos a los experimentos de regresión logística, derivan una teoría general aplicada a los criterios de diseño cóncavos para modelos no lineales y llegan a resultados teóricos que les permite comprobar que los diseños obtenidos son en realidad óptimos con más de p puntos de soporte. O'Brien (1992) demuestra como el criterio de diseño cuadrático de Hamilton y Watts (1985) puede ser usado para obtener diseños óptimos con $p + 1$ puntos de soporte para valores iniciales del vector de parámetros estimado, permitiendo así comprobar la falta de ajuste del modelo asumido. O'Brien (1994), propone una estrategia de diseño robusto con puntos de soporte extras para modelos no lineales basado en un modelo anidado, obtiene un algoritmo que produce diseños eficientes con puntos extras por la anidación de la función del modelo dado en un modelo más grande.

En este trabajo se propone una estrategia para aumentar el número de puntos de soporte en un diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori. Se da una expresión para la varianza de la respuesta predicha en términos de una constante de ponderación δ , de la eficiencia del diseño inicial ef y del número de parámetros del modelo p , a partir de la cual se determinarán los puntos a adicionar al diseño D-óptimo promediado por una apriori. Se determina la mejor elección para δ , de tal forma que se pueda maximizar la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo en estudio. Finalmente se evaluará la bondad de la metodología en algunos modelos, vía simulación.

En este trabajo se generaliza la metodología propuesta por O'Brien (1995) para aumentar el número de puntos de soporte en un diseño D-óptimo cuando se cuenta con información previa del parámetro. Se da una expresión para la varianza de la respuesta predicha en terminos de una constante de ponderación δ , la eficiencia del nuevo diseño ξ_N y p , que es el número de parámetros del modelo.

En el capítulo 2, se presenta una descripción general de los conceptos relacionados con la teoría de los diseños óptimos para el caso de los modelos no lineales, haciendo énfasis en los diseños D-óptimos promediados por una distribución apriori, el teorema de equivalencia y en la prueba de bondad de ajuste del modelo.

En el capítulo 3, se presenta la metodología de adición de puntos de soporte en el diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori y la justificación de dicha metodología, junto con una expresión equivalente para la varianza de la respuesta predicha del modelo D-óptimo promediado por una distribución apriori.

En el capítulo 4 se presentan dos aplicaciones de la metodología, el primero consiste en medir el efecto del ácido fenólico sobre el crecimiento de unas raíces de un tipo de hierba utilizando para ellos un modelo de crecimiento exponencial donde se asumen

dos tipos de distribuciones, la primera es una distribución uniforme discreta alrededor del valor local con el fin, de incorporar información asociada al desconocimiento de $\Theta^T = [\theta_0, \theta_1]$ y la segunda es una distribución lognormal. En ambos casos se obtienen diseños utilizando la metodología y son comparados con otros diseños en los cuales no se aplica la metodología.

En el segundo ejemplo presentado se mide el efecto de la Teofilina en la sangre de un potro, para este ejemplo también se obtienen diseños utilizando la metodología y a su vez son comparados con otros diseños entre los cuales se encuentran los diseños geométricos.

En ambos ejemplos se muestra que los diseños obtenidos utilizando la metodología son mejores en cuanto a eficiencia contando con potencias altas.

Finalmente en el capítulo 5, se presentan las conclusiones y recomendaciones obtenidas al realizar este trabajo.

2. Marco teórico

La idea de los diseños óptimos es determinar las condiciones experimentales, asociadas a las combinaciones de tratamientos, que minimizan algún funcional de la matriz de dispersión (equivalentemente la matriz de información) y por ende, poder generar una mejor estimación, en términos de mínima varianza, de los parámetros del modelo bajo estudio (ver López - Ríos & Ramos - Quiroga, 2007). A continuación se ilustrarán algunos conceptos básicos de la teoría clásica de diseños óptimos para modelos no lineales, y se darán resultados importantes del enfoque bayesiano asociados a algunos criterios de optimalidad.

2.1. Diseños óptimos

En algunas áreas de investigación como la medicina, la agricultura, la industria, entre otros, interesa explicar una variable respuesta, Y , a través de k -variables explicativas $\chi = (x_1, \dots, x_k)$ mediante un modelo de la forma:

$$Y(\mathbf{x}_i) = \eta(\mathbf{x}_i; \theta) + \epsilon_i, \quad (2.1)$$

donde $\eta(\mathbf{x}; \theta)$ es una función no lineal en θ , \mathbf{x}_i es la i -ésima condición experimental (con $i = 1, 2, \dots, n$), $\mathbf{x}_i \in \chi$, donde χ se conoce como el rango de regresión, θ es un vector de p parámetros desconocidos y se asume además que los errores se distribuye $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$, (López - Ríos & Ramos - Quiroga, 2007).

Además las variables aleatorias $\epsilon_1, \dots, \epsilon_n$, son no correlacionadas con media cero y varianza constante σ^2 . Así, el problema de diseño involucra la elección de un diseño ξ con n puntos de soporte para optimizar, en algún sentido, el vector de parámetros desconocido θ (Whittle, P. 1973). Se define un diseño ξ como una medida de probabilidad con soporte finito sobre el espacio de diseño χ y se representa por:

$$\xi = \begin{bmatrix} x_1 & \cdots & x_n \\ w_1 & \cdots & w_n \end{bmatrix}, \quad (2.2)$$

donde los $\{x_1, \dots, x_n\}$ son conocidos como puntos de soporte del diseño o puntos a muestrear, elementos del espacio de diseño χ con pesos asociados $w_i = \xi(x_i)$ tal que $\sum_i w_i = 1$, e indica la proporción de corridas experimentales que se deben hacer en cada punto de soporte. De la expresión 2.2 se desprenden dos diseños: el diseño exacto y el diseño continuo definidos a continuación.

Diseño exacto

Sean x_1, \dots, x_k una sucesión de k puntos distintos, sea r_i el número de repeticiones del punto x_i , con lo anterior se define una medida de probabilidad discreta ξ_N , en el espacio de diseño χ , dado por

$$\xi = \begin{bmatrix} x_1 & \cdots & x_k \\ \frac{r_1}{N} & \cdots & \frac{r_k}{N} \end{bmatrix}, \quad (2.3)$$

donde $\sum_{i=1}^k r_i = N$ la primera fila denota los puntos del espacio de diseño, χ , donde se han de tomar las mediciones de la variable respuesta y la segunda indica la proporción de mediciones a ser tomadas en cada punto.

Diseño continuo

A diferencia de los diseños exactos, los pesos w_i pueden ser cualquier número entre cero y uno, no se exige que sean números racionales. Aunque en la práctica todos los diseños son exactos, desde el punto de vista de la obtención de éstos es recomendable usar los diseños aproximados por las ventajas que ofrece el usar el análisis convexo.

2.1.1. Matriz de información

Para cada diseño ξ se define la matriz de información:

$$M(\xi; \theta) = \int_X f(x; \theta) f^T(x; \theta) d\xi(x), \quad (2.4)$$

y como el diseño es una medida discreta con soporte finito, entonces (2.4) es equivalente a:

$$M(\xi; \theta) = \sum_{i=1}^k f(x_i; \theta) f^T(x_i; \theta) w_i, \quad (2.5)$$

donde $f(x; \theta) = \frac{\partial \eta(x; \theta)}{\partial \theta}$. En este caso la matriz de información depende del vector de parámetros, θ .

2.1.2. Criterios de optimalidad

La teoría de diseños óptimos (Kiefer, 1959) está relacionada con la selección de un diseño ξ que maximiza algún funcional de la matriz de información. De esta manera los criterios de optimalidad (López - Ríos & Ramos - Quiroga, 2007) son definidos como juicios que maximizan o minimizan algún funcional real (con un significado estadístico) de la matriz de información sobre la clase de todos los diseños aproximados definidos en χ .

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

$$\begin{aligned}\psi(\xi) &:= \psi(M(\xi)) \\ &= |M^{-1}(\xi)|.\end{aligned}\tag{2.6}$$

Busca aquel diseño que minimiza la varianza generalizada asintótica asociada a los estimadores de máxima verosimilitud del vector de parámetros dada por:

$$|M^{-1}(\xi)|$$

donde $|A|$ denota la función determinante de la matriz A . Según lo expuesto en Atkinson. et al (2007), es más conveniente el uso de una función convexa dada por el logaritmo natural, puesto que se facilitan los cálculos y además la función logaritmo natural del determinante es convexa, así un diseño ξ_D se dice que es D-óptimo si minimiza $-\log(|M(\xi)|)$ o equivalentemente maximiza $\log(|M(\xi)|)$.

- El criterio G-optimalidad: Propuesto por Kiefer (1959), este criterio consiste en encontrar el 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 $x \in \chi$. Es decir:

$$\underset{\xi}{\text{mín}} \underset{x \in \chi}{\text{máx}} d(x; \xi, \theta) = \underset{x \in \chi}{\text{máx}} d(x; \xi^*, \theta)\tag{2.7}$$

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

- Existen otros criterios de optimalidad que no se exploran en este trabajo, para ello se puede consultar los trabajos de López-Ríos y Ramos Quiroga (2007), Atkinson et al. (2007).

2.1.3. Teorema de equivalencia

En la teoría para diseños continuos se considera la maximización o minimización de algún funcional de la matriz de información $\Psi(M(\xi))$ bajo los supuestos de compacticidad de la región de diseño χ , convexidad y diferenciabilidad de Ψ (Atkinson & Donev, 2007). El teorema general de equivalencia (Atkinson & Donev, 2007), puede ser visto como una generalización del resultado de cálculo para hallar mínimos de funciones al hacer la derivada igual a cero para encontrar el máximo de una función suave sobre una región de diseño. Sin embargo, la función a ser maximizada depende de la medida ξ a través de la matriz de información $M(\xi; \theta)$. Sea ξ_x el diseño que tiene todo su peso concentrado en un sólo punto de soporte x y se define ξ' como:

$$\xi' = (1 - \delta)\xi + \delta\xi_x,\tag{2.8}$$

Por consiguiente, la derivada de Ψ en dirección de ξ_x es:

$$\phi(x; \xi) = \lim_{\alpha \rightarrow 0^+} \frac{1}{\alpha} \{ \Psi [(1 - \alpha) M(\xi) + \alpha M(\xi_x)] - \Psi [M(\xi)] \}. \quad (2.9)$$

El teorema general de equivalencia entonces establece la equivalencia entre las siguientes condiciones para un diseño óptimo ξ^* :

1. El diseño ξ^* maximiza $\Psi(M(\xi))$,
2. El diseño ξ^* minimiza el máximo sobre χ de $\phi(x; \xi)$,
3. En los puntos de soporte de ξ^* , $\phi(x; \xi^*) = 0$.

En el caso de un modelo no lineal la matriz de información depende del vector de parámetros, ver ecuación (2.4). Para la construcción de diseños óptimos, en el caso considerado de modelos no lineales, existen varios enfoques que intentan dar solución a esta dificultad, entre ellos está construir diseños óptimos locales y la construcción de diseños óptimos Bayesianos.

2.1.4. Teorema de equivalencia para un diseño D-óptimo

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 :

$$\max_{x \in \chi} d(x; \xi^*) = p.$$

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 caso de D-optimalidad, el peso de cada punto de soporte es inversamente proporcional a p , $\omega_i = \frac{1}{p}$.

2.1.5. Eficiencia de un diseño

Una forma de medir la eficiencia de un diseño, ξ , con respecto al diseño Ψ -óptimo, ξ^* encontrado al maximizar el criterio, es a partir del cociente del criterio de optimalidad evaluado tanto en ξ , como ξ^* , es decir,

$$ef_{\Psi}(\xi) = \frac{\Psi(\xi)}{\Psi(\xi^*)}, \quad (2.10)$$

de donde $0 < ef_{\Psi}(\xi) \leq 1$. Un diseño ξ es comparable con un diseño Ψ -óptimo en la medida que su eficiencia sea cercana a uno (López-Ríos, 2008).

$$ef_D(\xi) = \left[\frac{|M(\xi; \theta)|}{|M(\xi^*; \theta)|} \right]^{1/p}. \quad (2.11)$$

Al tomar la p -ésima raíz cuadrada se obtiene una medida de eficiencia que tiene las dimensiones de una razón de varianzas. La $ef_D(\xi)$ permite determinar la capacidad del diseño ξ para estimar de manera eficiente los parámetros del modelo en comparación con el diseño D-óptimo, ξ_D^* .

La D-eficiencia se puede interpretar como el número de réplicas requeridas del diseño para que sea tan eficiente como el diseño D-óptimo (Atkinson, et al, 2007).

2.1.6. Diseños óptimos locales

Chernoff, H. 1953 introdujo por primera vez en la literatura los diseños óptimos locales, estos diseños son útiles cuando la función del modelo $\eta(x; \theta)$ es una función no lineal en los parámetros. En esta metodología se cuenta con un valor apriori para θ digamos $\theta_0 = (\theta_1^0, \theta_2^0, \dots, \theta_p^0)$ el cual es un valor muy cercano al verdadero valor θ . Luego de tener este vector, se utiliza la aproximación lineal de Taylor de primer orden para la función η alrededor de θ_0 , y se construye el diseño óptimo para el modelo linealizado:

$$\eta(x; \theta) = \eta(x; \theta_0) + (\theta - \theta_0)' \Big|_{\theta=\theta_0}, \quad (2.12)$$

y de aquí se construye el modelo lineal:

$$Y^*(x) = \beta' f(x; \theta_0) + \epsilon^*, \quad (2.13)$$

donde

$$Y^*(x) = Y(x) - \eta(x; \theta_0), \quad \beta = (\theta - \theta_0), \quad f(x; \theta_0) = \frac{\partial \eta(x; \theta)}{\partial \theta} \Big|_{\theta=\theta_0}$$

Los diseños resultantes son llamados diseños óptimos locales.

2.1.7. Criterio D-optimalidad Bayesiano

Los diseños D-óptimos locales maximizan $\log|M(\xi; \theta_0)|$, donde θ_0 representa un valor apriori de θ . Si además es posible tener una distribución apriori $\pi(\theta)$ para el vector de parámetros θ , el diseño D-óptimo promediado por la apriori $\pi(\theta)$ puede ser obtenido al maximizar:

$$\psi_\pi(\xi) = \int_{\Theta} \log|M(\xi; \theta)|\pi(\theta)d\theta, \quad (2.14)$$

donde Θ es el soporte de la distribución apriori $\pi(\theta)$. A partir de este momento sólo se dirá que es un diseño D_π -óptimo. La función de sensibilidad para criterio D_π -óptimo es:

$$d(x; \xi) = \int_{\Theta} d(x; \xi, \theta)\pi(\theta)d\theta, \quad (2.15)$$

donde $d(x; \xi, \theta) = f^T(x; \theta)M^{-1}(\xi; \theta)f(x; \theta)$.

El teorema general de equivalencia (Atkinson & Donev, 2007) para un diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori es una extensión del teorema visto en la sección 2.1.4, donde la matriz de información depende de un vector de parámetros θ . La matriz de información se escribe:

$$\begin{aligned} M(\xi; \theta) &= \int_{\mathcal{X}} f(x; \theta) f^T(x; \theta) \xi(dx), \\ &= \int_{\mathcal{X}} M(\xi_x; \theta) \xi(dx), \end{aligned} \quad (2.16)$$

donde $M(\xi_x; \theta)$ es la matriz de información elemental que corresponde a un diseño que tiene todo su peso concentrado en el punto x .

El diseño ξ^* es Ψ_π -óptimo, si y solo si, $p - \int_{\Theta} \text{tr}[M^{-1}(\xi^*; \theta)M(\xi_x, \theta)]\pi(\theta) \leq 0$ y la igualdad se cumple en los puntos de soporte del diseño.

En la Tabla 2.1 (Atkinson et al. 2007) se muestra la derivada direccional asociada a diferentes versiones del criterio de optimalidad Bayesiano.

Tabla 2.1.: Versiones del criterio de optimalidad Bayesianos junto con su respectiva derivada direccional asociada.

Criterio	$\Psi\{M(\xi; \theta)\}$	Derivada direccional $\phi(x; \xi)$
I	$E_\theta \log[M^{-1}]$	$p - E_\theta \{ \text{tr} M^{-1} M(\xi_x; \theta) \}$
II	$\log[E_\theta(M^{-1})]$	$p - E_\theta \{ M^{-1} \text{tr} M^{-1} M(\xi_x; \theta) / E_\theta M^{-1} \}$
III	$\log[E_\theta(M^{-1})]$	$p - E_\theta \{ \text{tr} M^{-1} E_\theta(M^{-1}) M^{-1} M(\xi_x; \theta) \}$
IV	$\log[E_\theta(M)]^{-1}$	$p - E_\theta \{ M \text{tr} M^{-1} M(\bar{\xi}; \theta) / E_\theta M \}$
V	$\log[E_\theta(M)]^{-1}$	$p - \text{tr} (E_\theta(M))^{-1} M(\xi_x; \theta)$

donde $M^{-1} = M^{-1}(\xi; \theta)$. En este trabajo se utiliza la versión I.

2.2. Prueba de falta de ajuste

Asumiendo que en cada punto de soporte x_i se tienen réplicas se puede comparar el modelo no lineal elegido con un modelo más general o modelo saturado. Sea H_0 el modelo bajo consideración, dado por:

$$\begin{cases} y_{ij} = g(x_i; \theta) + \epsilon_{ij} \\ V(\epsilon_{ij}) = \sigma^2 \text{ y } E(\epsilon_{ij}) = 0 \end{cases} \quad (2.17)$$

donde $i = 1, 2, \dots, k$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, n_i el número de replicas del punto x_i , $\hat{\theta}_0$ y $\hat{\sigma}_{H_0}^2$ los estimadores de θ y σ^2 , bajo este modelo, en este caso se deben estimar

$p + 1$ parámetros. Se considera un modelo más general, representado por la hipótesis alternativa H_1 y dado por:

$$\begin{cases} y_{ij} = \mu_i + \epsilon_{ij} \\ V(\epsilon_{ij}) = \sigma^2 \text{ y } E(\epsilon_{ij}) = 0 \end{cases} \quad (2.18)$$

En este caso los parámetros a estimar son $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_k$ y σ^2 , se deben estimar $k + 1$ parámetros. La presencia de réplicas en cada x_i permite estimar μ_i por la media muestral \bar{Y}_i , y así realizar la prueba de bondad de ajuste del modelo, comparando el modelo donde la respuesta se explica por el promedio en cada nivel de x_i con el modelo bajo estudio, usando la prueba de razón de verosimilitudes dada por:

$$\begin{aligned} S_L &= -2 \log \frac{L(\hat{\theta}_{H_0}, \hat{\sigma}_{H_0})}{L(\hat{\theta}_{H_1}, \hat{\sigma}_{H_1})} \\ &= n \log \left(S(\hat{\theta}_{H_0}) \right) - n \log \left(\sum_{i=1}^k n_i s_i^2 \right) \end{aligned} \quad (2.19)$$

Donde:

1. $S(\hat{\theta}_{H_0}) = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} \left(y_{ij} - g(x_i; \hat{\theta}_{H_0}) \right)^2$,
2. S_L tiene una distribución asintótica χ_{k-p}^2 . Si la prueba no es significativa a un nivel α , no hay razón para rechazar la función f propuesta (Huet et al., 2004).

3. El problema de la falta de ajuste en el diseño D-óptimo

En los diseños que tienen p puntos de soporte se asume que la función del modelo se tiene especificada con total certeza, caso de los diseños D-óptimos, esto puede ser falso en algunas situaciones prácticas, debido a que el investigador sólo asume el modelo por experiencia o por algún tipo de suposición teórica, en estos diseños no es posible probar la adecuación del modelo asumido (O'Brien, 1994) al tener tantos puntos de soporte como parámetros tiene el modelo. Debido a este inconveniente, O'Brien (1995) propuso una estrategia para adicionar puntos de experimentación al criterio D-optimalidad y así, poder aplicar la prueba de falta de ajuste. En este trabajo se adapta y generaliza dicha estrategia para el caso de los diseños D_π -óptimos.

3.1. Una estrategia de diseño robusta

La estrategia para obtener diseños robustos, en este trabajo diseños con puntos de soporte extra, ha sido trabajada por distintos autores como O'Brien (1995), Chaloner and Larntz (1989), O'Brien (1992) entre otros, donde también hicieron una discusión sobre los diseños D-óptimo Bayesianos.

O'Brien (1995) recomienda la siguiente estrategia para obtener diseños con puntos de soporte extras:

3.1.1. Algoritmo

1. Encontrar el diseño D-óptimo local, ξ_D . Este diseño tendrá p puntos de soporte (ver Gaffke, 1987).
2. Construir el diseño:

$$\xi_N = \frac{p}{p+1}\xi_D + \frac{1}{p+1}\xi_x, \quad (3.1)$$

donde ξ_D es el diseño D-óptimo local encontrado en el paso anterior y ξ_x es un diseño con un sólo punto, es decir, tiene concentrado todo su peso en el punto x .

3. Fijar un valor mínimo para la eficiencia que se desea alcanzar con el nuevo diseño, denotado por de , valor entre 0 y 1, y encontrar los t valores de x tal que:

$$d(x; \xi_D, \theta^0) = p \left[\left(\frac{p+1}{p} de \right)^p - 1 \right]. \quad (3.2)$$

4. Por último, tomar como diseño pseudo-óptimo aquel diseño que tenga r_1 réplicas en los p puntos de soporte del diseño D-óptimo ξ_D , y r_2 réplicas en los t puntos de soporte obtenidos en el paso anterior.

La justificación que O'Brien (1995) da para utilizar el algoritmo anterior y así obtener diseños pseudo-óptimos con más de p puntos de soporte es la siguiente:

El diseño ξ_N , compuesto por el diseño D-óptimo ξ_D y el diseño ξ_x , el cual se escribe de forma explícita:

$$\xi_N = \left\{ \begin{array}{cccc} x_1 & \cdots & x_p & x \\ \frac{1}{p+1} & \cdots & \frac{1}{p+1} & \frac{1}{p+1} \end{array} \right\}, \quad (3.3)$$

asocia pesos $\frac{1}{p+1}$ a cada uno de los x_1, x_2, \dots, x_p (puntos de soporte del diseño ξ_D) y a x . Por otro lado, una forma de cuantificar que tan distante se encuentra el diseño ξ_N con relación al diseño ξ_D es a partir del cálculo de la D-eficiencia (Atkinson and Donev, 1992) descrita en (2.11), se puede expresar en términos de la función de varianza de la respuesta predicha y del número de parámetros del modelo, p , para un diseño D-óptimo local así:

$$de = \frac{p}{p+1} \left[1 + \frac{d(x; \xi, \theta^0)}{p} \right]^{\frac{1}{p}}. \quad (3.4)$$

Resolviendo la expresión en (3.4) para $d(x, \xi_D, \theta^0)$ en términos de de y p se obtiene la expresión vista en (3.2).

Dado que esta propuesta da igual peso a cada punto de soporte en el diseño ξ_N , una pregunta que surge de manera natural es ¿Cuál es la razón para pensar que los nuevos puntos de diseño tengan peso $1/(p+1)$?, es decir, ¿por qué no darle una ponderación δ a los nuevos puntos y $1-\delta$ a los puntos del diseño D_π -óptimo y dar estrategias para escoger el δ apropiado? En esta dirección Argumedo (2012) propuso una estrategia para encontrar el valor de δ en el caso de diseños D-óptimos locales, tomando aquellos diseños que maximicen la potencia de la prueba de falta de ajuste. Por otro lado, si se cuenta con información previa de los parámetros y con un diseño D_π -óptimo ¿cómo sería la expresión de la D_π -eficiencia en términos de p , δ y de ? y ¿cómo quedaría el diseño cuando se considera una constante de ponderación δ ?

3.2. Generalización

La idea de este trabajo es generalizar la propuesta de O'Brien (1995) y Argumedo-Galván (2012) considerando el siguiente diseño:

$$\xi_N = (1 - \delta)\xi_D + \delta\xi_x, \quad (3.5)$$

o de forma explícita

$$\xi_N = \left\{ \begin{array}{cccc} x_1 & \cdots & x_p & x \\ \frac{1-\delta}{p} & \cdots & \frac{1-\delta}{p} & \delta \end{array} \right\}. \quad (3.6)$$

Donde ξ_D es el diseño D_π -óptimo asumiendo que éste tiene p puntos de soporte, la constante δ determina el peso en el diseño ξ_x .

A continuación se presenta una expresión para la varianza de la respuesta predicha en términos de la D-eficiencia del diseño D_π -óptimo, el número de parámetros p y la constante de ponderación δ .

3.2.1. Expresión equivalente para la función de sensibilidad del diseño D-óptimo y una cota para δ .

Una expresión equivalente para la función de sensibilidad del diseño D_π -óptimo usando el nuevo diseño $\xi_N = (1 - \delta)\xi_D + \delta\xi_x$ y asumiendo la D-eficiencia del diseño ξ_N fija se puede escribir como:

$$d(x; \xi_D) = \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \frac{1 - \delta}{\delta} \pi(\theta) d\theta. \quad (3.7)$$

Donde ξ_x es un diseño que tiene concentrado su peso en el punto x , $k = \varepsilon_{f_{\xi_D}}^p(\xi_N) - 1$, $\varepsilon_{f_{\xi_D}}(\xi_N)$ la D-eficiencia del diseño ξ_N y p el número de parámetros del modelo.

Para mostrar este resultado la matriz de momentos del diseño ξ_N por su propiedad aditiva se puede escribir como:

$$\begin{aligned} M(\xi_N; \theta) &= (1 - \delta) M(\xi_D; \theta) + \delta M(\xi_x; \theta) \\ &= (1 - \delta) M(\xi_D; \theta) + \delta f(x; \theta) f^T(x; \theta) \end{aligned} \quad (3.8)$$

Haciendo uso del siguiente resultado del álgebra matricial:

Resultado. Si A es una matriz invertible de orden m y B es una matriz de orden $m \times 1$, entonces:

$$|A + BB^T| = |A| |I + B^T A^{-1} B|. \quad (3.9)$$

y teniendo en cuenta que $M(\xi_D)$ y $M(\xi_x)$ son matrices de orden p se tiene:

$$\begin{aligned} \int \log |M(\xi_N; \theta)| \pi(\theta) d\theta &= \int \log \{ | (1 - \delta) M(\xi_D; \theta) | \cdot \\ &\quad | 1 + \delta f^T(x, \theta) [(1 - \delta) M(\xi_D; \theta)]^{-1} f(x, \theta) | \} \pi(\theta) d\theta \\ &= \int \log \{ | (1 - \delta) M(\xi_D; \theta) | \cdot \\ &\quad | 1 + \frac{\delta}{1 - \delta} f^T(x, \theta) [M(\xi_D; \theta)]^{-1} f(x, \theta) | \} \pi(\theta) d\theta. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Por definición se tiene que:

$$\varepsilon_{f_{\xi_D}}(\xi_N) = \left[\frac{\psi_{\pi}(\xi_N)}{\psi_{\pi}(\xi_D)} \right]^{\frac{1}{p}}, \quad (3.11)$$

luego reemplazando (3.10) en (3.11) se tiene:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{f_{\xi_D}}(\xi_N) &= \left[\frac{\int \log [(1 - \delta)^p |M(\xi_D; \theta)|] \pi(\theta) d\theta + \int \log \left(|1 + \frac{\delta}{1 - \delta} d(x; \xi_D, \theta)| \right) \pi(\theta) d\theta}{\int \log (|M(\xi_D; \theta)|) \pi(\theta) d\theta} \right]^{\frac{1}{p}} \\ &= \left[\frac{\int \log (|M(\xi_D; \theta)|) \pi(\theta) d\theta + \int \log [(1 - \delta)^p] \pi(\theta) d\theta + \int \log \left(|1 + \frac{\delta}{1 - \delta} d(x; \xi_D, \theta)| \right) \pi(\theta) d\theta}{\int \log (|M(\xi_D; \theta)|) \pi(\theta) d\theta} \right]^{\frac{1}{p}} \\ &= \left[\frac{\int \log ((1 - \delta)^p) \pi(\theta) d\theta + \int \log \left(|1 + \frac{\delta}{1 - \delta} d(x; \xi_D, \theta)| \right) \pi(\theta) d\theta}{\int \log (|M(\xi_D; \theta)|) \pi(\theta) d\theta} + 1 \right]^{\frac{1}{p}} \end{aligned} \quad (3.12)$$

Tomando $k = \varepsilon_{f_{\xi_D}}^p(\xi_N) - 1$ de la ecuación (3.12) se tiene:

$$k \int \log (|M(\xi_D; \theta)|) \pi(\theta) d\theta - p \log (1 - \delta) = \int \log \left(|1 + \frac{\delta}{1 - \delta} d(x, \xi_D, \theta)| \right) \pi(\theta) d\theta. \quad (3.13)$$

Derivando parcialmente $\frac{\partial}{\partial \theta}$ en ambos lados de la igualdad 3.13 se tiene:

$$\log (|M(\xi_D; \theta)|^{k\pi(\theta)}) = \log (|1 + \frac{\delta}{1 - \delta} d(x, \xi_D, \theta)|^{\pi(\theta)}). \quad (3.14)$$

de donde:

$$|M(\xi_D; \theta)|^k = 1 + \frac{\delta}{1 - \delta} d(x, \xi_D, \theta). \quad (3.15)$$

Despejando $d(x; \xi_D, \theta)$ de la ecuación 3.15 se obtiene:

$$d(x, \xi_D, \theta) = (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \frac{1 - \delta}{\delta}, \quad \text{para todo } \theta \in \Theta \quad (3.16)$$

Integrando la ecuación 3.16 con respecto a $\pi(\theta)$ se obtiene:

$$\begin{aligned} d(x, \xi_D) &= \int d(x, \xi_D, \theta) \pi(\theta) d\theta \\ &= \int (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \frac{1 - \delta}{\delta} \pi(\theta) d\theta. \end{aligned} \quad (3.17)$$

Con los x 's que satisfagan la ecuación (3.17) y los puntos de soporte del diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori, es formado el nuevo diseño ξ_N el cual tendrá los p puntos del diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori y los s nuevos puntos que se agregarán, es decir, tendrá $p + s$ puntos de soporte.

Dado que en este trabajo se asume que la función de sensibilidad del diseño ξ_D es menor o igual que el número de parámetros p en el modelo propuesto, la constante de ponderación δ debe escogerse de tal forma que:

$$\min_{x \in \mathcal{X}} d(x, \xi) < \int_{\Theta} (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \frac{1 - \delta}{\delta} \pi(\theta) d(\theta) \leq p \quad (3.18)$$

Resolviendo la anterior desigualdad (3.18) para δ se obtiene un intervalos para éste el cual es (ver Anexo A):

$$\frac{\int_{\Theta} (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d(\theta)}{p + \int_{\Theta} (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta) d(\theta)} < \delta < \frac{\int_{\Theta} (|M(\xi_D; \theta)|^k - 1) \pi(\theta)}{\min_{x \in \mathcal{X}} d(x, \xi) + \int_{\Theta} (|M(\xi_D; \theta_i)|^k - 1) \pi(\theta) d(\theta)} \quad (3.19)$$

Una forma de determinar el peso δ en el intervalo anterior, es escoger aquel que cumpla con cierto criterio que se determinará más adelante.

3.2.2. Escogencia del δ

A partir del diseño D_{π} -óptimo, el número de corridas experimentales (N), la eficiencia del diseño ξ_N y una rejilla fija para δ , se encuentra el diseño $\xi_{iN} = (1 - \delta_i) \xi_D + \delta_i \xi_x$ para un δ_i fijo en la rejilla. El diseño ξ_N , es transformado a un diseño exacto de tamaño N mediante la metodología de Fedorov (ver sección 4.1.3).

Dado los diseños exactos asociados a cada δ en la rejilla, se define una estrategia para determinar el peso δ (lo cual implica escoger uno o varios diseños) de tal forma que el diseño resultante maximice la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo propuesto. El algoritmo para calcular la potencia de la prueba de falta de ajuste se desarrolla en dos pasos. El primer paso se encuentra una distribución empírica para el estadístico $-2 \log(\Lambda)$ para muestras pequeñas, donde Λ es la razón de verosimilitud entre el modelo que se asume es correcto (modelo bajo H_0) y un modelo distinto al considerado (modelo bajo H_1). En el segundo paso se calcula la potencia de la prueba. Es decir,

I. Distribución del estadístico $-2\log(\Lambda)$ en muestras pequeñas:

1. Fijar un número de simulaciones N_{sim} .
2. Para el diseño exacto se calculan las medias; éstas se calculan evaluando los puntos de soporte del diseño exacto y usando como estimación de θ su valor local, es decir,

$$\mu_i = \eta(x_i, \theta_0), \quad (3.20)$$

donde x_i son los puntos de soporte del diseño.

3. Para el diseño exacto, se simulan observaciones de la variable respuesta según el modelo a trabajar (Modelo bajo H_0 cierta en la prueba de falta de ajuste), para el que se asume que el término del error es normal con media cero, varianza constante e independientes y tomando como varianza para el error la obtenida en un estudio previo.
4. Para las observaciones de la variable respuesta generada en el paso 3 y los puntos de soporte del diseño exacto, se hace el ajuste del modelo propuesto mediante mínimos cuadrados no lineales (ajuste bajo H_0 cierta).
5. Para el ajuste en el paso 4, se calcula el estadístico:

$$\chi_o = -2\log(\Lambda), \quad (3.21)$$

donde Λ es la razón de verosimilitudes entre el modelo bajo H_0 (modelo propuesto) y el modelo bajo H_1 (modelo general) en la prueba de falta de ajuste.

6. Para el número de simulaciones fijo N_{sim} se calcula un vector de cuantiles al 1, 5 y 10% de la distribución empírica $-2\log(\Lambda)$ (Q_{empA}), luego se incrementa ese número de simulaciones, por ejemplo el doble y se calcula otro vector de cuantiles al 1,5 y 10% (Q_{empB}) y fijando un error se calcula la norma euclidiana:

$$\|Q_{empA} - Q_{empB}\| < \epsilon, \quad (3.22)$$

Si la diferencia en la ecuación (3.22) es pequeña, el número de simulaciones N_{sim} para la distribución empírica de $-2\log(\Lambda)$ es aquella con la que se obtuvo Q_{empA} , de lo contrario se incrementa y así sucesivamente hasta que se cumpla la ecuación (3.22).

7. Se repiten los pasos 5 y 6 un número N_{sim} de veces y se encuentra la distribución empírica del estadístico $-2\log(\Lambda)$ para muestras pequeñas.

II. Cálculo de la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo:

1. Se perturban las medias obtenidas en el paso 2 de la estimación de la distribución empírica con un γ fijo; siendo γ el factor de perturbación de las medias; adicionalmente, se toma como varianza para el error, el cuadrado medio del error (MSE) obtenido en un estudio previo. Para el diseño exacto, se simulan observaciones de la variable respuesta según el modelo a trabajar, donde se asume que el término del error es normal con media cero, varianza constante y además independiente. (modelo bajo H_1 cierto), es decir,

$$Y_{ip} = \mu_{ip} + \epsilon_i, \quad (3.23)$$

donde $\mu_{ip} = \mu_i \pm \gamma_j$, con γ_j una perturbación fija. Las medias perturbadas para el diseño exacto, $\epsilon_i \sim N(0, MSE)$ y Y_{ip} las respuestas simuladas bajo H_1 para el diseño.

2. Para el diseño exacto, con cada perturbación de las medias, se hace el ajuste del modelo propuesto mediante mínimos cuadrados no lineales (ajuste bajo H_0 falsa), es decir, se tienen tantos ajustes como perturbaciones hayan considerado.
3. Para cada ajuste en el paso 2, se calcula el estadístico χ_0 dado en la ecuación (20).
4. Se repiten los pasos del 1 al 3 N_{sim} veces y a partir de esto se obtiene la potencia de la prueba de falta de ajuste para los niveles de significancia del 1, 5 y 10% para el diseño exacto mediante:

$$\begin{aligned} \text{Potencia de la prueba} &= P(\text{Rechazar } H_0 | H_0 \text{ Falsa}) \\ &= P(\chi_0 > Q_{Empi}) \\ &= \frac{\# \text{ de rechazos de la prueba}}{N_{sim}} \end{aligned}$$

Donde Q_{Empi} es el vector de cuantiles calculado de la distribución empírica al 1, 5 y 10%. Se tendrá por cada nivel de significancia tantas potencias como perturbaciones haya.

5. Se promedian las potencias obtenidas en el paso 2 por cada nivel de significancia y se toman éstas como valor representativo.
- Los procedimientos *I* y *II* deben ser repetidos para cada uno de los δ 's de la rejilla.

4. Capítulo de Resultados

En este capítulo se presentan dos ejemplos donde se evidencia la aplicación de la estrategia de adición de puntos de soporte al diseño D_π -óptimo, presentada en el capítulo 3. Inderjit et al. (2002) presentan un conjunto de datos provenientes de un estudio donde se investiga el efecto del ácido fenólico sobre el crecimiento de las raíces de cierto tipo de hierba y en Fresen (1986) se presentan los tiempos (en minutos) y concentraciones de Teofilina en la sangre de un potro al que inicialmente se le suministró una dosis de 15mg/Kg, ambos ejemplos serán abordados a continuación.

4.1. Ácido fenólico

El análisis de datos de crecimiento o decrecimiento es importante en muchos campos de estudio, como la Biología, Química, Agricultura, las Ciencias Sociales, entre otros. Uno de los primeros intentos de modelar matemáticamente el crecimiento demográfico humano lo hizo Thomas Malthus en 1798, economista inglés. La idea del modelo malthusiano es la hipótesis de que la tasa de crecimiento de la población de un país crece en forma proporcional a la población total, la cual se llamará $P(t)$, de ese país en cualquier momento t ; cuando $t = 0$, $P(0)$ indica la población inicial. En términos matemáticos, esta hipótesis se puede expresar mediante:

$$\frac{dP}{dt} = kP, \quad (4.1)$$

donde k es una constante de proporcionalidad, la cual en algunas ocasiones es llamada el parámetro de Malthus. Este parámetro determina si la población crece exponencialmente ($k > 0$), permanece constante ($k = 0$) o decrece ($k < 0$). Al resolver la ecuación diferencial (4.1) se obtiene:

$$P(t) = P(0)e^{kt}. \quad (4.2)$$

El modelo dado en la ecuación (4.2) es un modelo determinístico, en el cual se busca representar matemáticamente el crecimiento o decrecimiento de diferentes tipos de poblaciones en relación al tiempo, esto es, conociendo los valores de $P(0)$ y k se puede establecer el tamaño de la población en el tiempo t . Puesto que estos fenómenos se ven afectados por variaciones aleatorias, se especifica el siguiente modelo estadístico:

$$P(t) = P(0)e^{kt} + \epsilon, \quad (4.3)$$

Llamado el modelo de crecimiento o decrecimiento exponencial, donde ϵ es una variable aleatoria normal con media cero y varianza constante σ^2 .

Como una aplicación para evidenciar los resultados obtenidos en este trabajo, se utiliza el modelo que se presenta en 4.3 en un estudio que investiga la acción conjunta de mezclas de ácidos fenólicos en la inhibición del crecimiento de las raíces del tipo de hierba *perennial ryegrass* (*Lolium perenne* L.) y su significado en investigación alelopática. El término alelopática se refiere a los efectos perjudiciales o benéficos que son ya sea directa o indirectamente el resultado de la acción de compuestos químicos que, liberados por una planta, ejercen su acción en otra.

La toxicidad del ácido ferúlico, el cual es un antioxidante de origen vegetal, se puede encontrar naturalmente en las aceitunas y en las moras, cuando se aplica cierta concentración de *perennial ryegrass*. El modelo utilizado para estudiar el efecto del ácido ferúlico en el crecimiento de la raíz del tipo de hierba *perennial ryegrass* es un modelo de decrecimiento exponencial, en el cual la variable respuesta es la longitud de la raíz de las plantas medida en cm y la variable predictora es la concentración del ácido ferúlico medido en mM (milimoles) La idea es entonces, obtener diseños que maximicen la prueba de falta de ajuste para el modelo de decrecimiento exponencial. Para obtener estos diseños se tomaron dos tipos de distribuciones apriori, la primera es una distribución uniforme discreta alrededor del valor local de (θ_0, θ_1) y la segunda una distribución lognormal.

A continuación se muestra el procedimiento para encontrar dichos diseños.

4.1.1. Modelo y estimación del modelo

Los datos correspondiente la estudio de la toxicidad del ácido ferúlico están disponibles en el marco de datos *ryegrass* de la librería *drc* del software estadístico R, son tomados de Inderjit et al. (2002) y son presentados en la Tabla 4.1 En el gráfico de dispersión correspondiente a este conjunto de datos, se observa que a medida que se incrementa la dosis de ácido ferúlico en las plantas, la longitud de las mismas decrece de forma exponencial (ver Figura 4.1).

Tabla 4.1.: Datos sobre el efecto del ácido ferúlico en el crecimiento de la raíz de *perennial ryegrass*

i	Concentración	Longitud de la Raíz	i	Concentración	Longitud de la Raíz
1	0.94	8.36	10	7.50	1.19
2	0.94	6.91	11	7.50	0.86
3	0.94	7.75	12	7.50	1.06
4	1.88	6.87	13	15.00	0.69
5	1.88	6.45	14	15.00	0.52
6	1.88	5.92	15	15.00	0.82
7	3.75	1.92	16	30.00	0.25
8	3.75	2.89	17	30.00	0.22
9	3.75	4.23	18	30.00	0.44

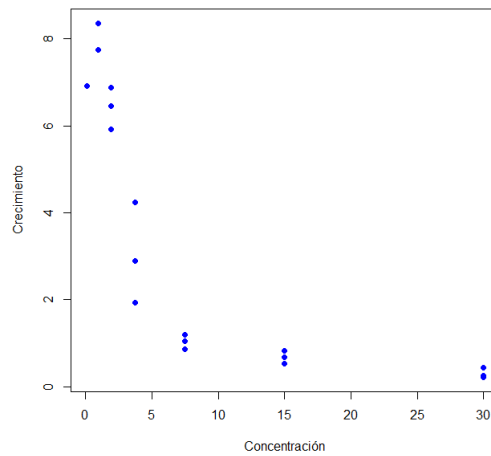


Figure 4.1.: Dispersión de los datos de longitud de la raíz en términos de la concentración de ácido ferúlico..

La parte determinística del modelo propuesto para explicar la relación entre estas dos variables es el siguiente:

$$\eta(x, \theta_0, \theta_1) = \theta_0 \exp\left(-\frac{x}{\theta_1}\right). \quad (4.4)$$

Donde x es la concentración de ácido en la planta y la respuesta del modelo es la longitud de la raíz. En el modelo anterior la función que relaciona la variable explicativa con la variable respuesta es no lineal en los parámetros por ende, es necesario utilizar técnicas estadísticas que permitan estimar θ_0 y θ_1 , entre las cuales se encuentran el método de mínimos cuadrados no lineales y el de máxima verosimilitud. En este

trabajo se utilizará el método de mínimos cuadrados no lineales implementado en la función *nls* del paquete R.

En la Tabla 4.2 se presentan las estimaciones de θ_0 y θ_1 , sus errores estándar, el valor t y el p valor para el modelo de decrecimiento exponencial dado en (4.4) y se puede observar que la curva ajustada para el modelo de decrecimiento exponencial, en términos generales, presenta un buen ajuste a los datos (ver Figura 4.2).

Tabla 4.2.: Parámetros estimados por mínimos cuadrados no lineales para el modelo de decrecimiento exponencial

	Estimación	Error Estándar	Valor t	Pr(> t)
θ_0	9.02	0.65	13.98	0.00
θ_1	3.5	0.58	7.03	0.00

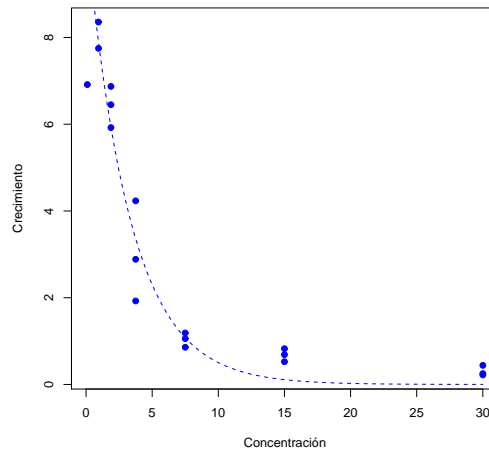


Figure 4.2.: Curva ajustada para modelo de decrecimiento exponencial.

4.1.2. Diseño D-óptimo para el modelo de decrecimiento exponencial utilizando una distribución a priori uniforme discreta

Como se mencionó en la introducción de este capítulo, la primera distribución a priori que se tomó para el vector $\Theta^T = [\theta_0, \theta_1]$ del modelo 4.4 es una distribución uniforme discreta alrededor del valor local, con el fin de incorporar información asociada al desconocimiento de $\Theta^T = [\theta_0, \theta_1]$. Los datos relacionados con la distribución a priori son mostrados a continuación

Tabla 4.3.: Observaciones de la distribución uniforme

θ_0	θ_1
9.44667	3.6234
10.49630	3.6234
8.64519	3.6234
9.44667	3.2940
10.49630	3.2940
8.64519	3.2940
9.44667	2.3058
10.49630	2.3058
8.64519	2.3058

Para construir el diseño D_π -óptimo con esta distribución a priori se debe minimizar la función

$$\psi(\xi) = \int_{\Theta} -\log|M(\xi; \theta)|\pi(\theta)d\theta. \quad (4.5)$$

Para obtener la matriz de información se requiere calcular las derivadas de la función η con respecto a cada parámetro, dichas derivadas son mostradas a continuación:

derivada de η con respecto a θ_0

$$\frac{\partial \eta(x; \theta_0, \theta_1)}{\partial \theta_0} = \exp\left(-\frac{x}{\theta_1}\right). \quad (4.6)$$

derivada de η con respecto a θ_1

$$\frac{\partial \eta(x; \theta_0, \theta_1)}{\partial \theta_1} = \frac{\theta_0 x \exp\left(-\frac{x}{\theta_1}\right)}{\theta_1^2}. \quad (4.7)$$

Así,

$$f(x; \theta_0, \theta_1) = \left[\frac{\partial \eta(x; \theta_0, \theta_1)}{\partial \theta_0}, \frac{\partial \eta(x; \theta_0, \theta_1)}{\partial \theta_1} \right]^T. \quad (4.8)$$

por tanto, a partir de la ecuación 4.22 la matriz de información se halla como se muestra en 2.4.

En el paquete estadístico R Development Core Team existen procedimientos que permiten minimizar funciones, el procedimiento que se usó en este trabajo para minimizar funciones fue *nlsmin* de la librería *nlsmin*. En el Anexo B se presenta un programa hecho en R Development Core Team para encontrar los diseños D_π -óptimos. A partir de las observaciones de la Tabla 4.1 y la distribución a priori uniforme discreta el diseño encontrado minimizando 4.5 el cual es D_π -óptimo puesto que el máximo de la función de sensibilidad ocurre en $p = 2$, siendo éste el número de parámetros del modelo y además éstos ocurren en los puntos de soporte del diseño 4.9 (ver Figura 4.3) es:

$$\xi_D = \left\{ \begin{array}{cc} 0.94 & 3.827 \\ 0.5 & 0.5 \end{array} \right\} \quad (4.9)$$

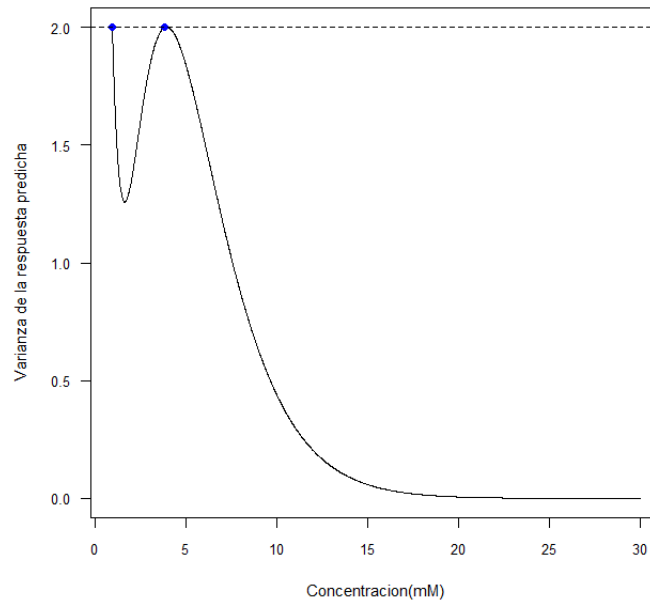


Figure 4.3.: Gráfico de la función de sensibilidad $d(t, \xi_D, \theta_0)$ modelo de decrecimiento exponencial.

4.1.3. Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta

Puesto que el diseño D-óptimo dado en (4.9) no permite validar la adecuación del modelo 4.4, se requiere construir un diseño pseudo-óptimo con más puntos de soporte, con el cual se pueda validar la adecuación del modelo de decrecimiento propuesto,

la metodología propuesta para determinar este diseño es obtenerlo de tal forma que se maximice la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo.

En el Capítulo 3 se presentaron los pasos para encontrar un diseño con más de dos puntos de soporte y para ésto, se tomaron $N = 18$ corridas experimentales, puesto que son el número de observaciones que tenemos, se fija una eficiencia para el nuevo diseño, ξ_N , de $ef_{D_\pi} = 0.95$ y usando la ecuación (3.19) se encontró un intervalo para δ con el cual, se obtendrán todos los posibles diseños ξ_N con tres puntos de soporte, es decir, un punto de soporte adicional; dicho intervalo es:

$$\delta \in (0.285, 1), \quad (4.10)$$

puesto que se desea que los nuevos diseños vistos en (3.6) tengan la mayor potencia posible con eficiencias altas, se decidió tomar un intervalo para δ en donde el mayor peso se asigne a los puntos de soporte del diseño D_π -óptimo, y dado que dicho peso es $\frac{(1-\delta)}{p}$ entonces el intervalo presentado en 4.10 se reduce a:

$$\delta \in (0.285, 0.5), \quad (4.11)$$

con incrementos de 0.05 en el intervalo (4.11) se obtiene los posibles diseños aproximados ξ_N con un punto adicional, estos diseños deben ser transformados a diseños exactos. Fedorov (1997) propone la siguiente metodología:

Para los diseños óptimos aproximados ξ_N encontrados utilizando la ecuación (3.5) y el intervalo (4.11), cada uno con 18 observaciones disponibles, son transformados a diseños exactos utilizando la siguiente técnica de redondeo:

$$r_i = \begin{cases} [18\omega_i]^+, & \text{si } [18\omega_i]^+ - 18\omega_i \leq 0.5 \\ [18\omega_i]^-, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (4.12)$$

Donde $[u]^+$ es el menor entero mayor que u , $[u]^-$ es el entero más grande que es menor que u y ω_i los pesos del diseño aproximado. En algunas ocasiones puede ocurrir que mediante 4.12 se viola que $\sum_i r_i = N$. Los diseños exactos son presentados en la Tabla 4.4.

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

La idea de la metodología propuesta en este trabajo es escoger los diseños que maximice la prueba de falta de ajuste del modelo. Para calcular las potencias de los diseños mostrados en la Tabla 4.4 en primer lugar se calculan las medias del modelo

Tabla 4.4.: Diseños con tres puntos de soporte

δ	ξ_N
0.285	$\xi_{N_1} = \begin{Bmatrix} 0.94 & 3.827 & 6.822 \\ 0.35 & 0.35 & 0.3 \end{Bmatrix}$
0.335	$\xi_{N_2} = \begin{Bmatrix} 0.94 & 3.827 & 7.63 \\ 0.35 & 0.35 & 0.3 \end{Bmatrix}$
0.385	$\xi_{N_3} = \begin{Bmatrix} 0.94 & 3.827 & 8.314 \\ 0.3 & 0.3 & 0.4 \end{Bmatrix}$
0.435	$\xi_{N_4} = \begin{Bmatrix} 0.94 & 3.827 & 8.93 \\ 0.27 & 0.27 & 0.46 \end{Bmatrix}$
0.485	$\xi_{N_5} = \begin{Bmatrix} 0.94 & 3.827 & 9.50 \\ 0.25 & 0.25 & 0.5 \end{Bmatrix}$

bajo la hipótesis nula cierta, las cuales son obtenidas a partir de los puntos de soporte de los diseños evaluando éstos en el modelo 4.4 y usando como estimaciones de θ_0 y θ_1 sus valores locales (ver Tabla 4.5) y en segundo lugar, se perturbar dichas medias de tal forma que garantice que las medias obtenidas al hacer dicha perturbación estén por fuera de su respectivo intervalo de confianza. Como perturbación de las medias se usó el 80% de la longitud máxima de los intervalos en cada diseño (ver Tabla 4.5), puesto que con esta cantidad se garantiza que todas las medias perturbadas están por fuera de sus respectivos intervalos de confianza. Cabe resaltar que se pueden tomar otros valores.

Una vez perturbadas las medias y simulando errores con media cero y varianza el MS_E del modelo, se generan observaciones como se muestra en la ecuación (3.23) y con éstas se estima el modelo por medio de mínimos cuadrados no lineales y se calcula el estadístico $-2\log(\Lambda)$.

Tabla 4.5.: Medias e intervalos de confianzas

Diseños	Medias			Intervalos			Long Máx
	μ_1	μ_2	μ_3	μ_1	μ_2	μ_3	
Diseño 1	7.17	3.28	1.32	(6.54, 7.8)	(2.99, 4.14)	(0.69, 1.94)	1.26
Diseño 2	7.17	3.28	1.04	(6.54, 7.8)	(2.99, 4.14)	(0.41, 1.66)	1.26
Diseño 3	7.17	3.28	0.84	(6.54, 7.8)	(2.99, 4.14)	(0.20, 1.47)	1.27
Diseño 4	7.17	3.28	0.70	(6.54, 7.8)	(2.99, 4.14)	(0.54, 0.95)	1.26
Diseño 5	7.17	3.28	0.59	(6.54, 7.8)	(2.99, 4.14)	(0.31, 0.82)	1.26

Como el número de corridas experimentales es $N = 18$ lo cual es un número “pequeño”, y cabe recordar que la distribución del estadístico $-2\log(\Lambda)$ es una χ^2 asintótica, entonces es necesario encontrar una distribución para dicho estadístico

cuando el tamaño de muestra es pequeño. Para encontrar dicha distribución, es necesario definir un número N_{sim} , el cual corresponde al número de simulaciones que se hará del estadístico $-2\log(\Lambda)$; el número N_{sim} es encontrado como se muestra en la sección 3.2.2 ecuación (3.22).

De acuerdo con la Tabla 4.6 y con un $\epsilon = 0.05$ el número de simulaciones apropiado para encontrar la distribución empírica del estadístico $-2\log(\Lambda)$ es $N_{sim} = 10000$ para los diseños ξ_{N_1} hasta ξ_{N_4} y para el diseño ξ_{N_5} es de $N_{sim} = 5000$.

Tabla 4.6.: Normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{empi}

N_{empi}	$ Q_{empA,(1-\alpha)} - Q_{empD,(1-\alpha)} $				
	ξ_{N_1}	ξ_{N_2}	ξ_{N_3}	ξ_{N_4}	ξ_{N_5}
500	0.26	0.36	0.231	0.31	0.16
1000	0.20	0.27	0.20	0.24	0.09
2000	0.11	0.14	0.128	0.16	0.07
5000	0.08	0.09	0.11	0.07	0.028
10000	0.03	0.012	0.02	0.019	0.0152

Para determinar la mejor elección de la constante de ponderación δ , se realiza un estudio de simulación tal y como se muestra en la Sección 3.2.2 de tal forma que se pueda obtener ésta tal que, en el diseño obtenido, maximice la potencia de la prueba de falta de ajuste. A continuación se presentará un resumen de los pasos más importantes para encontrar esos diseños:

1. Se fija un número de simulaciones N_{sim} .
2. Se calculan las medias de cada diseño (ver Tabla 4.5)
3. De cada uno de los diseños exactos se generan observaciones usando como estimación de θ_0 y θ_1 sus respectivos valores locales (Tabla 4.4).
4. Para las observaciones generadas se ajusta el modelo (4.4) y se calcula el estadístico $\chi_0 = -2\log(\Lambda)$.
5. Se define el número de simulaciones apropiado para encontrar la distribución empírica de el estadístico $\chi_0 = -2\log(\Lambda)$ (ver Tabla 4.6.)
6. Se perturban las medias presentadas en la Tabla 4.5 y se hace el ajuste del modelo (4.4).
7. Con los modelos ajustados del paso (6) se calcula el estadístico $\chi_0 = -2\log(\Lambda)$ y se encuentra su distribución empírica.

8. Se repiten los pasos (6) y (7) N_{sim} veces y se calculan las potencias de la prueba de falta de ajuste para los niveles 1,5 y 10% así:

$$\begin{aligned}
 \text{Potencia de la prueba} &= p(\text{Rechazar } H_0 \mid H_0 \text{ falsa}) \\
 &= p(\chi_0 > Q_{Empi}) \\
 &= \frac{\# \text{ de rechazo de la prueba}}{N_{sim}}
 \end{aligned}$$

9. Puesto que se tiene tantas potencias como perturbaciones haya, se promedian por cada nivel de significancia de tal forma que se obtenga un valor representativo.

En las Tablas 4.7 a 4.9 se muestra un resumen de la distribución de las potencias para todas las perturbaciones en cada diseño y en la Figura 4.4 se presentan las potencias promedio de la prueba de falta de ajuste para cada diseño. Se puede observar que el diseño ξ_{N_1} es el que tiene la potencia más alta en todos los niveles de significancia que se estudiaron

Tabla 4.7.: Resumen de la distribución de las potencias con $\alpha = 10\%$

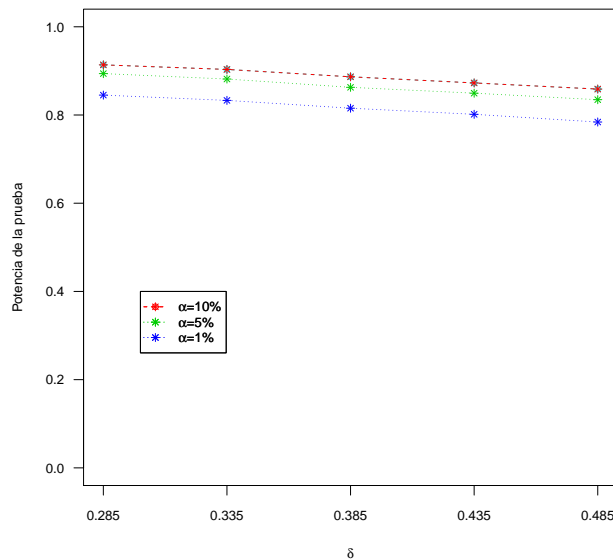
	Mín	Primer cuantil	Mediana	Media	Tercer cuantil	Máx	Desv Est
ξ_{N_1}	0.14	0.98	1.00	0.91	1.00	1.00	0.22
ξ_{N_2}	0.15	0.98	1.00	0.90	1.00	1.00	0.23
ξ_{N_3}	0.13	0.95	1.00	0.89	1.00	1.00	0.25
ξ_{N_4}	0.13	0.94	1.00	0.87	1.00	1.00	0.27
ξ_{N_5}	0.12	0.93	1.00	0.86	1.00	1.00	0.28

Tabla 4.8.: Resumen de la distribución de las potencias con $\alpha = 5\%$

	Mín	Primer cuantil	Mediana	Media	Tercer cuantil	Máx	Desv Est
ξ_{N_1}	0.08	0.96	1.00	0.89	1.00	1.00	0.24
ξ_{N_2}	0.07	0.96	1.00	0.88	1.00	1.00	0.26
ξ_{N_3}	0.07	0.90	1.00	0.86	1.00	1.00	0.28
ξ_{N_5}	0.07	0.91	1.00	0.85	1.00	1.00	0.30
ξ_{N_5}	0.07	0.88	1.00	0.83	1.00	1.00	0.31

Tabla 4.9.: Resumen de la distribución de las potencias con $\alpha = 1\%$

	Mín	Primer cuantil	Mediana	Media	Tercer cuantil	Máx	Desv Est
ξ_{N_1}	0.02	0.86	1.00	0.85	1.00	1.00	0.29
ξ_{N_2}	0.02	0.87	1.00	0.83	1.00	1.00	0.31
ξ_{N_3}	0.02	0.72	1.00	0.82	1.00	1.00	0.33
ξ_{N_4}	0.02	0.73	1.00	0.80	1.00	1.00	0.34
ξ_{N_5}	0.01	0.68	1.00	0.78	1.00	1.00	0.36

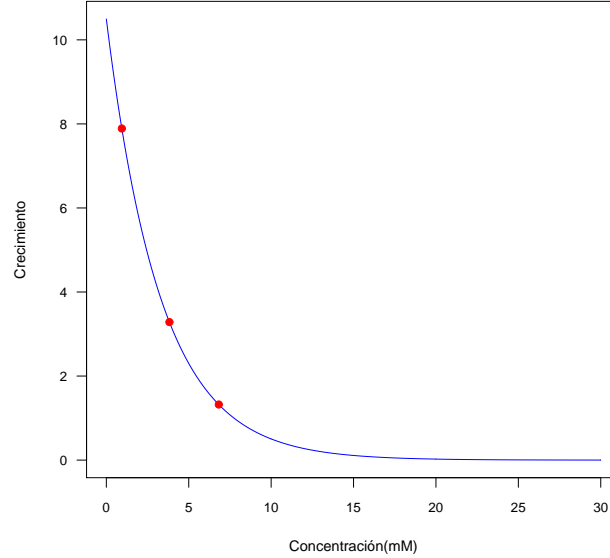
Figure 4.4.: Potencia de la prueba de falta de ajuste con $N = 20$ 

El diseño pseudo-óptimo que presenta la mayor potencia de la prueba de falta de ajuste es el diseño ξ_{N_1} el cual es

$$\xi_{N_1} = \left\{ \begin{array}{ccc} 0.94 & 3.827 & 6.822 \\ 0.35 & 0.35 & 0.3 \end{array} \right\}, \quad (4.13)$$

este nuevo diseño pseudo-óptimo permite validar el supuesto de falta de ajuste del modelo, lo cual como ya se mencionó, es muy útil cuando no se tiene certeza del modelo. El diseño (4.13) lo que dice en la práctica es que de las 20 corridas experimentales 7 de ellas lo harán con una concentración de 0.94 mM, otras 7 con una concentración 3.827 mM y las 6 restantes se harán con una concentración 6.822 mM. En la Figura 4.5 se muestra el gráfico de dispersión con los puntos de soporte del diseño (4.13).

Figure 4.5.: Puntos de soportes del diseño pseudo-óptimo



4.1.5. Diseño D-óptimo para el modelo de decrecimiento exponencial utilizando una distribución a priori Lognormal

Como se mencionó al principio del capítulo ahora se utiliza una distribución lognormal con parámetros (μ, σ^2) como distribución a priori para el vector $\Theta^T = [\theta_0, \theta_1]$ del modelo (4.4), la cual es construida como sigue: a cada parámetro se le asocia una distribución lognormal univariada independiente con media el valor local de cada parámetro y varianza igual a la varianza del modelo, es decir,

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_0 :
 $2.194 = \exp\left(\mu_1 + \frac{\sigma_1^2}{2}\right)$
 $0.011 = \left(e^{\sigma_1^2} - 1\right) e^{2\mu_1 + \sigma_1^2}$
- Parámetros de la distribución lognormal para θ_1 :
 $1.385 = \exp\left(\mu_2 + \frac{\sigma_2^2}{2}\right)$
 $0.011 = \left(e^{\sigma_2^2} - 1\right) e^{2\mu_2 + \sigma_2^2}$

Resolviendo las anteriores ecuaciones en términos de (μ_1, σ_1) y (μ_2, σ_2) se obtiene:

$$\theta_0 \sim \text{lognormal}(2.194, 0.011)$$

$$\theta_1 \sim \text{lognormal}(1.385, 0.011)$$

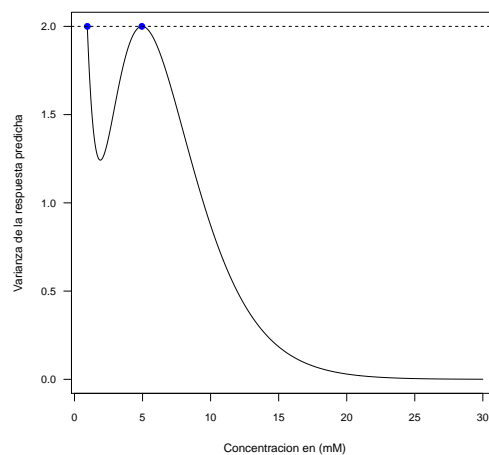
la distribución lognormal multivariada suponiendo independencia de cada parámetro es el producto de las distribuciones univariadas la cual es:

$$\pi(\theta_0, \theta_1) = \frac{1}{0.07 \theta_0 \theta_1} \exp \left[-\frac{1}{2} \left\{ \frac{(\ln \theta_0 - 2.194)^2}{0.011} + \frac{(\ln \theta_1 - 1.384)^2}{0.052} \right\} \right] \quad (4.14)$$

Para construir el diseño D-óptimo promediado por una distribución a priori la función a minimizar es la vista en la ecuación (4.5) y como se mencionó anteriormente la minimización de la función fue realizada mediante el algoritmo implementado con la función *nlimb* del software estadístico R Development Core Team, la cual permite obtener los puntos donde una función alcanza el mínimo valor. En el Anexo B se describe el algoritmo utilizado para la obtención del diseño (4.15) el cual corrobora que es un diseño D-óptimo promediado por una distribución a priori puesto que en la función de sensibilidad (ver 4.6) todos sus valores están por debajo de dos (el número de parámetros del modelo de decrecimiento) y sus máximos se alcanzan en los puntos de soporte del diseño ξ_D ,

$$\xi_D = \left\{ \begin{array}{cc} 0.94 & 4.94 \\ 0.5 & 0.5 \end{array} \right\} \quad (4.15)$$

Figure 4.6.: Función de sensibilidad para una a priori lognormal y un modelo de decrecimiento exponencial



4.1.6. Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta con distribución a priori Lognormal

Para construir los diseño pseudo-óptimo utilizando la metodología se hará de forma análoga al caso anterior. En la ecuación (4.16) es presentado el intervalo para δ y en

la Tabla 4.10 son mostrados los diseños pseudo-óptimos con tres puntos adicionales tomando $N = 18$ corridas experimentales y una eficiencia de $ef_{D_\pi}(\xi_N) = 0.95$.

$$\delta \in (0.25, 0.45). \quad (4.16)$$

En la Tabla 4.10 se presentan los diseños ξ_N con tres puntos de soporte adicionales.

Tabla 4.10.: Diseños con 3 puntos de soportes adicionales

δ	ξ_N	Eficiencia
0.25	$\xi_{N_1} = \left\{ \begin{array}{ccccc} 0.94 & 4.94 & 2.573 & 8.596 & 9.761 \\ 0.375 & 0.375 & 0.08 & 0.08 & 0.08 \end{array} \right\}$	0.966
0.35	$\xi_{N_2} = \left\{ \begin{array}{ccccc} 0.94 & 4.94 & 2.745 & 7.519 & 9.315 \\ 0.325 & 0.325 & 0.12 & 0.12 & 0.12 \end{array} \right\}$	0.985
0.45	$\xi_{N_3} = \left\{ \begin{array}{ccccc} 0.94 & 4.94 & 4.416 & 6.532 & 8.396 \\ 0.275 & 0.275 & 0.15 & 0.15 & 0.15 \end{array} \right\}$	0.958

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

Del mismo modo que en el caso anterior se calculan las medias junto con sus respectivos intervalo de confianza y la longitud máxima de estos intervalos, con el fin de perturbar las medias y con ésto poder generar observaciones de la hipótesis alterna (ver Tabla 4.11). Para poder garantizar que las observaciones generadas son de la hipótesis alterna, se tomará como perturbación el 60% de la longitud máxima de los intervalos en cada diseño, ya que con esta cantidad las medias perturbadas están por fuera de sus respectivos intervalos de confianza.

Tabla 4.11.: Medias e intervalos de confianza

Diseños	Medias					Long Máx
	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	
Diseño 1	7.17	2.7	4.86	1.11	0.83	
Intervalos	(6.54, 7.8)	(2.53, 2.83)	(4.79, 4.91)	(1.08, 1.23)	(0.816, 0.837)	0.021
Diseño 2	7.17	2.7	4.62	1.44	0.92	
Intervalos	(6.54, 7.8)	(2.53, 2.83)	(4.56, 4.71)	(1.42, 1.45)	(0.916, 0.931)	0.015
Diseño 3	7.17	2.7	3.07	1.83	1.16	
Intervalos	(6.54, 7.8)	(2.53, 2.83)	(3.058, 3.091)	(1.822, 1.839)	(1.152, 1.173)	0.017

Siguiendo el esquema visto anteriormente el número de simulaciones apropiado para encontrar la distribución empírica del estadístico $-2\text{Log}(\Lambda)$ es de $N_{sim} = 2000$ para todos los diseños tomando $\epsilon = 0.05$ (ver Tabla 4.12).

Tabla 4.12.: Normas de las diferencias de los cuantiles

N_{empi}	$ Q_{empA(1-\alpha)} - Q_{empD(1-\alpha)} $		
	ξ_{N_1}	ξ_{N_2}	ξ_{N_3}
500	0.92	0.38	0.14
1000	0.07	0.09	0.09
2000	0.03	0.03	0.01

Una vez obtenida el número de simulaciones apropiado se procede a calcular las potencias de los diseños pseudo-óptimos. De manera análoga al caso anterior, se puede observar en la Figura 4.7 que todos los diseños tienen potencias altas, pero la mayor eficiencia la tiene el diseño ξ_{N_2} . Cabe notar que si se quiere comparar en términos de eficiencia estos diseños con otros diseños en los cuales no se empleó la metodología, cualquiera de los diseños mostrados en la Tabla 4.10 con seguridad será mejor, dada que la eficiencia en los diseños empleando la metodología es controlada.

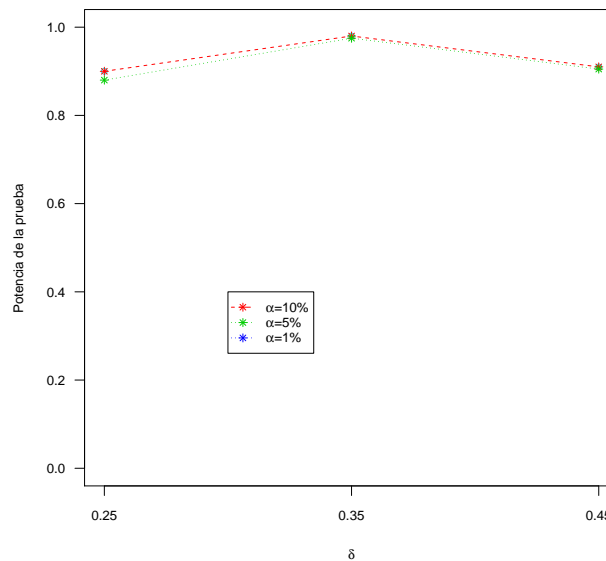


Figure 4.7.: Potencia de la prueba de falta de ajuste con $N = 18$ para diseños con 3 puntos de soporte adicional.

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

La idea aquí es comparar el diseño ξ_{N_2} el cual tiene la eficiencia más alta y una buena potencia con otros dos diseños en los cuales no se empleó la metodología para

su obtención. Los puntos de soporte del primer diseño presentado en la Tabla **4.13** fueron obtenidos así: el primer punto de soporte es promedio del mínimo valor de la región de experimentación con el primer punto de soporte del diseño D-óptimo, el segundo punto de soporte es el promedio entre el primer punto de soporte del diseño D-óptimo y el segundo punto de soporte del diseño D-óptimo y el tercer punto de soporte es el máximo valor de la región de experimentación, asignandoles igual peso a todos. Este diseño fue tomado así por su facilidad a la hora de construirlo, puesto que la idea es ver que tanto se gana en potencia y eficiencia usando la metodología la cual requiere de mucho tiempo computacional con otro diseño el cual no requiera tanto trabajo obtenerlo.

El segundo diseño cuenta con los puntos de soporte del diseño D_π -óptimo y adicional a éstos, cuenta con otros dos puntos de soporte los cuales son: uno es el promedio entre primer punto de soporte y el segundo punto de soporte del diseño D_π -óptimo y el otro es el promedio entre el segundo punto de soporte del diseño D_π -óptimo y el máximo valor de la región de experimentación; todos los puntos de soporte de este diseño tienen el mismo peso. Como se mencionó antes, este diseño también es contruido con el fin de compararlo con el diseño ξ_{N_2} con la particularidad que ahora este diseño cuenta con los puntos del diseño D-óptimo y otros dos puntos adicionales fáciles de obtener.

Al comparar el diseño ξ_{N_2} con los diseños mencionados anteriormente (ver Tabla **4.13**), se puede notar que aunque las potencias son altas la eficiencia en los dos diseños es menor que la eficiencia que se obtuvo con el diseño ξ_{N_2} , adicional a esto, si se quisiera comparar estos dos nuevos diseños con cualquier otro diseño presentado en la Tabla **4.10**, estos dos nuevos en cuanto a eficiencia son menores que la eficiencia de los diseños presentados en la tabla, aunque cuenten con potencias similares. Concluyendo con esto, que los diseños obtenidos mediante la metodología propuesta son mejores en términos de potencias y eficiencias.

Tabla **4.13.**: Otros diseños para comparar

ξ	Eficiencia	Potencia
$\xi = \begin{Bmatrix} 0.94 & 2.94 & 30 \\ 0.33 & 0.33 & 0.33 \end{Bmatrix}$	0.74	0.85
$\xi = \begin{Bmatrix} 0.94 & 4.94 & 2.94 & 17.47 \\ 0.25 & 0.25 & 0.25 & 0.25 \end{Bmatrix}$	0.81	0.91

4.2. Aplicación Teofilina

En Fresen (1986) referido en Atkinson et al. (2007) se presentan los tiempos (en minutos) y concentraciones de Teofilina en la sangre de un potro al que inicialmente se

le suministró una dosis de 15mg/Kg. Para trabajar estos datos se usará el siguiente modelo no lineal:

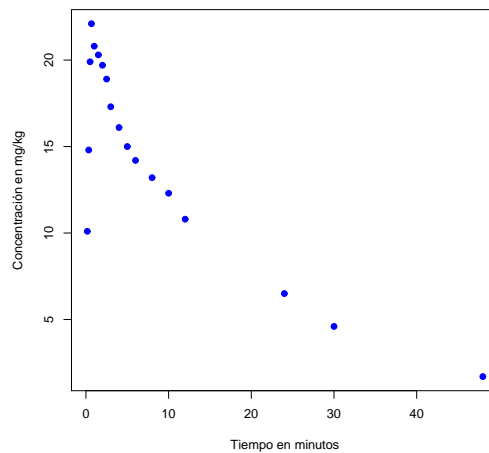
$$\eta(t, \beta) = \theta_3 \left\{ e^{-\theta_2 t} - e^{-\theta_1 t} \right\}, \text{ donde } t > 0, \theta_1 > \theta_2 > 0 \text{ y } \theta_3 > 0. \quad (4.17)$$

las mediciones y el gráfico de dispersión son presentados en la Tabla 4.14 y en la Figura 4.8 respectivamente.

Tabla 4.14.: Datos de Teofilina

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

Figure 4.8.: Gráfico de Concentración de Teofilina Vs Tiempo



4.2.1. Modelo y ajuste del modelo

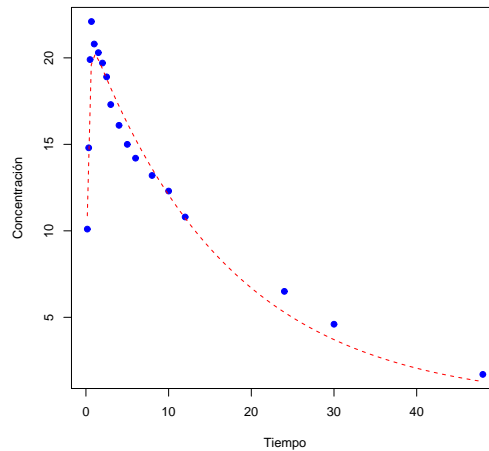
Un resumen del ajuste del modelo (4.17) junto con el gráfico de dispersión ajustado son presentados en la Tabla 4.15 y en la Figura 4.9 respectivamente, el cual en

términos generales muestra un buen ajuste.

Tabla 4.15.: Parámetros estimados del modelo

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
b1	4.30	0.47	9.13	0.00
b2	0.06	0.00	12.06	0.00
b3	21.79	0.60	36.16	0.00

Figure 4.9.: Modelo ajustado



4.2.2. Diseño D-óptimo utilizando una distribución apriori Lognormal

Como otro ejemplo para la estrategia propuesta, se toma como distribución apriori para los parámetros del modelo (4.17) una distribución lognormal multivariada. Cabe resaltar que el único requerimiento en este trabajo para la distribución apriori es que proporcione tantos puntos de soporte como parámetros tenga el modelo y para este caso en particular sea de soporte positivo. Dicha distribución se construyó análoga a la vista en el segundo caso del ejemplo anterior.

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_1 :

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

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

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_2 :

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

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

- Parámetros de la distribución lognormal para θ_3 :

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

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

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

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

$$\theta_2 \sim \text{lognormal}(0.03, 6.37) \quad \theta_3 \sim \text{lognormal}(3.03, 0.092)$$

la distribución lognormal multivariada suponiendo independencia de cada parámetro es el producto de las distribuciones univariadas la cual es:

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

Al igual que en el ejemplo anterior, para encontrar el diseño D_π -óptimo se debe minimizar la función vista en 4.5. Como se mostró también, para obtener la matriz de información se requiere calcular las derivadas de la función η con respecto a cada uno de los parámetros, estas derivadas son:

derivada de η con respecto a θ_1

$$\frac{\partial \eta(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_1} = \theta_3 t \exp(-\theta_1 t). \quad (4.19)$$

derivada de η con respecto a θ_2

$$\frac{\partial \eta(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_2} = -\theta_3 t \exp(-\theta_2 t). \quad (4.20)$$

derivada de η con respecto a θ_3

$$\frac{\partial \eta(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_3} = \exp(-\theta_2 t) - \exp(-\theta_1 t). \quad (4.21)$$

Así,

$$f(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3) = \left[\frac{\partial \eta(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_1}, \frac{\partial \eta(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_2}, \frac{\partial \eta(x; \theta_1, \theta_2, \theta_3)}{\partial \theta_3} \right]^T \quad (4.22)$$

por tanto, a partir de la ecuación (4.22) la matriz de información se halla como se muestra en (2.4).

se implementó el algoritmo mostrado en el Anexo B para obtener el diseño mostrado en (4.23) el cual es D-óptimo puesto que al graficar la función de sensibilidad el máximo de ésta lo alcanza en tres que es el número de parámetros del modelo y se alcanza en los puntos de soporte del diseño (ver Figura 4.10)

$$\xi_D = \left\{ \begin{array}{ccc} 0.23 & 1.38 & 18.44 \\ 0.33 & 0.33 & 0.33 \end{array} \right\} \quad (4.23)$$

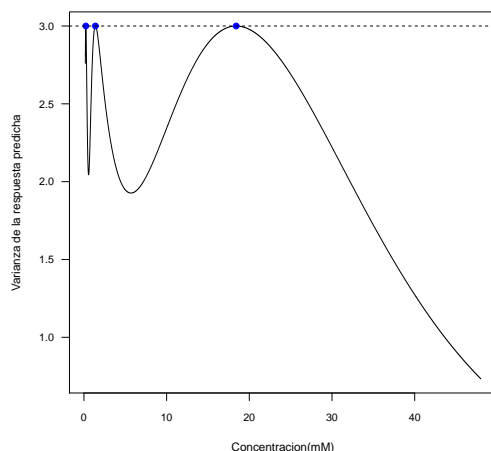


Figure 4.10.: Gráfico varianza de la respuesta predicha $d(t, \xi_D, \theta_0)$.

4.2.3. Diseños pseudo-óptimos utilizando la metodología propuesta

Como ya se había dicho, el diseño encontrado en (4.23) no permite validar la adecuación del modelo, es necesario encontrar un modelo pseudo-óptimo que tenga más de tres puntos de soporte para así poder validar este supuesto. Para este ejemplo se construyeron diseños pseudo-óptimo con uno a cinco puntos de soporte adicionales (ver Tabla 4.17) utilizando la metodología propuesta. Para la construcción de estos diseños se tomaron 18 corridas experimentales, puesto que es el número de observaciones que tenemos, eficiencias para cada uno de los nuevo diseños ξ_N de

$ef_{D_\pi}(\xi_N) = 0.9$ y los intervalos para δ (ver Tabla **4.16**).

Los diseños ξ_N de la Tabla **4.17** están nombrados de la forma $\xi_{N_{ij}}$ y entiendace como el j -ésimo diseño con i puntos adicionales.

Tabla **4.16.**: Intervalo para δ según el número de puntos a adicionar

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

Tabla 4.17.: Diseños seudo-óptimos

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

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

Para efectos del ejemplo se trabajará sólo con los diseños que adicionan uno y cinco puntos de soporte, puesto que como se observa en la Tabla 4.16 el intervalo para δ permite construir más de un diseño. La idea es entonces obtener diseños que maximice la potencia de la prueba de falta de ajuste del modelo 4.17.

Para el cálculo de dichas potencias encontrar una distribución para el estadístico $-2\log(\Lambda)$ en muestras pequeñas como se mencionó en el ejemplo anterior.

De acuerdo con las Tabla 4.18 y 4.19 el número de simulaciones apropiado para encontrar la distribución empírica del estadístico $-2\log(\Lambda)$ es de $N_{sim} = 5000$ tanto para el diseño que adiciona un punto de soporte como el que adiciona cinco tomando un $\epsilon = 0.05$.

Tabla 4.18.: Normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{sim} para diseños con uno punto de soporte adicional

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

Tabla 4.19.: Normas de las diferencias de los cuantiles para distintos N_{sim} para diseños con cinco puntos adicionales

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

El cálculo de potencias se hace análogo al mostrado en el ejemplo anterior. Las gráficas de las potencias para los diseños con uno y cinco puntos de soporte adicionales son mostradas en la Figuras 4.11 y 4.12 respectivamente, en los cuales se puede notar que sucede lo mismo que en el ejemplo anterior, las potencias de todos los diseños son altas y las eficiencias también, lo que implica que cualquier diseño

seleccionado es un buen diseño.

Figure 4.11.: Gráfico de potencias para diseños con uno punto de soporte

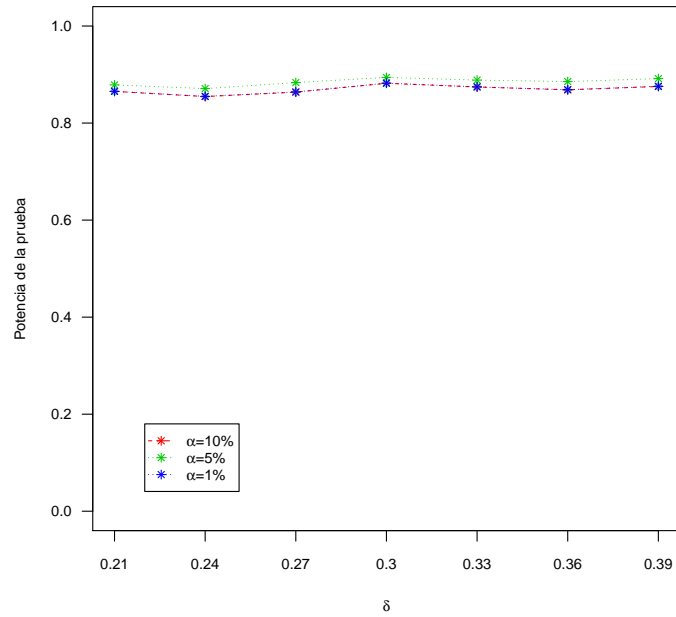
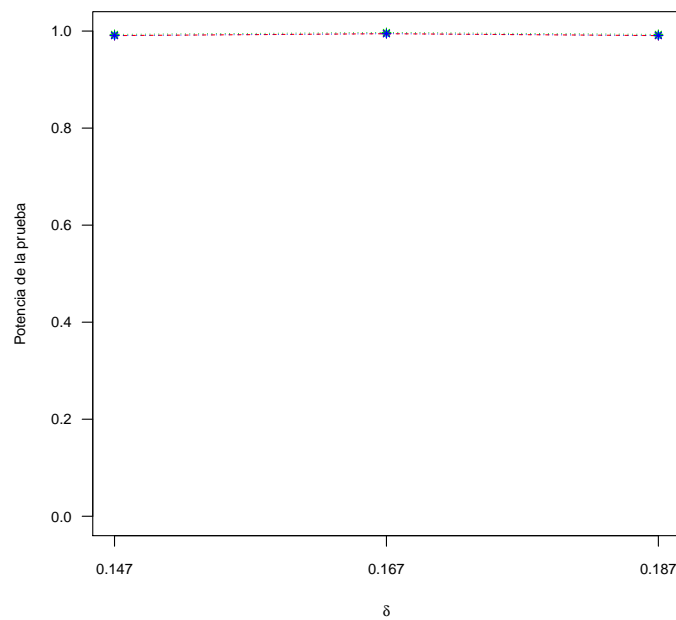


Figure 4.12.: Gráfico de potencias para diseños con cinco puntos de soporte



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

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

Para efectos de comparar los diseños obtenidos mediante la metodología con otros diseños que no la emplean, se tomaron los diseños cuyas eficiencias y potencias son las más altas en los diseños que adicionan uno y cinco puntos de soporte (ver Tabla 4.20).

Se tomaron como diseños de comparación los diseños geométricos con cuatro, cinco, hasta 8 puntos de soporte. (Ver Tabla 4.22), los cuales son muy útiles cuando se necesiten hacer experimentos donde se deban hacer mediciones muy frecuentes al principio del experimento e ir disminuyendolas a medida que transcurre el tiempo. Los diseños geométrico son de la forma $K_i = ar^{i-1}$ (López-Fidalgo et al, 2000), con $i = 1, 2, \dots, m$ donde m es el número de puntos de soporte que tiene el diseño y K_i son los puntos de soporte del diseño; estos diseños le asignan igual peso a todos los puntos de soporte y se obtienen optimizando a y r , cabe resaltar que estos diseños no se obtienen mediante criterios de optimalidad.

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

$$\xi_G = \left\{ \begin{array}{cccc} a & ar & ar^2 & ar^3 \\ 0.25 & 0.25 & 0.25 & 0.25 \end{array} \right\} \quad (4.24)$$

Tabla 4.20.: Diseños seleccionados con la metodología de uno y cinco puntos de soporte adicionales

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

En la Tabla 4.21 se muestran los diseños que se obtuvieron empleando la metodología con uno, dos hasta cinco puntos de soporte adicionales y también se muestran unos diseños en los cuales se agregaron puntos de soporte de forma similar al ejemplo anterior, los diseños denotados como ξ_{N_i} con $i = 1, 2, \dots, 5$ son los diseños construidos empleando la metodología y los diseños ξ_1 y ξ_3 adicionan uno y tres puntos de soporte respectivamente sin emplear la metodología.

Tabla 4.21.: Comparación de diseños

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

En esta tabla se puede observar que tanto los diseños obtenidos con la metodología como los otros diseños tienen potencias muy altas, pero en todos los casos la eficiencia de los diseños obtenidos mediante la metodología es superior a los otros diseños, cabe resaltar que la eficiencia de los diseños obtenidos usando la metodología es controlada, es decir, los diseños obtienen como mínimo la eficiencia que se fije.

Ahora bien, si se comparan los diseños obtenidos mediante la metodología con los diseños geométricos se puede observar que aunque los diseños geométricos tienen potencias muy altas sus eficiencias son notablemente superadas por las eficiencias de los diseños obtenidos usando la metodología. En la teoría de los diseños, el diseño D-óptimo es aquel diseño que estima el elipsoide de confianza de los parámetros con menor volumen, y la eficiencia de un diseño se puede interpretar como el número de réplicas requeridas del diseño para que sea tan eficiente como el diseño D-óptimo Atkinson, et al.(2007). Por ende, entre más eficiencia tenga mejor estimará el elipsoide de confianza de los parámetros. En conclusión, desde ese punto de vista los diseños obtenidos mediante la metodología propuesta en este trabajo son mejores que los diseños construidos de otra forma particular.

Tabla 4.22.: Potencias y eficiencias de los Diseños Geométricos

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

5. Conclusiones y Trabajo Futuro

5.1. Conclusiones

A partir del estudio realizado en este trabajo, con el fin de aumentar el número de puntos de soporte en un diseño D-óptimo promediado por una distribución apriori se puede concluir lo siguiente:

- Se realizó una generalización de la metodología de O'Brien, (1995) para adicionar puntos de soporte a los diseños D-óptimos, desde el punto de vista de los diseños D-óptimos promediados por una distribución apriori, encontrando para éste una expresión para la varianza de la respuesta predicha en términos del número de parámetros p , la constante de ponderación δ , y la eficiencia del diseño ξ_N , utilizando esta expresión para encontrar diseños pseudo-óptimo con más de p puntos de soportes, que permitan validar el supuesto de falta de ajuste del modelo.
- Se encontró una expresión que permite calcular un rango para δ , el cual proporciona los diseños pseudo-óptimos dependiendo del número de puntos de soporte que se quiere adicionar y la eficiencia del nuevo diseño.
- Para el modelo de decrecimiento exponencial se encontró que de las dos distribuciones que se tomaron, como distribución apriori, se pueden obtener diseños con eficiencias y potencias altas, que al ser comparados con otros diseños los superan en estas dos medidas.
- Para el ejemplo de Teofilina se encontró que todos los diseños obtenidos poseen potencias y eficiencias altas y al ser comparados con los diseños geométricos y otros dos diseños, los diseños usando la metodología son superiores en eficiencias contando con potencias altas.
- En general en los dos tipos de modelos que se probaron, en ambos casos se logró encontrar diseños que tuvieran potencias altas y al compararlos con otros diseños obtenidos de manera diferente se pudo probar que el diseño encontrado mediante la metodología propuesta tuvo un mejor desempeño en cuanto a eficiencias contando también con potencias altas.

5.2. Trabajos futuros

- Extender el trabajo a otros diseño óptimos, por ejemplo, el C-optimalidad, cuando la apriori que se fije proporcione p puntos de soportes.
- Considerar el caso para adicionar puntos al diseño D-óptimo cuando la varianza del término del error del modelo no sea constante y la apriori fijada proporcione sólo p puntos de soporte.
- Proponer nuevas metodologías para la obtención de los diseños pseudo-óptimos (escogencia del δ).

A. Anexo: Cota para δ

A.1. Cota para δ

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

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

ésto tambien se puede escribir como:

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

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

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

de la desigualdad anterior aplicando la función recíproco se tiene:

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

B. Anexo: Rutinas implementadas en R para la obtención de los diseños

```
### Librerías necesarias

library(MASS)
library(DEoptim)
library(pso)
library(proto)
library(nls2)
library(NISTnls)
library(xtable)
library(nlstools)
library(nlme)

### Ingreso de datos

x=c(0.166,0.333,0.5,0.666,1,1.5,2,2.5,3,4,5,6,8,10,12,24,30,48)
Concentra=c(10.1,14.8,19.9,22.1,20.8,20.3,19.7,18.9,17.3,16.1,15.0,
            14.2,13.2,12.3,10.8,6.5,4.6,1.7)
plot(Concentra~x,ylab="Concentración",xlab="Tiempo",pch=19,col=4)
datos=data.frame(x,Concentra)

#Modelo de doble exponencial
##### Modelo #####
mod2=function(x,b1,b2,b3){ b3*( exp(-b2*x)-exp(-b1*x)) }#
#####

### Ajuste del modelo
out1=nls(Concentra~ b3*( exp(-b2*x)-exp(-b1*x)),
        start = list(b1=4.29,b2 =0.05,b3=21),data=datos)
resumen=summary(out1)
betaest=summary(out1)$parameters[,1]
```

```

curve(mod2(x, b1=4.28 , b2=0.059, b3=21.79), add=T, lty=2, col=2, lwd=1.3)

### gradientes

grad=function(ti,betaa){
  f1= betaa[3]*ti*exp(-betaa[1]*ti)
  f2= -ti*betaa[3]*exp(-betaa[2]*ti)
  f3= exp(-betaa[2]*ti)-exp(-betaa[1]*ti)
  return(as.matrix(c(f1,f2,f3),ncol=1))
}

grad2=function(betaa,ti){
  f1= betaa[3]*ti*exp(-betaa[1]*ti)
  f2= -ti*betaa[3]*exp(-betaa[2]*ti)
  f3= exp(-betaa[2]*ti)-exp(-betaa[1]*ti)
  return(as.matrix(c(f1,f2,f3),ncol=1))
}

### Función que calcula la Matriz de información

M<-function(betaa,para,i){
  ti=para[1:i]
  w=para[(i+1):length(para)]
  W=diag(c(w,(1-sum(w) ) ) )
  V= t(sapply(ti, grad,betaa))
  M<- t(V)%*%W%*%V
  return(M)
}

### Criterio D-óptimo

optimizar = function(para,betaa,i=3){
  detma= abs(apply(array(apply(betaa, 1, M, para,i),
  dim=c(3,3,dim(betaa)[1])),3, det))
  detma1= -log(mean(detma[detma>0]))
  return(detma1)
}

### Distribución apriori

aprio=cbind(rlnorm(500,log(betaaest[1]),sdlog=0.01),rlnorm(500,log(betaaest[2]),
sdlog=0.01 ),rlnorm(500,log(2.36),sdlog=0.01))

```

```
### Función para obtener el criterio
```

```
opt<-nlminb(start=c( 0.3, 0.5, 0.02,0.33,0.33), obj=optimizar,
            lower=c(0.166,0.166,0.166,0,0),upper=c(48,48,48,1,1),
            betaa=aprio);opt$par
para=opt$par
xopt=para[-c(4,5)]
xopt=sort(xopt)
```

```
### Función de Sensibilidad
```

```
Dx = function(aprio,ti,i=3){ d = t(grad2(aprio,ti))%%solve(M(aprio,para,i))%%
                             grad2(aprio,ti); return(d)}
```

```
ti1<-as.matrix(seq(.166,48,.01),ncol=1)
```

```
sensi=function(ti,para,aprio,i=3){
                    aux=apply(aprio,1,Dx,ti,i=3)
                    return(mean(aux))
                }
```

```
varipred=round(apply(ti1,1,sensi,para,aprio,i),3)
```

```
plot(ti1,varipred,xlim=c(0.166,48), ylab="Varianza de la respuesta predicha",
     type="l", las=1, xlab='Concentracion(mM)',cex.lab=0.9, cex.axis=0.8)
```

```
punt=as.matrix(xopt,ncol=1)
```

```
puntos=apply(punt,1,sensi,para,aprio,i)
```

```
points(xopt,c(puntos[1],puntos[2],puntos[3]),pch=19, col=4 )
```

```
abline(v=6.5, lty=2)
```

```
### Función para encontrar el intervalo de delta
```

```
fundelta=function(efi,p=2,theta,deltam=min(varipred),maxi){
                    k=efi^p-1
                    num=mean(apply(array(apply(theta, 1, M, para,3),
                    dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det)^k-1)
                    den=mean(apply(array(apply(theta, 1, M, para,3),
                    dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det)^k-1)+maxi
                    deltamin=num/den
```

```

        num1=mean(apply(array(apply(theta, 1, M, para,3),
        dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det)^k-1)
        den1=mean(apply(array(apply(theta, 1, M, para,3),
        dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det)^k-1)+ deltam
        deltamax=num1/den1
        cat("Delta mínimo es: ", deltamin,
        "Delta máximo es: ",deltamax,"\n")
    }

### deltas para distintos puntos a adicionar

delta=matrix(seq(0.147,0.197,0.02),ncol=1) # delta para 5 puntos más
delta=matrix(seq(0.197,0.207,0.01),ncol=1) # delta para 3 puntos más
delta=matrix(seq(0.21,.4,0.03),ncol=1)      # delta para 1 puntos más

### Retorna los diseños exactos con los distintos puntos a adicionar

resultados=function(delta,theta,p,N,efi,op){
  if(op==5){
    k=efi^p-1
    dxtheta=mean(((apply(array(apply(theta, 1, M, para,3),
    dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det))^k -1)*(1-delta)/delta)
    valx=function(ti,para,theta,i=3){sensi(ti,para,theta,i)-dxtheta}

    xadi1<- uniroot(valx,c(xopt[1],0.556),theta=theta)$root
    xadi2 <- uniroot(valx, c(0.556,xopt[2]),theta=theta)$root
    xadi3<- uniroot(valx, c(xopt[2],4.136),theta=theta)$root
    xadi4<- uniroot(valx, c(7.656,xopt[3]),theta=theta)$root
    xadi5<- uniroot(valx, c(xopt[3],31.746),theta=theta)$root
    adicion=c(xadi1,xadi2,xadi3,xadi4,xadi5)
    nuevodise=c(xopt,adicion)
    nuevospeso1=c( rep((1-delta)/p, length(xopt)),
    rep(delta/length(adicion),length(adicion)) )
    para1=c(nuevodise,nuevospeso1[-8])
    Det=mean(apply(array(apply(theta, 1, M, para1,i=length(nuevodise)),
    dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det))
    corri=vector("numeric")
    corri[which(ceiling(nuevospeso1*N)-nuevospeso1*N <= 0.5)]
    =ceiling(nuevospeso1*N)[which(ceiling(nuevospeso1*N)-
    nuevospeso1*N <= 0.5)]
  }
}

```

```

corri[which(ceiling(nuevospeso1*N)-nuevospeso1*N >0.5)]
=floor(nuevospeso1*N)[which(ceiling(nuevospeso1*N)-
nuevospeso1*N > 0.5)]
if(sum(corri)-N==3){corri[1:3]=corri[1:3]-1}
else{ if(sum(corri)-N==1){corri[1]=corri[1]-1}
else{ if(sum(corri)-N==3){corri[1:3]=corri[1:2]+1}
else{if (sum(corri)-N==1){corri[1]=corri[1]+1}
}}}
nuevospeso2=fractions(corri/N)
para2=c(nuevodise,nuevospeso2[-length(nuevospeso2)])
}

if(op==1){
k=efi^p-1
dxtheta=mean(((apply(array(apply(theta, 1, M, para,3),
dim=c(3,3,dim(theta)[1])),3, det))^k -1)*(1-delta)/delta)
valx=function(ti,para,theta,i=3){sensi(ti,para,theta,i)-dxtheta}

xadi6<- uniroot(valx, c(33,48),theta=theta)$root
adicion=xadi6
nuevodise=c(xopt,adicion)
nuevospeso1=c( rep((1-delta)/p, length(xopt)),
rep(delta/length(adicion),length(adicion)) )
para1=c(nuevodise,nuevospeso1[-4])
corri=vector("numeric")
corri[which(ceiling(nuevospeso1*N)-nuevospeso1*N <= 0.5)]
=ceiling(nuevospeso1*N)[which(ceiling(nuevospeso1*N)-
nuevospeso1*N <= 0.5)]
corri[which(ceiling(nuevospeso1*N)-nuevospeso1*N >0.5)]
=floor(nuevospeso1*N)
[which(ceiling(nuevospeso1*N)-nuevospeso1*N > 0.5)]
if(sum(corri)-N==3){corri[1:3]=corri[1:3]-1}
else{ if(sum(corri)-N==1){corri[1]=corri[1]-1}
else{ if(sum(corri)-N==3){corri[1:3]=corri[1:3]+1}
else{if (sum(corri)-N==1){corri[1]=corri[1]+1}
}}}
nuevospeso2=fractions(corri/N)
para2=c(nuevodise,nuevospeso2[-length(nuevospeso2)])
}

return(c(nuevodise,nuevospeso1,corri,nuevospeso2))

```

```

    }
aa=t(apply(delta,1,resultados,theta=aprio,N=20,efi=.90,op=5,p=3))

Puntos=aa[,1:8]
Corridas=aa[,17:24]
dise=cbind(Puntos,Corridas)
### Perturbación

muu=expand.grid(list(m1=c(-.6,.6), m2=c(-.6,.6),m3=c(-.6,.6),m4=c(-.6,.6),
                    m5=c(-.6,.6),m6=c(-.6,.6),m7=c(-.6,.6),m8=c(-.6,.6)))

##### Distribución empírica #####

prue1=function(Ns,dis){
  set.seed(Ns)
  xx=rep(dis[1:8],dis[9:16])
  mu=mod2(dis[1:8],b1=4.29,b2 =0.059,b3=21.79)
  mus=rep(mu,dis[9:16])
  e = rnorm(length(mus), mean=0, sd=0.1)
  y=mus+e
  datos=data.frame(xx,y)
  modelo=nls(y~ b3*( exp(-b2*xx)-exp(-b1*xx)),
  start = list(b1=4.29,b2 =0.05,b3=21),data=datos)
  md<-lm(y~ as.factor(xx),data=datos)
  Q=-2*(logLik(modelo)-logLik(md))[1]
  return(Q)
}

prue2=function(dis,Ns){
  N=matrix(c(1:Ns),ncol=1)
  cuant=quantile(apply(N,1,prue1,dis),probs=c(.99,.95,.9))
  return(cuant)
}

prue3=function(Ns,dis){
  uno=apply(dis,1,prue2,Ns)
  return(uno)
}

Ns=matrix(c(500,1000,2000,5000,10000),ncol=1) #19:02

```

```

algo=apply(Ns,1,prue3,dise)
cuant=array(algo,dim=c(3,3,dim(Ns)[1]))
epsi=matrix(rep(0,15),ncol=3)
for(i in 1:(dim(Ns)[1]-1)){
    ee=(cuant[, ,i]-cuant[, ,(i+1)])^2
    epsi[i,]=round(sqrt(apply(ee,2,sum)),4)
}

xtable(epsi)
write.table(epsi,"epsi4.csv",sep=";")
quantiles=cuant[, ,4]
write.table(quantiles,"cuantiles4.csv",sep=";",dec=",")

##### Calcular las medias #####

medias=function(dis){
    xx=rep(dis[1:8],dis[9:16])
    mu=mod2(dis[1:8],b1=4.29,b2 =0.05,b3=21)
    return(mu)
}

media=as.data.frame(t(apply(dise,1,medias)))

##### Calculo de Potencias #####

aux2=function(Nsim,dis,muu){

    set.seed(Nsim)
    x=rep(dis[1:8],dis[9:16])
    mu=mod2(dis[1:8],b1=4.29,b2 =0.05,b3=21)
    mu=as.numeric(mu+muu*mu)
    mus=rep(mu,dis[9:16])
    e = rnorm(length(mus), mean=0, sd=0.1)
    y=mus+e
    datos=data.frame(x,y)
    modelo=nls(y~ b3*( exp(-b2*x)-exp(-b1*x)),
    start = list(b1=3.5,b2 =0.1,b3=25),data=datos)

    md<-lm(y~ as.factor(x),data=datos)
    Q1=-2*(logLik(modelo)-logLik(md))[1]
    gl.Q<-df.residual(modelo)- df.residual(md)
    poten10=as.numeric(Q1>14.17143)
    poten5=as.numeric(Q1>17.03468)
}

```

```

        poten1=as.numeric(Q1>21.99020)
        poten=c(poten10,poten5,poten1)
        return(poten)
    }

auxil=function(muu,dis,Nsim){
    intento=try(apply(Nsim,1,aux2,dis,muu))
    if(class(intento)=="try-error"){pot=matrix(c(1,1,1),ncol=1)}
    else{pot=apply(Nsim,1,aux2,dis,muu)}
    res=c(length(which(pot[1,]==1))/1000,
          length(which(pot[2,]==1))/1000,length(which(pot[3,]==1))/1000)
    return(res)
}

dd2=function(dis,muu,Nsim){
    potdis=apply(muu,1,auxil,dis,Nsim)
    return(potdis)
}

Nsim=matrix(c(1:1000),ncol=1)
potenc=apply(dise,1,dd2,muu,Nsim)
Ma=matrix(potenc,nrow=3)
apply(Ma,1,summary)

arreglo=array(potenc,dim=c(3,1,16))
potencias=apply(arreglo,1:2,mean)
n1=write.table(potencias,"potencias4mas.csv",sep=";",dec=",")

### Gráfico de potencia

plot(potencias[1,]~delta,ylim=c(0,1), pch=21, lty=2, lwd=1, col=5, cex=0.8, las=1,
     ylab= 'Potencia de la prueba', xlab=expression(delta),
     cex.axis=0.8,cex.lab=0.8, cex.main=0.8,xaxt = "n" )
axis(1,delta, as.character(delta), cex.axis=0.8)
lines(delta, potencias[1,],pch=8,lty=2 ,lwd=1,col=2, type='o',cex=0.8)
lines(delta, potencias[2,],pch=8,lty=3 ,lwd=1,col=3, type='o',cex=0.8)
lines(delta,potencias[3,],pch=8,lty=3 ,lwd=1,col=4, type='o',cex=0.8)

legend(0.22,0.18,c(expression(paste(alpha,'=10%',sep = "")),
expression(paste(alpha,'=5%',sep="")),
expression(paste(alpha,'=1%', sep = ""))),

```

```
lty=c(2,3,3),col=c(2,3,4),pch=c(8, 8, 8),cex=0.8)
```


Bibliography

- [1] Argumedo-Galvan, S. & López-Ríos, V.I (2011) “Estrategia de Adición de puntos de soporte para un diseño D-óptimo” Presentado en el VIII Coloquio Internacional de Estadística ”Métodos Estadísticos Aplicados a Finanzas y Gestión de Riesgo, pag 1-17
- [2] Atkinson, A., Donev, A. y Tobias. R. (2007). “Optimum Experimental Designs with SAS”, Oxford University Press, New York.
- [3] Braess, D & Dette, H (2007). “On the Number of Support Point of Maximin and Bayesian Optimal”. *The Annals of Statistics. Vol. 35, No. 2, 772-792*
- [4] Bischoff, W. y Miller, F(2006). “Optimal Designs which are Efficient for Lack of Fit Tests”, *The Annals of Statistics*, 34(4): 2015-2025.
- [5] Cardona, J. (2011). “Diseños Óptimos Bayesianos para Estimación de Parámetros en Farmacocinética”. M.Sc. Thesis, Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín
- [6] Chaloner, K. ; Larntz, K.: Optimal bayesian design applied to logistic regression experiments. En: *Journal of Statistical Planning and Inference* 21 (1989), Nr. 1, p. 191–208
- [7] Correa, J.(2005). “Introducción a la Estadística Bayesiana”. Medellín: UNALMED
- [8] Fedorov, V. ; Hackl, P.: Model - Oriented Design of Experiments. En: *Lecture Notes in Statistics* (1997). – Springer
- [9] Gaffke, N. (1987). On D-optimality of exact linear regression designs with minimum support. *J. Stat. Plann. In*, 15, 189-204.
- [10] Huet, S. ; Bouvier, A. ; Poursat, M. ; Jolivet, E.: *Statistical Tools for Nonlinear Regression*. Second ed. New York : Springer, 2004
- [11] Inderjit, J. C. ; Olofsdotter, M.: Joint action of phenolic acid mixtures and its significance in allelopathy research. En: *Physiologia Plantarum* 114 (2002), Nr. 1, p. 422–428

-
- [12] López-Fidalgo, J. & Wong, W.K. (2002). “Design Issues for the Michaelis-Menten Model”. *J. theor. Biol.*, Vol 215. 1-11.
- [13] López-Ríos, V. & Ramos - Quiroga, R. (2007). “Introducción a los Diseños Óptimos”. *Revista Colombiana de Estadística*. Vol 30(1). 37-51.
- [14] O’Brien, T.E. (1992). “A Note on Quadratic Designs for Nonlinear Regression Models”. *Biometrika*, 79,847-9.
- [15] O’Brien, T.E. (1994). “A New Robust Design Strategy for Sigmoidal Models Based on Model Nesting”. In Duher, R. & Grossman, W., Compstat, Physica-verlag: Heidelberg 97-102.
- [16] O’Brien, T.E. (1995). “Optimal Design and Lack of Fit in Nonlinear Regression Models”. In Seeber, G.U.H.; Francis, B.J.; Hatzinger, R.; Steckel-Berger, G., Statistical modelling, New York: Springer 201-206.
- [17] Pukelsheim, F. (1993). “Optimal Design of Experiments” , John Wiley & Sons, New York.
- [18] Whittle, P. (1973). “Some General Points in the Theory of Optimal Experimental Design”, *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 35(1): 123-130.