



Universidad Autónoma de Guerrero

Unidad Académica de Matemáticas

Maestría en Matemáticas Aplicadas

**Estimación bayesiana de
parámetros del modelo minimal
en sujetos diabéticos tipo 2**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Maestro en Matemáticas Aplicadas

PRESENTA:

José Miguel Moya Curbelo

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Ramón Reyes Carreto

M. en C. Cruz Vargas de León

Abril del 2019

Dedicatoria

A mi madre Idalmis Curbelo Solares quien ha sido y es mi guía en el tren de la vida. Ella quien ha sabido guiarme por cada uno de los embarques y desembarques agradables, y no tan agradables en este viaje. Quien de su boca nunca hubo un quizás. La que en todo momento me apoyó y ha estado a mi lado en esta travesía lejos de mi familia. A ella en especial va este, mi más grande logro hasta el momento.

A mis abuelos Julia Solares Rodríguez y Sabino Curbelo Horta quienes me han dado todo su amor y cariño a lo largo de toda mi vida, de los cuales he aprendido y son una guía espiritual para seguir adelante.

A mi "papá" Juan Ameneiro García por todo su tiempo y paciencia conmigo. Por todas las enseñanzas y consejos que me ha dado a lo largo de toda mi vida. Por ser mi guía paterna a través de los años y estar en todo momento a mi lado.

A mi esposa Aliannys Reyes Martín quien con su amor y dedicación ha estado a mi lado en esta etapa de nuestras vidas. La que me ha cuidado y ha compartido los buenos y malos momentos, la que ha estado en los momentos difíciles y a la cual amo.

A mi familia en general, quien me ha apoyado en esta travesía lejos de ellos poniendo toda su confianza en mi.

Agradecimientos

A mi asesor Ramón Reyes Carreto quien me ha guiado en todo momento en la realización de este trabajo y de quien sin su ayuda no habría sido posible la culminación exitosa del mismo.

A mi asesor Cruz Vargas de León por todo el apoyo y la ayuda brindada. Por brindarme su tiempo y conocimiento, sin el cual este trabajo no se hubiera podido realizar.

A mi profesor Flaviano Godínez Jaimes quien me ha apoyado mucho durante el transcurso de la maestría y al cual le estoy muy agradecido.

A mi amigo Alian Li Martín quien ha estado en todo momento a mi lado, de quien he recibido todo su apoyo y con el cual he compartido buenos y malos momentos a lo largo de todo este tiempo.

A mis compañeros cubanos, esa gran familia aquí en México; en especial para Laima Imbert Rodríguez quien me ayudó mucho para estar hoy aquí.

A mi compañera Ely Solís Alonso por todo el apoyo y el tiempo brindado desde el principio de esta maestría hasta la fecha.

A los profesores de la Maestría en Matemáticas Aplicadas por todas sus enseñanzas y el tiempo empleado en mi formación.

Resumen

El modelo minimal de regulación de la glucosa es una herramienta matemática utilizada clínicamente para entender los efectos combinados de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina en la tolerancia a la glucosa y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de este trabajo consistió en estimar los parámetros del modelo minimal de regulación de la glucosa mediante la metodología bayesiana. El estudio se llevó a cabo con datos de glucosa e insulina de 10 sujetos diabéticos tipo 2, para ello fue necesario realizar una interpolación lineal de los datos de insulina y aproximar la media de la función de verosimilitud mediante el método numérico de Runge Kutta de cuarto orden. Se obtuvieron dos distribuciones a posteriori mediante Cadenas de Markov Monte Carlo, una empleando distribuciones a prioris uniformes para los parámetros y otra que utiliza una distribución a priori refinada para el parámetro que representa el índice de sensibilidad a la insulina. Los resultados obtenidos fueron comparados con resultados de estudios de mínimos cuadrados llegándose a la conclusión que la inferencia bayesiana resultó ser mejor. Para seleccionar uno de los modelos que emplean las distribuciones a prioris antes mencionadas, se llevó a cabo una comparación basada en el Criterio de Devianza, la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de los residuos y el Factor Bayes. Se concluye que en el caso de sujetos diabéticos tipo 2 el uso de distribuciones a prioris uniformes independientes es una buena alternativa estadística para la estimación de parámetros utilizando el modelo minimal de regulación de la glucosa.

Abstract

The minimal model of glucose regulation is a mathematical tool used clinically to understand the composite effects of insulin secretion and insulin sensitivity on glucose tolerance and the risk of type 2 diabetes mellitus. The goal of this work is to estimate the parameters of the minimal model of glucose regulation through the bayesian approach. The study was carried out with glucose and insulin data from 10 diabetic type 2 subjects. For this, it was necessary to carry out a linear interpolation of the insulin data and to approximate the mean of the likelihood function by means of the numerical method of fourth order Runge-Kutta. Two posterior distributions were obtained using Markov chains Monte Carlo method, one using uniform a priori distributions for the parameters and another using a refined a priori distribution for the parameter of insulin sensitivity index. We compared our results with least squares results of another studies, reaching the conclusion that the bayesian inference turned out to be better. To select one of the models with a priori distributions mentioned above, we used the Deviance Information Criterion, the square root of the mean square of the residuals and the Bayes Factor. It is concluded that in the case of type 2 diabetic subjects the use of independent uniform a priori distributions is a good statistical alternative for the estimation of parameters using the minimal model of glucose regulation.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Diabetes Mellitus	1
1.2. Fisiología de la insulina	2
1.3. El modelo minimal	3
1.4. Planteamiento del problema	6
1.5. Objetivos	8
2. Antecedentes	9
2.1. Antecedentes Biológicos	9
2.2. Antecedentes Matemáticos	11
3. Marco Teórico	18
3.1. El principio de mínimos cuadrados ordinarios	18
3.2. Inferencia Bayesiana	19
3.2.1. Regla de Bayes	20
3.2.2. Distribuciones a priori no informativas	20
3.2.3. Estimadores bayesianos	21
3.3. Cadenas de Markov Monte Carlo	22
3.3.1. Integración Monte Carlo	22
3.3.2. Cadenas de Markov	23
3.3.3. El algoritmo de Metropolis-Hastings	24
3.4. Diagnóstico de Gelman y Rubin	25
3.5. Factor Bayes	26
3.6. Criterio de Información de Devianza	27

3.7.	La raíz cuadrada de la media de los cuadrados de los residuos	29
3.8.	Interpolación lineal	29
3.9.	Método numérico Runge-Kutta	30
4.	Metodología	33
4.1.	Sujetos, protocolo y datos	33
4.2.	El modelo minimal de un compartimento	33
4.3.	Interpolación lineal de los datos de insulina	34
4.4.	Modelo estadístico	34
4.5.	Inferencia bayesiana	35
4.5.1.	Función de verosimilitud	35
4.5.2.	Distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros	35
4.5.3.	Distribución a priori refinada para S_I y uniforme para los demás parámetros	36
4.5.4.	Distribución a posteriori	37
4.5.5.	Comparación de modelos	37
5.	Resultados y discusión	38
5.1.	Distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros	39
5.2.	Distribución a priori refinada para S_I y uniforme para los demás parámetros	47
5.3.	Comparación de modelos	55
6.	Conclusiones	57
	Referencias	58
	Anexos	65

Introducción

1.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus, más conocida simplemente como “diabetes”, es una afección crónica que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre debido a que el organismo deja de producir o no produce suficiente cantidad de la hormona denominada insulina, o no logra utilizar dicha hormona de modo eficaz [1]. La insulina es una hormona esencial, fabricada en una glándula del organismo denominada páncreas, que transporta la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia las células del organismo, en donde la glucosa se convierte en energía. La falta de insulina o la incapacidad de las células de responder ante la misma provoca un alto nivel de glucosa en sangre o hiperglucemia, que es la principal característica de la diabetes.

La clasificación y el diagnóstico de la diabetes son complejos y han sido tema de muchas consultas, debates y revisiones a lo largo de muchas décadas, pero hoy día está generalmente aceptado que existen principalmente tres tipos de diabetes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y diabetes gestacional.

Los criterios de diagnóstico de diabetes se han debatido y se han actualizado a lo largo de décadas, pero, según los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se diagnostica diabetes mediante la observación de niveles elevados de glucosa en sangre. Se debe diagnosticar la diabetes cuando se cumplan uno o más de los siguientes criterios [2, 3]:

- Glucosa en plasma en ayunas es mayor o igual a 7.0 mmol/L (126 mg/dl)¹,
- Glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75 g ,
- El nivel de glucosa en una muestra tomada en una hora al azar sea mayor que 11.1 mmol/L (200 mg/dl).

La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes y representa alrededor del 90 % del total de casos de dicha afección [4–6]. En la diabetes tipo 2, la hiperglucemia es el resultado de una producción inadecuada de insulina y la incapacidad del organismo de responder plenamente a dicha hormona, que se define como resistencia a la insulina. Durante un estado de resistencia a la insulina, esta es ineficaz y, por lo tanto, en un principio, se dispara la producción de insulina a fin de reducir el aumento de los niveles de glucosa pero, con el tiempo, puede desarrollarse un estado de producción relativamente inadecuado de insulina.

A nivel mundial, la prevalencia de diabetes tipo 2 es alta y está creciendo en todas las regiones del planeta. Es probable que este incremento venga potenciado por el envejecimiento de la población, el desarrollo económico y el aumento de la urbanización, que conllevan un tipo de vida más sedentario y un mayor consumo de alimentos poco saludables, vinculados a la obesidad [7].

1.2. Fisiología de la insulina

El descubrimiento de la insulina por parte de Banting y Best a principios de la década de 1920 marcó el comienzo de una nueva era de investigación de la diabetes que se centró en el estudio de la insulina y la biología de las células productoras de hormonas del páncreas. El páncreas es una glándula digestiva compuesta por componentes exocrinos y endocrinos que secretan enzimas digestivas y hormonas, respectivamente [8]. El componente exocrino constituye aproximadamente el 95 % de la masa del páncreas, y consiste en células acinares y células ductales. El componente endocrino maduro del páncreas, organizado en estructuras

¹mmol/L significa milimol por litro y mg/dl miligramo por decilitro. Los resultados de exámenes de glucosa en la sangre pueden presentarse en mmol/L o en mg/dl, dependiendo del país donde se realicen.

conocidas como los islotes de Langerhans, comprende aproximadamente el 2% de la masa total del órgano. En el adulto, los islotes de Langerhans están compuestos principalmente por cinco tipos de células secretoras de hormonas discretas: las células α producen glucagón², las células β producen insulina y el polipéptido amiloide de los islotes, las células δ producen somatostatina, las células PP producen el polipéptido pancreático y las células ϵ producen ghrelina.

La célula β productora de insulina es quizás el tipo de célula endocrina más estudiada, en gran parte debido a las implicaciones para la comprensión de la patogénesis³ y el tratamiento de la diabetes. La producción y acción de la insulina puede ser descrita de la siguiente manera:

- Valores elevados de glucosa en sangre promueven la liberación de insulina por parte del páncreas. Esta insulina estimula la formación de glucógeno⁴, que a su vez reduce la producción de glucosa del hígado y como consecuencia disminuye la glucosa en sangre. Además la insulina estimula la absorción de glucosa de la sangre en las células de tejidos como los músculos, el cerebro y la grasa.
- Valores bajos de glucosa en sangre promueven la liberación de glucagón por parte del páncreas. Este glucagón estimula la degradación del glucógeno, que a su vez aumenta la producción de glucosa del hígado y como consecuencia aumenta la glucosa en sangre.

Debido a la importancia de las células β en la patogénesis y tratamiento de la diabetes, es necesario el estudio de modelos matemáticos que ayuden a describir el comportamiento de dicha célula.

1.3. El modelo minimal

El modelo minimal fue propuesto hace más de 35 años [9]. A pesar de su simplicidad, se sigue utilizando hoy en día como una herramienta clínica y como un enfoque para com-

²El glucagón es una hormona antagonista de la insulina, también es una hormona peptídica que se produce en el páncreas. Su función principal es estimular la producción de glucosa por el hígado, aumentando así la glucosa en sangre.

³La patogénesis describe el origen y evolución de una enfermedad con todos los factores que están involucrados en ella.

⁴Es un polisacárido con aspecto de sustancia blanca y amorfa que se encuentra en abundancia en el hígado y en los músculos y puede transformarse en glucosa cuando el organismo lo requiere.

prender los efectos compuestos de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina en la tolerancia a la glucosa y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Los supuestos originales del modelo han conducido a una comprensión de la cinética⁵ de la insulina *in vivo*, así como a la importancia relativa de la falla compensatoria de las células β en la patogénesis de la diabetes.

La célula β es una célula compleja que demuestra la secreción de insulina bifásica, con una respuesta que se ve alterada por la historia previa de estimulación y una curva de respuesta no lineal. Estas características complejas de las células β no son susceptibles de representaciones simples en términos matemáticos [10]. Sin embargo, Bergman y colaboradores demostraron que es posible explotar el modelado matemático y obtener información sustancial sobre la regulación de la glucosa en sangre, al tiempo que se evitan los obstáculos inherentes a la descripción de la función de las células β en términos matemáticos [10]. Para ello, Bergman y colaboradores aprovecharon la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, conocida por sus siglas en inglés como IVGTT. Modificaron la prueba realizando mediciones frecuentes de glucosa en plasma e insulina después de la inyección de glucosa, revelando así la compleja relación dinámica entre la glucosa en plasma y la insulina.

Aunque la relación de circuito cerrado entre la glucosa y la insulina permanece intacta durante la IVGTT, los datos resultantes se pueden describir mediante un modelo de estímulo-respuesta (entrada-salida) de los tejidos extrapancreáticos que utilizan glucosa. La insulina plasmática medida durante la IVGTT representa el estímulo para los tejidos que utilizan glucosa y la glucemia⁶ es la respuesta.

Bergman y colaboradores aplicaron el principio de la navaja de Occam, es decir, se preguntaron cuál sería el modelo más simple basado en una fisiología conocida que podría explicar la relación insulina-glucosa revelada en los datos. Dicho modelo debía ser lo suficientemente simple para tener en cuenta totalmente la glucosa medida (dada la entrada de insulina), pero debía ser posible, al utilizar técnicas matemáticas, estimar todos los parámetros característicos del modelo a partir de un único conjunto de datos. Como resultado obtuvieron el modelo minimal de dos compartimentos (2CMM) que describe la dinámica de la glucosa-insulina

⁵La cinética química es un área de la fisicoquímica que se encarga del estudio de la rapidez de reacción bajo condiciones variables y qué eventos moleculares se efectúan mediante la reacción general.

⁶La noción de glucemia hace referencia a la presencia de glucosa en la sangre. En medicina se utiliza el término para referirse a la medida de concentración de la glucosa en el plasma sanguíneo.

presentado a continuación:

$$\frac{dG}{dt} = -(S_G + X(t))G(t) + S_G G_b, \quad G(0) = G_0 \quad (1.1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2(X(t) - S_I(I(t) - I_b)), \quad X(0) = 0 \quad (1.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma(G(t) - h) - n(I(t) - I_b), \quad I(0) = I_0 \quad (1.3)$$

donde

- $G(t)$ [mg/dl] es la concentración de glucosa en sangre en el tiempo t [minutos⁷];
- $X(t)$ [min^{-1}] es una función auxiliar que representa la actividad de captación de glucosa en el tejido excitable con insulina, proporcional a la concentración de insulina en un compartimento “remoto”;
- $I(t)$ [$\mu UI/ml$]⁸ es la concentración de insulina en la sangre;
- G_b [mg/dl] es la glucemia basal del sujeto;
- I_b [$\mu UI/ml$] es la insulinemia⁹ basal del sujeto;
- G_0 [mg/dl] es la glucemia teórica en el momento 0 después del bolo instantáneo de glucosa;
- S_G [min^{-1}] es la tasa constante de glucosa y “acción masiva”, es decir, la tasa constante independiente de la insulina y de la absorción de glucosa en el tejido, denominada “efectividad de la glucosa”;
- p_2 [min^{-1}] es la tasa constante que expresa la disminución espontánea de la capacidad de absorción de glucosa en los tejidos;
- S_I [$min^{-1}/\mu U ml^{-1}$] es el índice de sensibilidad a la insulina;
- γ [$(\mu UI/ml)(mg/dl)^{-1}min^{-1}$] es la tasa de liberación pancreática de insulina después del bolo, por minuto y por mg/dl de concentración de glucosa por encima de la glucemia “objetivo”;

⁷En lo adelante se empleará la abreviatura min para referirse a minutos.

⁸ $[\mu UI/ml]$ es microunidades de insulina por cada mililitro.

⁹La insulinemia es la presencia de insulina en la sangre. Su nivel en plasma oscila entre 5 y 25 $\mu UI/ml$, cuando el sujeto está en ayunas.

- h [mg/dl] es la “glucemia objetivo” pancreática;
- n [min^{-1}] es la tasa constante de descomposición de primer orden para la insulina en plasma.

1.4. Planteamiento del problema

Para estudiar la homeostasis¹⁰ de la glucosa-insulina como un sistema dinámico, es deseable un modelo único. Con este fin, el acoplamiento simple de las dos partes originales del modelo minimal no es apropiado, ya que se puede demostrar que, para combinaciones observadas comúnmente de valores de parámetros, el modelo acoplado no admite un equilibrio y la concentración de insulina activa en el compartimento remoto aumenta sin límites [11]. El modelo minimal de regulación de la glucosa [12] o modelo minimal de un compartimento durante una IVGTT está dado por las ecuaciones:

$$\frac{dG}{dt} = -(S_G + X(t))G(t) + S_G G_b, \quad G(0) = G_0 \quad (1.4)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2(X(t) - S_I(I(t) - I_b)). \quad X(0) = 0 \quad (1.5)$$

El modelo minimal de regulación de la glucosa presenta dos parámetros de suma importancia S_I y S_G . El concepto de resistencia a la insulina (el inverso de la sensibilidad a la insulina) [13] es un factor importante en la patogénesis de la diabetes tipo 2 ya que los sujetos más resistentes a la insulina (es decir, aquellos con valores de S_I más bajos) tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar diabetes. La hiperglucemia es la principal característica de la diabetes, de no controlarse, puede provocar daños a largo plazo en varios órganos del cuerpo, que conllevan al desarrollo de complicaciones sanitarias discapacitantes y peligrosas para la supervivencia tales como enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía o enfermedades oculares que acaban en retinopatía y ceguera. Por otra parte, si se logra controlar la diabetes adecuadamente, estas graves complicaciones se pueden retrasar o prevenir. La aparición de diabetes tipo 2 suele ser lenta y se acostumbra presentar sin los trastornos metabólicos agudos que aparecen en la diabetes tipo 1, por lo que resulta muy difícil

¹⁰La homeostasis es un conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.

determinar el momento exacto de su aparición. Como resultado, a menudo transcurre un período prolongado previo a la detección, ya que entre un tercio y la mitad del total de casos de diabetes tipo 2 de la población podrían estar sin diagnosticar porque son asintomáticos durante varios años [1]. Debido a esto es de suma importancia obtener una buena estimación de los parámetros que intervienen en el modelo minimal de cinética de la glucosa durante una IVGTT, ya que podría ayudar al diagnóstico de diabetes tipo 2 y así prevenir muchas de estas complicaciones asociadas a esta afección.

El modelo minimal de regulación de la glucosa puede ser escrito de la siguiente forma

$$G(\theta) = y \tag{1.6}$$

donde θ son los parámetros que caracterizan el modelo minimal y y las observaciones recopiladas que forman parte de un conjunto de datos. El *problema hacia adelante* es encontrar y dado θ [14]. Calcular $G(\theta)$ implica resolver el sistema compuesto por (1.4) y (1.5).

Un problema importante es que las observaciones reales siempre contienen cierta cantidad de ruido. Dos formas comunes en que puede presentarse el ruido son la falta de precisión en las lecturas del instrumento y el redondeo numérico. Por lo tanto, se puede visualizar los datos como consistentes generalmente de observaciones sin ruido de un experimento “perfecto”, y_{true} , más un componente de ruido aleatorio η ,

$$y = G(\theta_{true}) + \eta \tag{1.7}$$

$$= y_{true} + \eta \tag{1.8}$$

donde y_{true} satisface exactamente (1.6) para θ igual al modelo verdadero, θ_{true} , y se asume que la modelación hacia delante es exacta. Se puede ver que es matemáticamente posible, aunque en la práctica indeseable, ajustar también todo o parte de η por (1.6). Con frecuencia ocurre que una solución para θ que está influenciada incluso por una pequeña amplitud de ruido η , puede tener poca o ninguna correspondencia con θ_{true} .

En este estudio, G es un sistema de dos ecuaciones diferenciales que representa al modelo minimal de regulación de la glucosa como (1.4) y (1.5). El enfoque de este trabajo está en el *problema inverso* que consiste en encontrar θ dado y utilizando la metodología bayesiana.

1.5. Objetivos

Objetivo general:

Estimar mediante el enfoque bayesiano los parámetros S_I , S_G , p_2 y la condición inicial G_0 del modelo minimal de la regulación de la glucosa en sujetos diabéticos tipo 2.

Objetivos Específicos:

- Utilizar dos conjuntos de distribuciones a priori.
- Obtener las estimaciones puntuales de los parámetros y sus intervalos creíbles.
- Seleccionar el modelo que más ajuste a los datos.
- Comparar los resultados obtenidos con resultados de mínimos cuadrados de estudios previos.

Antecedentes

La historia de vida del llamado modelo minimal de regulación de la glucosa se remonta a lo largo de tres décadas y media. Este modelo matemático fue presentado por primera vez en 1979 por Bergman y colaboradores [9]. En este trabajo los autores evaluaron la factibilidad de utilizar un modelo matemático para estimar la sensibilidad a la insulina. Un bolo de glucosa de 100, 200 o 300 mg/kg fue inyectado en perros. La medida de la evolución temporal de la insulina se consideró como la entrada y la disminución de la concentración de glucosa como la salida del sistema fisiológico que almacena y usa la glucosa. Los autores consideraron siete modelos matemáticos de captación de glucosa que fueron comparados para obtener la mejor representación de la desaparición de la glucosa. Como resultado se obtuvo lo que hoy se conoce como modelo minimal de regulación de la glucosa.

2.1. Antecedentes Biológicos

En 1990 Cutfield y colaboradores [15] propusieron aplicar el modelo minimal modificado (MMM) para obtener mediciones de la sensibilidad a la insulina en niños. Este modelo minimal modificado consiste en un método que evalúa la sensibilidad a la insulina S_I . Mediante un análisis matemático calcula la relación entre el cambio en la insulina y la declinación de la glucosa después de un bolo de glucosa, seguido 20 minutos más tarde por un bolo de tol-

butamida¹¹. Realizaron una prueba abreviada de MMM de 90 minutos en 50 niños que eran hermanos de pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina y 7 voluntarios adultos sanos; compararon los resultados con la prueba estándar de MMM de 180 minutos en 11 de estos sujetos. Como resultado concluyeron que el método abreviado de MMM es una técnica segura, precisa y válida para la medición de la sensibilidad a la insulina en niños.

En ese mismo año Welch y colaboradores [16] demostraron que la administración de insulina permite que el análisis de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa frecuentemente muestreada (FSIGT por sus siglas en inglés) del modelo minimal se aplique a sujetos diabéticos y normales, lo que proporciona información acerca de la captación de glucosa mediada por insulina y no insulina, así como la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina.

En 1993 Steil y colaboradores [17] propusieron un trabajo en el cual hacían una reducción del número de muestras necesarias para aplicar una prueba FSIGT. Para ese entonces era conocida la modificación del FSIGT mediante la administración de un bolo de tolbutamida. Para reducir el número total de muestras, eligieron un programa de muestras que minimiza la varianza de las estimaciones de los parámetros y el error en la reconstrucción del perfil de insulina en plasma. Las estimaciones de S_I , obtenidas del programa de muestreo reducido se compararon con las obtenidas con el programa de muestreo completo. En los 10 individuos, las estimaciones de S_I eran casi idénticas. Los autores llegaron a la conclusión de que el programa de muestreo reducido proporciona una estimación insesgada de S_I en una población y una estimación individual generalmente está dentro del 20% de la obtenida con el programa de muestreo completo. Un análisis similar para S_G mostró que este parámetro estaba igualmente bien determinado a partir de la reducción en comparación con el programa completo de la muestra.

La evaluación de la sensibilidad a la insulina en sujetos con diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) es de suma importancia pero intrínsecamente difícil. El modelo minimal estándar (modelo minimal frío), denominado así por Avorago y colaboradores [18] se había propuesto para ese entonces, junto con un protocolo de insulina modificada, pero las estimaciones de sensibilidad a la insulina mostraron una precisión deficiente [19]. Avorago y colaboradores [18] proponen el modelo minimal caliente identificado a partir de una

¹¹La tolbutamida es un antidiabético oral del grupo de las sulfonilureas de primera generación que se emplea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se ha utilizado, por vía intravenosa, en el diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno.

IVGTT marcada isotópicamente estable, modificada con la administración de insulina, como un método altamente confiable para estimar la sensibilidad a la insulina S_I y la declinación de glucosa fraccional S_G^* en sujetos NIDDM. Los autores muestran además que su protocolo permite determinar la sensibilidad a la insulina y la efectividad de la glucosa en sujetos NIDDM con muy buena precisión, incluso cuando son muy bajos y el modelo minimal estándar no logra obtener estimaciones confiables.

En ese mismo año 1996 Caumo y colaboradores [20] realizan un trabajo con el objetivo de explicar los hallazgos de Quon [21] y Saad [19] donde utilizan un paradigma de dos compartimentos para la cinética de la glucosa lo que les permitió definir mejor el dominio de validez de S_G y S_I y explicar por qué el modelo minimal clásico funciona con dificultad en pacientes NIDDM.

En 2006 Kovács [22] propuso una extensión del modelo minimal con una parte de control interno de insulina (IIC), que representa el control de insulina propio del cuerpo humano. El modelo extendido fue verificado con experimentos clínicos mediante pruebas de ingesta oral de glucosa. En este trabajo las funciones de entrada de glucosa e insulina fueron aproximadas y se estimaron los parámetros del modelo de IIC.

Por último en 2015, Sánchez y colaboradores [23] realizaron la estimación de los parámetros del modelo minimal de Bergman para la interacción glucosa-insulina en tres etapas: la evolución de la concentración de insulina, la evolución de la glucosa y la interacción glucosa-insulina en sí. La estimación de los parámetros se llevó a cabo con LabVIEW un software de ingeniería de sistemas que requiere pruebas, medidas y control con acceso rápido a hardware e información de datos. A través de experimentos con ratones que fueron sometidos a diferentes condiciones biológicas se obtienen las estimaciones de los parámetros del modelo minimal, lo que ayudó a explicar cómo influyen estas estimaciones en la dinámica del modelo minimal de Bergman.

2.2. Antecedentes Matemáticos

En 1986 Pacini y Bergman [24] desarrollaron un programa computacional para calcular la sensibilidad a la insulina y la capacidad de respuesta pancreática a partir de la prueba

de tolerancia a la glucosa intravenosa. A través de una prueba FSIGT utilizaron un enfoque de modelado mínimo para ajustar dos modelos matemáticos con datos de glucosa e insulina. Los autores utilizaron la técnica de estimación de mínimos cuadrados no lineales, empleando un algoritmo de estimación de tipo gradiente, y las primeras derivadas (no conocidas analíticamente) se calculan de acuerdo con el “enfoque de sensibilidad”. El programa produce las estimaciones de los parámetros y la precisión de su estimación.

En el año 1997 surgieron dos preguntas sobre la validez de las estimaciones de S_G y S_I . En primer lugar, se sospechaba que la S_G del modelo minimal estaba sobreestimada y en segundo lugar, la aparición de valores de S_I indistinguibles de cero no era despreciable en estudios clínicos grandes, y su significado fisiológico era incierto. Por ello Ni y colaboradores [25] examinaron la importancia del supuesto de un solo compartimento de distribución de glucosa en el modelo minimal para la estimación de S_G y S_I . Los autores construyeron un modelo de dos compartimentos más preciso, incorporando la acción de la insulina en la salida de la glucosa hepática y la captación en una construcción previamente validada. Los resultados de dos compartimentos se compararon con los resultados del modelo minimal de un compartimento llegando a la conclusión de que las estimaciones de S_G y S_I del modelo minimal no son necesariamente equivalentes a los valores que emanan del modelo de dos compartimentos. Sin embargo, la muy alta correlación entre los resultados de uno y dos compartimentos sugiere que las estimaciones de S_G y S_I derivadas del modelo minimal son índices confiables de la efectividad de la glucosa *in vivo* y la sensibilidad a la insulina.

Otra propuesta de un 2CMM para describir la prueba IVGTT fue realizada por Vicini y colaboradores [26]. Aquí los autores muestran que el 2CMM es una herramienta poderosa para evaluar el metabolismo de la glucosa *in vivo* debido a que permite la evaluación de la sensibilidad a la insulina S_I , la efectividad de la glucosa S_G y la tasa de depuración plasmática (PCR).

Cobelli y colaboradores [27] describieron un 2CMM en el que incorporan ciertos conocimientos disponibles sobre la cinética de la glucosa. Los parámetros del 2CMM se estimaron utilizando un enfoque bayesiano. Se analizaron 22 IVGTT estándar (0.30 g/kg) en humanos normales. Para la estimación de los parámetros se utilizó el estimador bayesiano Máximo a Posteriori (MAP). En el trabajo los parámetros del modelo están divididos en dos componentes no correlacionados: el primero está formado por V_1 , p_1 , p_2 y p_3 , de los cuales se supone que

no se tiene conocimiento previo y el segundo componente está formado por los parámetros cinéticos de intercambio de glucosa k_{21} y k_{12} , de los cuales se supone que se tienen algunos conocimientos previos disponibles, este conocimiento se traduce en distribuciones normales para los parámetros k_{21} y k_{12} . Como resultado obtienen un modelo que mejora la precisión de S_G y las estimaciones de S_I del 1CMM clásico a partir de una prueba IVGTT estándar en humanos normales.

Para el año 2000 se habían registrado en la literatura varios intentos de construir un modelo satisfactorio del sistema de glucosa-insulina. El modelo minimal, que era el modelo más utilizado en ese momento en la investigación fisiológica sobre el metabolismo de la glucosa está compuesto de dos partes. Las dos partes se deben estimar por separado según los datos disponibles. Para estudiar la homeostasis de la glucosa-insulina como un sistema dinámico único, es deseable un modelo único. Con este fin, el acoplamiento simple de las dos partes originales del modelo minimal no es apropiado, ya que se puede demostrar que, para combinaciones observadas comúnmente de valores de parámetros, el modelo acoplado no admite un equilibrio y la concentración de insulina activa en el compartimento remoto aumenta sin límites. Por ello De Gaetano y Arino [11] propusieron a modo de comparación un modelo de ecuaciones diferenciales con retardo distribuido, demuestran que es globalmente asintóticamente estable alrededor de un punto de equilibrio único correspondiente a las condiciones previas al bolo, y muestran que tiene soluciones acotadas y positivas para todos los tiempos. Concluyeron que un modelo global unificado es teóricamente deseable y prácticamente utilizable, y que cualquier modelo de este tipo debe someterse a una evaluación formal para establecer su adecuación y para excluir conflictos con nociones fisiológicas aceptadas.

En el 2001 Vicini y Cobelli [28] propusieron investigar el uso de un enfoque poblacional y el enfoque iterativo en dos etapas (ITS), para analizar 16 sujetos sanos a partir del protocolo estándar (sIVGTT, 0.33 g/kg de bolo de glucosa administrado en el momento 0), que permite la evaluación simultánea de la función de las células β ; para obtener así estimaciones refinadas de S_G y S_I en la población y en los sujetos individuales. Como resultado obtuvieron que el modelo de población mínima de los datos de sIVGTT mejora la precisión de las estimaciones individuales de la efectividad de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, como predice la teoría e, incluso con muestreo reducido la mejora es sustancial.

Más tarde en 2002 Pilonetto y colaboradores [29] presentan un enfoque bayesiano para

la estimación de los parámetros del modelo minimal. Los autores hacen énfasis en la estimación de la sensibilidad a la insulina, parámetro cuyas estimaciones mediante una prueba de tolerancia a la glucosa modificada en 10 sujetos diabéticos tipo 2 por mínimos cuadrados, había arrojado estimaciones muy próximas a cero y por ende los intervalos de confianza en ocasiones incluían valores negativos que carecen de significado biológico. Para solucionar este problema proponen distribuciones a priori no informativas para los parámetros S_G , p_2 y G_0 , mientras que para S_I , proponen una distribución a priori refinada. Esta última, basados en la literatura, los autores la traducen en una distribución compuesta por dos partes: la primera, una distribución uniforme en el intervalo $(0, 2 \times 10^{-4})$ y la segunda una distribución exponencial para los valores mayores a 2×10^{-4} . Como resultado obtuvieron buenas estimaciones para los 10 sujetos e intervalos creíbles para cada uno de ellos.

También en 2002 se encuentra el trabajo realizado por Andersen y Højbjerg [30] donde se adoptan modelos gráficos como un marco de modelado poderoso y flexible para regularizar el mal planteamiento del modelo minimal como problema inverso donde se necesitan buenas estimaciones iniciales para obtener resultados eficientes. Los autores muestran cómo el algoritmo de reconstrucción se puede implementar de manera eficiente en un enfoque bayesiano donde el muestreo posterior se realiza mediante el uso de Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC). Las distribuciones a priori utilizadas fueron distribuciones log-normales para garantizar que los valores de los parámetros fueran positivos. Los resultados del trabajo fueron obtenidos con datos simulados.

Para el año 2003 Boston y colaboradores [31] proponen una actualización al software computacional MINMOD demostrando que es fácil de usar, completamente automático, rápido, preciso, reproducible, repetible y similar a las versiones anteriores de MINMOD. En contraste con las versiones anteriores de MINMOD y algunos otros programas que existían para el modelo minimal, Millennium proporciona estimaciones identificadas de la sensibilidad a la insulina y la efectividad de la glucosa para casi todos los sujetos por lo que constituye una importante actualización a la herramienta computacional que ya existía. Ese mismo año Pilonetto y colaboradores [32] propusieron estudiar el problema de la identificabilidad numérica del modelo minimal en ciertas regiones. Ellos demuestran la superioridad de la estimación bayesiana en este sentido. En primer lugar los autores realizan la demostración matemática de que estas dificultades de estimación son inherentes a la estructura del modelo minimal lo

que puede exponer la estimación de S_I al riesgo de no identificabilidad numérica. Luego realizan estudios basados en simulación y muestran que las técnicas de estimación de parámetros bayesianas son menos sensibles en términos de exactitud y precisión que las basadas en la matriz de Fisher. Para ello utilizan el enfoque seguido por Pillonetto y colaboradores [29] para la elección de las distribuciones a priori y la estimación de los parámetros. Los autores llegan a la conclusión de que la estimación bayesiana de parámetros puede abordar con éxito las dificultades de identificación del modelo minimal inherentemente debido a su estructura.

En ese mismo año Agbaje y colaboradores [33] presentaron un enfoque jerárquico bayesiano para estimar la sensibilidad a la insulina del modelo minimal. En el trabajo se adopta un análisis bayesiano en combinación con modelos jerárquicos para estimar simultáneamente la sensibilidad a la insulina y la eficacia de la glucosa individual y poblacional en el modelo minimal de cinética de la glucosa con datos recopilados durante la prueba IVGTT modificada. La inferencia bayesiana se llevó a cabo mediante el empleo de distribuciones a prioris no informativas y distribuciones log-normales para garantizar la no negatividad y, por lo tanto, la plausibilidad fisiológica de los parámetros del modelo y los intervalos creíbles asociados. Se obtuvieron estimaciones para S_I en todos los sujetos mediante el enfoque bayesiano, mientras que el análisis de regresión no lineal falló en cuatro casos, donde el S_I derivado del análisis bayesiano se ubicó en el cuartil inferior y se estimó con menor precisión. Las medias poblacionales de S_I y S_G proporcionadas por el análisis bayesiano y la regresión no lineal fueron idénticas, pero el rango intercuartil dado por la metodología bayesiana fue más estrecho en aproximadamente 20 % para S_I y por aproximadamente 15 % para S_G . Los autores concluyeron que el análisis jerárquico bayesiano es un método atractivo para estimar S_I y S_G , ya que evita fallos en la estimación de parámetros, y debe considerarse al investigar a sujetos resistentes a la insulina.

Otro trabajo realizado en ese año fue el de Albarrak y colaboradores [34] donde presentan una evaluación del 2CMM en sujetos diabéticos tipo 2. El trabajo evaluó el desempeño de 2CMM en sujetos diabéticos tipo 2 durante una prueba IVGTT modificada y comparó sus resultados con los de 1CMM. Las estimaciones de 2CMM y 1CMM fueron las mismas para S_I y S_G . Para lograr este resultado se siguió la misma metodología utilizada por Cobelli y colaboradores [27]. Las distribuciones a prioris para cada uno de los parámetros fueron semejantes a las empleadas por Cobelli y colaboradores [27] y los autores concluyeron que

por su simplicidad y popularidad, y para beneficiarse de los datos disponibles en la literatura, se prefiere 1CMM a 2CMM en sujetos diabéticos tipo 2.

En el 2004 Riel [35] desarrolló una implementación en MATLAB para simular los niveles plasmáticos de insulina y glucosa durante una prueba FSIGT y determinar los valores de los índices metabólicos a partir de un conjunto de datos mediante la estimación de parámetros.

En 2005 Andersen y Højbjerg [36] propusieron un enfoque bayesiano poblacional para el modelo minimal. Los autores adoptaron un modelo bayesiano para describir el modelo minimal acoplado que da cuenta de la variabilidad de la medición y del proceso, extendiendo el modelo a un modelo basado en la población. En el trabajo se obtiene la distribución a posteriori mediante el uso de MCMC, lo cual representa un marco de modelado potente y flexible para regularizar el problema de estimación mal planteado, a menudo heredado en ecuaciones diferenciales estocásticas acopladas. El método trabajado lo ejemplificaron con datos experimentales de una prueba IVGTT en 19 sujetos sanos.

Un enfoque basado en algoritmos genéticos para la estimación de los parámetros del modelo minimal fue desarrollado por Morbiducci y colaboradores [37]. Dicho algoritmo no requiere de fijar los valores iniciales para los parámetros. El método desarrollado para el análisis del modelo minimal fue denominado GAMMOD. Este método implementa además un esquema de ponderación automatizado que no requiere la intervención manual del operador, mejorando así el uso del modelo. Los autores demostraron que el enfoque GAMMOD para la estimación de parámetros en el modelo minimal proporciona una estimación confiable de los parámetros del modelo y mejora el uso del mismo, facilitando así su aplicación en un contexto clínico.

Otra alternativa a la estimación de los parámetros del modelo minimal es la abordada por Denti y colaboradores [38–40] en sus trabajos. En el 2008 utilizaron un enfoque de modelado de efectos mixtos no lineales debido al valor que tiene para estimar las características de la población a partir de datos muestreados escasamente. Como resultados preliminares obtuvieron que los modelos de efectos mixtos no lineales proporcionan estimaciones de parámetros precisas, pero también señalan que la fiabilidad de tales estimaciones puede verse afectada por una gran variabilidad de la población y un tamaño de muestra pequeño. En 2009, en su segundo trabajo, los autores evaluaron diferentes métodos de estimación en conjuntos de datos simulados. Además del enfoque estándar de mínimos cuadrados ponderados

(WLS), aplicaron procedimientos iterativos (métodos iterativos en dos etapas (ITS) y dos etapas globales (GTS)), así como modelos de efectos mixtos no lineales (NLMEM), donde la verosimilitud se basa en la linealización del modelo: de primer orden (FO), de estimación condicional (FOCE) y aproximaciones de Laplace (LAP). Sus resultados mostraron que, incluso con un muestreo intensivo, los enfoques poblacionales proporcionan estimaciones más confiables de los parámetros y resultó que el enfoque FOCE fue el más satisfactorio. Por último, en 2010 los autores exploraron las ventajas de las técnicas de población aún más al proponer la integración de covariables en la prueba IVGTT. Además emplearon información demográfica relevante sobre cada sujeto para explicar parte del análisis de la variabilidad observada entre sujetos (BSV) en los valores de los parámetros. Sobre la base de los modelos no lineales de efectos mixtos, la edad, la grasa abdominal visceral y la insulinemia basal fueron predictores significativos para S_I , mientras que solo la edad y la insulinemia basal fueron significativas para p_2 . Los autores llegaron a la conclusión de que la introducción de covariables resultó en una reducción significativa del BSV inexplicable, especialmente para S_I y p_2 y mejoró considerablemente el ajuste del modelo.

También en 2010, Wang y colaboradores [41] presentaron un análisis bayesiano del modelo minimal bajo una prueba IVGTT modificada. En el trabajo se adoptó un modelado de efectos mixtos no lineales utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), lo que conduce a una estimación precisa de los parámetros de la población al separar la variabilidad inter e intraindividual. Los resultados indicaron que el método bayesiano aplicado al modelo minimal de glucosa-insulina proporciona una solución satisfactoria con estimaciones de parámetros precisas que son numéricamente estables, ya que el método bayesiano no requería aproximación por linealización.

Marco Teórico

3.1. El principio de mínimos cuadrados ordinarios

Sea B el conjunto de todos los vectores posibles β . Si no hay más información, tenemos $B = \mathbb{R}^K$ (espacio euclidiano real de dimensión K). El objetivo es encontrar un vector $b' = (b_1, \dots, b_K)$ de B que minimice la suma de los cuadrados de los errores

$$S(\beta) = \sum_{t=1}^T e_t^2 = e'e = (y - X\beta)'(y - X\beta) \quad (3.1)$$

dados y y X [42]. Siempre que $X'X$ sea de rango completo existirá un mínimo, ya que $S(\beta)$ es una función diferenciable, convexa y de valor real. Si reescribimos $S(\beta)$ como

$$S(\beta) = y'y + \beta'X'X\beta - 2\beta'X'y \quad (3.2)$$

y derivamos respecto a β , obtenemos

$$\frac{\partial S(\beta)}{\partial \beta} = 2X'X\beta - 2X'y, \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial^2 S(\beta)}{\partial \beta^2} = 2X'X \quad (\text{definida positiva}). \quad (3.4)$$

Al igualar la primera derivada a cero se obtienen las *ecuaciones normales*.

$$X'Xb = X'y \quad (3.5)$$

Si X es de rango completo K , entonces $X'X$ es no singular y la solución única de (3.5) es

$$b = (X'X)^{-1} X'y \quad (3.6)$$

Si X no es de rango completo, la Ecuación (3.5) tiene un conjunto infinito de soluciones

$$b = (X'X)^{-} X'y + (I - (X'X)^{-} X'X) w, \quad (3.7)$$

donde $(X'X)^{-}$ es una inversa (inversa generalizada) de $X'X$, w es un vector arbitrario y la inversa $(X'X)^{-}$ de $X'X$ satisface las propiedades $X'X (X'X)^{-} X'X = X'X$, $X (X'X)^{-} X'X = X$ y $X'X (X'X)^{-} X' = X'$.

3.2. Inferencia Bayesiana

La inferencia bayesiana es el proceso de ajustar un modelo probabilístico a un conjunto de datos y resumir el resultado mediante una distribución de probabilidad de los parámetros del modelo [43]. Según Gelman y colaboradores [43] la característica esencial de los métodos bayesianos es su uso explícito de la probabilidad para cuantificar la incertidumbre en las inferencias basadas en el análisis de datos estadísticos. El proceso de análisis bayesiano de datos puede ser idealizado dividiéndolo en los siguientes tres pasos:

1. Establecer un *modelo probabilístico completo*-una distribución de probabilidad conjunta para todas las cantidades observables y no observables en un problema. El modelo debe ser coherente con el conocimiento sobre el problema científico subyacente y el proceso de recolección de datos.
2. Condicionamiento en los datos observados: calcular e interpretar la *distribución posterior* resultante-la distribución de probabilidad condicional de las cantidades no observadas de interés final, dados los datos observados.
3. Evaluar el ajuste del modelo y las implicaciones de la distribución posterior resultante: ¿qué tan bien el modelo ajusta a los datos, las conclusiones sustantivas son razonables y qué tan sensibles son los resultados a los supuestos del modelo en el paso 1? En respuesta, se puede alterar o ampliar el modelo y repetir los tres pasos.

3.2.1. Regla de Bayes

Las conclusiones estadísticas bayesianas sobre un parámetro θ , o datos no observados \tilde{y} , se hacen en términos de afirmaciones probabilísticas. Estas declaraciones de probabilidad están condicionadas por el valor observado de y , y están escritas simplemente como $p(\theta|y)$ o $p(\tilde{y}|y)$ [44].

Para hacer afirmaciones de probabilidad sobre θ dado y , se debe comenzar con un modelo que proporcione una distribución de probabilidad conjunta para θ y y . La función de densidad conjunta puede escribirse como un producto de dos densidades que a menudo se conocen como la *distribución a priori* $p(\theta)$ y la *distribución de muestreo* (o *distribución de los datos*) $p(y|\theta)$ respectivamente:

$$p(\theta, y) = p(\theta)p(y|\theta).$$

Simplemente condicionando el valor conocido de los datos y y utilizando la propiedad básica de probabilidad condicional conocida como regla de Bayes, se obtiene la densidad *posterior*:

$$p(\theta|y) = \frac{p(\theta, y)}{p(y)} = \frac{p(\theta)p(y|\theta)}{p(y)}, \quad (3.8)$$

donde $p(y) = \sum_{\theta} p(\theta)p(y|\theta)$, y la suma es sobre todos los posibles valores de θ (o $p(y) = \int p(\theta)p(y|\theta)d\theta$ en el caso de que θ sea continua). Una forma equivalente de (3.8) omite el factor $p(y)$, que no depende de θ y, con y fija, puede por lo tanto ser considerado una constante, que produce la *densidad posterior no normalizada*, que es el lado derecho de (3.9):

$$p(\theta|y) \propto p(\theta)p(y|\theta). \quad (3.9)$$

Estas expresiones simples encapsulan el núcleo técnico de la inferencia bayesiana: la tarea principal de cualquier aplicación específica es desarrollar el modelo $p(\theta, y)$ y realizar los cálculos necesarios para resumir $p(\theta|y)$ de manera apropiada [44].

3.2.2. Distribuciones a priori no informativas

Cuando las distribuciones a prioris no tienen una base poblacional, pueden ser difíciles de construir, y durante mucho tiempo ha habido un deseo de distribuciones a prioris que puedan garantizarse para desempeñar un papel mínimo en la distribución posterior. Dichas distribuciones a veces se denominan distribuciones a prioris de referencia y la densidad a priori

se describe como vaga, plana, difusa o *no informativa*. A menudo se dice que la razón para usar distribuciones a priori no informativas es dejar que los datos hablen por sí mismos, de modo que las inferencias no se vean afectadas por información externa a los datos actuales [44].

3.2.3. Estimadores bayesianos

Desde un punto de vista bayesiano, se supone que se tiene información previa acerca de θ que puede expresarse en términos de una densidad a priori $p(\theta)$. El riesgo de Bayes $r(d)$ de la regla de decisión d se puede definir como el valor esperado de $R(\theta, d)$ sobre todos los posibles valores de θ , donde

$$R(\theta, d) = E[\mathcal{L}(\theta, d(x))] = \int \mathcal{L}(\theta, d(x))p(x|\theta)dx$$

por lo tanto,

$$r(d) = E[R(\theta, d)] = \int R(\theta, d)p(\theta)d\theta.$$

Parece sensato minimizar las pérdidas y, en consecuencia, *una regla de decisión de Bayes d* se define como una que minimiza el riesgo de Bayes $r(d)$ [45]. Si la pérdida esperada posterior de una acción a se define por

$$\rho(a, x) = \int \mathcal{L}(\theta, a)p(\theta|x)d\theta$$

entonces, el riesgo de Bayes se minimiza si la regla de decisión d se elige de manera que $\rho(d(x), x)$ sea un mínimo para toda x .

Una regla de decisión de Bayes en el caso de la estimación puntual se conoce como un estimador de Bayes. En tales problemas, es más fácil trabajar con la *pérdida cuadrática* [45], es decir, con una función de pérdida de error cuadrática

$$\mathcal{L}(\theta, a) = (\theta - a)^2.$$

Enseguida se muestra que, $\rho(a, x)$ es el error cuadrático medio,

$$\begin{aligned} \rho(a, x) &= \int [\theta - a]^2 p(\theta|x)d\theta \\ &= \int \{[\theta - E(\theta|x)] + [E(\theta|x) - a]\}^2 p(\theta|x)d\theta \\ &= \int \{\theta - E(\theta|x)\}^2 p(\theta|x)d\theta + 2 \{E(\theta|x) - a\} \int \{\theta - E(\theta|x)\} p(\theta|x)d\theta + \{E(\theta|x) - a\}^2, \end{aligned}$$

de donde se sigue que

$$\rho(a, x) = \mathcal{V}(\theta|x) + \{E(\theta|x) - a\}^2$$

que es un mínimo cuando $a = E(\theta|x)$, de modo que un estimador de Bayes $d(x)$ es la media posterior de θ , y en este caso $\rho(d(x), x)$ es la varianza posterior de θ .

Además de los resúmenes puntuales, es importante reportar la incertidumbre posterior, por ello en el trabajo se presentan cuantiles de la distribución posterior de los parámetros y se reportan en un intervalo central de probabilidad posterior, que corresponde, en el caso de un intervalo del $100(1 - \alpha)\%$, al rango de valores por encima y por debajo del cual se encuentra exactamente el $100(\alpha/2)\%$ de la probabilidad posterior; se tomó $\alpha = 0.05$ para obtener intervalos creíbles del 95% de probabilidad.

3.3. Cadenas de Markov Monte Carlo

Las Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC), son esencialmente la integración de Monte Carlo utilizando cadenas de Markov. Los bayesianos, y en ocasiones también los frecuentistas, necesitan integrar distribuciones de probabilidad de alta dimensión para hacer inferencias sobre los parámetros del modelo o hacer predicciones. Los bayesianos deben integrar en la distribución posterior de los parámetros del modelo, dados los datos, y los frecuentistas pueden necesitar integrar en la distribución de los valores de parámetros observables. La integración de Monte Carlo toma muestras de la distribución requerida y luego forma promedios de muestras para aproximar los valores esperados. La Cadena de Markov Monte Carlo extrae estas muestras ejecutando una cadena de Markov inteligentemente construida. Hay muchas formas de construir estas cadenas pero todas ellas, incluido el muestreo de Gibbs, son casos especiales del marco general de Metropolis Hastings [46].

3.3.1. Integración Monte Carlo

Sea X un vector de k variables aleatorias, con distribución $\pi(\cdot)$. En las aplicaciones bayesianas, X incluye los parámetros del modelo y los datos faltantes y $\pi(\cdot)$ será la distribución

posterior. El problema es entonces evaluar el valor esperado

$$E[f(X)] = \frac{\int f(x)\pi(x)dx}{\int \pi(x)dx} \quad (3.10)$$

para alguna función de interés $f(\cdot)$. La integración de Monte Carlo evalúa $E[f(X)]$ tomando muestras X_t , $t = 1, \dots, n$ de $\pi(\cdot)$ y luego aproximando

$$E[f(X)] \approx \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n f(X_t).$$

Entonces, la media poblacional de $f(X)$ se estima con la media muestral. Cuando las muestras X_t son independientes, las leyes de los grandes números garantizan que la aproximación se puede hacer con la precisión que se desee al aumentar el tamaño de la muestra n . Tenga en cuenta que aquí n está bajo el control del analista: no es el tamaño de una muestra de datos fijos [46].

En general, no es factible extraer muestras X_t independientes de $\pi(\cdot)$ ya que $\pi(\cdot)$ puede ser no estándar. Sin embargo, X_t no necesita necesariamente ser independiente. X_t puede ser generado por cualquier proceso que, hablando en términos generales, extraiga muestras en todo el soporte de $\pi(\cdot)$ en las proporciones correctas. Una forma de hacerlo es a través de una cadena de Markov que tiene a $\pi(\cdot)$ como su distribución estacionaria. Esto es entonces la cadena de Markov Monte Carlo [46].

3.3.2. Cadenas de Markov

Supóngase que se genera una secuencia de variables aleatorias, X_0, X_1, X_2, \dots , de manera que en cada momento $t \geq 0$, el siguiente estado X_{t+1} se muestrea de una distribución $P(X_{t+1}|X_t)$ que depende solo del estado actual de la cadena, X_t . Es decir, dado t , el siguiente estado X_{t+1} no depende más de la historia de la cadena $X_0, X_1, X_2, \dots, X_{t-1}$. Esta secuencia se llama una cadena de Markov, y $P(\cdot|\cdot)$ se llama el kernel de transición de la cadena. Se asume que la cadena es homogénea en el tiempo: es decir, $P(\cdot|\cdot)$ no depende de t [46].

¿Cómo afecta la posición inicial X_0 a X ? Esta pregunta se refiere a la distribución de X_t dado X_0 , que se denotará como $P^{(t)}(X_t|X_0)$. Aquí no se dan las variables intermedias $X_0, X_1, X_2, \dots, X_{t-1}$, por lo que X_t depende directamente de X_0 . Sujeto a las condiciones de regularidad, la cadena se olvidará gradualmente de su estado inicial y $P^{(t)}(\cdot|X_0)$ eventualmente convergerá a una única distribución estacionaria (o invariante), que no depende de

t o X_0 . Por el momento, se denotará la distribución estacionaria por $\phi(\cdot)$. Por lo tanto, a medida que t aumenta, los puntos muestreados X_t se verán cada vez más como muestras dependientes de $\phi(\cdot)$ [46].

Por lo tanto, después de un tiempo suficientemente largo de *burn-in*, por ejemplo m repeticiones, los puntos X_t ; $t = m + 1, \dots, n$ serán muestras dependientes aproximadamente de $\phi(\cdot)$. Ahora se puede usar la salida de la cadena de Markov para estimar el valor esperado $E[f(X)]$, donde X tiene distribución $\phi(\cdot)$. Las muestras del *burn-in* generalmente se descartan para este cálculo, dando lugar a

$$E[f(X)] = \frac{1}{n - m} \sum_{t=m+1}^n f(X_t). \quad (3.11)$$

Esto se llama un promedio ergódico. La convergencia al valor esperado está garantizada por el teorema ergódico [46].

3.3.3. El algoritmo de Metropolis-Hastings

La Ecuación (3.11) muestra cómo se puede usar una cadena de Markov para estimar $E[f(X)]$, donde se toma el valor esperado sobre su distribución estacionaria $\phi(\cdot)$. Esto parece proporcionar la solución al problema, pero primero se debe descubrir cómo construir una cadena de Markov de modo que su distribución estacionaria $\phi(\cdot)$ sea precisamente la distribución de interés $\pi(\cdot)$.

Para el algoritmo Metropolis-Hastings, en cada momento t , el siguiente estado X_{t+1} se elige muestreando primero un punto candidato Y de una distribución de propuesta $q(\cdot | X_t)$. Tenga en cuenta que la distribución de la propuesta puede depender del punto actual X_t . Por ejemplo, $q(\cdot | X)$ podría ser una distribución normal multivariada con media X y una matriz de covarianza fija. El punto candidato Y se acepta con probabilidad $\alpha(X_t, Y)$ donde

$$\alpha(X, Y) = \min \left(1, \frac{\pi(Y)q(X|Y)}{\pi(X)q(Y|X)} \right). \quad (3.12)$$

Si se acepta el punto candidato, el siguiente estado se convierte en $X_{t+1} = Y$. Si se rechaza el candidato, la cadena no se mueve, es decir, $X_{t+1} = X_t$ [46].

3.4. Diagnóstico de Gelman y Rubin

El diagnóstico de Gelman y Rubin [47] presupone que se tienen m cadenas simuladas en paralelo, cada una con diferentes puntos de inicio que están dispersos con respecto a la distribución objetivo. Gelman y Rubin [47] propusieron usar un algoritmo simple de búsqueda para localizar regiones de alta densidad y muestrear de una mezcla de distribuciones t ubicadas en estas regiones para generar valores de inicio adecuados. Una vez obtenidos los puntos de inicio adecuados, las cadenas se ejecutan durante $2n$ iteraciones, de las cuales las primeras n se descartan para evitar el período de *burn-in*.

Dada cualquier secuencia individual, y si se ha alcanzado una convergencia aproximada, se supone que las inferencias sobre cualquier cantidad de interés se realizan al calcular la media y la varianza de la muestra a partir de las muestras simuladas. Así, las m cadenas producen m inferencias posibles; para responder a la pregunta de si estas inferencias son lo suficientemente similares como para indicar una convergencia aproximada, Gelman y Rubin [47] sugirieron compararlas con la inferencia hecha mezclando los valores de mn de todas las secuencias. Considere un resumen escalar, es decir, una variable aleatoria, ψ , que tiene media μ y varianza σ^2 bajo la distribución objetivo, y suponga que se tiene algún estimador insesgado $\hat{\mu}$ para μ . Sea ψ_{jt} que denota la t -ésima de las n iteraciones de ψ en la cadena j , se toma $\hat{\mu} = \bar{\psi}_{..}$, y se calcula la varianza entre secuencias B/n , y la varianza dentro de la secuencia W , definida por

$$B/n = \frac{1}{m-1} \sum_{j=1}^m (\bar{\psi}_j - \bar{\psi}_{..})^2,$$

$$W = \frac{1}{m(n-1)} \sum_{j=1}^m \sum_{t=1}^n (\psi_{jt} - \bar{\psi}_j)^2.$$

Habiendo observado estas estimaciones, se puede estimar σ^2 por un promedio ponderado de B y W ,

$$\hat{\sigma}_+^2 = \frac{n-1}{n} W + \frac{B}{n},$$

lo que sería una estimación imparcial de la verdadera varianza σ^2 , si los puntos de inicio de las secuencias se extrajeran de la distribución objetivo, pero sobrestima σ^2 si la distribución inicial está sobredispersada adecuadamente.

La comparación de inferencias agrupadas y dentro de la cadena se expresa como una

razón de varianza,

$$R = \frac{\hat{V}}{\sigma^2},$$

que se llama el factor de reducción de escala, o SRF por sus siglas en inglés. Debido a que el denominador de R no se conoce, debe estimarse a partir de los datos; se puede obtener una sobrestimación de R subestimando σ^2 por W . Así, se puede sobreestimar R por

$$\hat{R} = \frac{\hat{V}}{W} = \frac{m+1}{m} \frac{\hat{\sigma}_+^2}{W} - \frac{n-1}{mn},$$

que se denomina *factor potencial de reducción de escala*, o PSRF por sus siglas en inglés, y puede interpretarse como un diagnóstico de convergencia de la siguiente manera. Si \hat{R} es grande, esto sugiere que cualquiera de las estimaciones de la varianza $\hat{\sigma}^2$ puede reducirse aún más mediante más simulaciones, o que una simulación adicional aumentará W , ya que las secuencias simuladas aún no han realizado un recorrido completo de la distribución objetivo. Alternativamente, si el PSRF está cerca de 1, podemos concluir que cada uno de los m conjuntos de n observaciones simuladas está cerca de la distribución objetivo.

3.5. Factor Bayes

El modelo bayesiano agrega una distribución a priori $p(\theta)$ a la especificación de la verosimilitud. La inferencia se basa en la distribución posterior $p(\theta|y) \propto L(\theta; y)p(\theta)$. Para la elección del modelo bayesiano, los dos componentes del modelo pueden variar.

El procedimiento formal de elección del modelo bayesiano según Gelfan y Dey [48] es el siguiente. Sea w_i la probabilidad previa de M_i , $i = 1, 2$ y $f(y|M_i)$ la distribución predictiva para el modelo M_i , es decir,

$$f(y|M_i) = \int f(y|\theta_i, M_i)p(\theta_i|M_i)d\theta_i.$$

Si y_{obs} denota los datos observados, entonces se elige el modelo que produce la mayor $w_i f(y_{obs}|M_i)$. Si $w_i = \frac{1}{2}$ se usa el Factor de Bayes (de M_1 con respecto a M_2)

$$FB = \frac{f(y_{obs}|M_1)}{f(y_{obs}|M_2)}. \quad (3.13)$$

La precisión de las aproximaciones analíticas anteriores es desconocida en la práctica. Además, estas aproximaciones no producen formas funcionales ya que las modas requeridas rara vez

se pueden obtener como funciones explícitas de los datos. Por ello se considera en el trabajo la aproximación propuesta por Gelfand y Dey [48].

Considérese el caso especial de $f(y, M_i)$. Si $\tau(\theta_i)$ es una densidad adecuada,

$$f(y, M_i)^{-1} = \int \frac{\tau(\theta_i)}{L(\theta_i; y, M_i)p_i(\theta_i)} p_i(\theta_i|y) d\theta_i.$$

Así, el estimador se convierte en

$$\hat{f}(y, M_i) = \left\{ \frac{1}{B} \sum \frac{\tau(\theta_{ij}^*)}{L(\theta_{ij}^*; y, M_i)p_i(\theta_{ij}^*)} \right\}^{-1}. \quad (3.14)$$

En la Ecuación (3.14), τ desempeña el papel de una densidad de muestreo de importancia y las elecciones naturales para que coincidan con las posteriores serían normales multivariadas o densidades t con media y covarianza calculadas a partir de θ_{ij}^* . Si la función p_i es apropiada, se puede tomar como τ y se obtiene el estimador de $f(y, M_i)$ propuesto por Newton y Raftery [49]. Esta aproximación de la verosimilitud marginal fue la utilizada en este trabajo para implementar los factores Bayes utilizados y la interpretación realizada está en consecuencia con la Tabla de Kass y Raftery citada en Cowles [50] y mostrada a continuación en la Tabla 3.1.

Cuadro 3.1: Tabla de Kass y Raftery para interpretar el Factor Bayes.

$\log_{10}(FB_{1,0})$	$FB_{1,0}$	Evidencia contra M_0
0 a 1/2	1 a 3.2	No vale más que una simple mención
1/2 a 1	3.2 a 10	Sustancial
1 a 2	10 a 100	Fuerte
> 2	> 100	Decisiva

3.6. Criterio de Información de Devianza

Con el objetivo de identificar los modelos que mejor explican los datos observados, Spiegelhalter y colaboradores [51] propusieron el Criterio de Información de Devianza, DIC por sus siglas en inglés.

Sea $E_{\theta|y}[D(\theta)] = \overline{D(\theta)}$ la media posterior de la devianza. Supóngase que todos los aspectos del modelo fueron asumidos como verdaderos. Luego, antes de observar los datos, el valor

esperado de la devianza posterior es

$$E_Y(\bar{D}) = E_Y \{E_{\theta|y}[D(\theta)]\} \quad (3.15)$$

$$= E_{\theta} \{E_{Y|\theta} \{-2\log[p(Y|\theta)] + 2\log[f(Y)]\}\} \quad (3.16)$$

invirtiendo el condicionamiento entre Y y θ . Si $f(Y) = p[Y|\hat{\theta}(Y)]$ donde $\hat{\theta}(Y)$ es el estimador estándar de máxima verosimilitud, entonces

$$E_{Y|\theta} \left\{ -2\log \left[\frac{p(Y|\theta)}{p(Y|\hat{\theta}(Y))} \right] \right\}$$

es simplemente el estadístico de razón de verosimilitud para los valores ajustados $\hat{\theta}(Y)$ con respecto al verdadero modelo nulo θ y, por lo tanto, en condiciones estándar aproximadamente $E(\chi_p^2) = p$, la dimensión de θ . Por lo tanto, de (3.15), se espera que, si el modelo es verdadero, la devianza posterior esperada (estandarizada por la log-verosimilitud maximizada) sea $E_Y(\bar{D}) \approx E_{\theta}(p) = p$, el número de parámetros libres en θ . Esto podría ser apropiado para verificar la bondad general del ajuste del modelo [51].

Entonces, es natural considerar la contribución D_i de cada observación i a la desviación media general, de modo que

$$\bar{D} = \sum_i \bar{D}_i = \sum_i dr_i^2$$

donde $dr_i^2 = \pm\sqrt{\bar{D}_i}$ (con el signo dado por el signo de $y_i - E(y_i|\bar{\theta})$) denominado la devianza bayesiana residual.

Para y_i condicionalmente independiente dado θ , se puede mostrar que

$$p_{D_i} = -2 \left\{ E_{\theta|y} \left[\log \left(\frac{p(\theta|y_i)}{p(\theta)} \right) \right] - \log \left[\frac{p(\bar{\theta}|y_i)}{p(\bar{\theta})} \right] \right\} \quad (3.17)$$

lo que refleja su interpretación como la dificultad para estimar θ con y_i .

El DIC se define como una estimación clásica de ajuste, más el doble del número efectivo de parámetros, es decir

$$DIC = D(\bar{\theta}) + 2p_D \quad (3.18)$$

$$= \bar{D} + p_D \quad (3.19)$$

donde

$$p_D = \overline{D(\theta)} - D(\bar{\theta}) \quad (3.20)$$

y

$$D(\theta) = -2\log[p(y|\theta)] + 2\log[f(y)].$$

Por definición de p_D en (3.20), la Ecuación (3.19) muestra que el DIC también se puede considerar como una medida bayesiana de ajuste o adecuación, penalizado por un término de complejidad adicional p_D . En modelos con información previa insignificante, el DIC será aproximadamente equivalente al Criterio de Información Akaike [51].

El modelo con DIC menor será el mejor modelo. Un análisis más detallado sobre este criterio puede ser encontrado en [51].

3.7. La raíz cuadrada de la media de los cuadrados de los residuos

La raíz cuadrada de la media de los cuadrados de los residuos (RMSE), también conocido como la desviación cuadrática media (RMSD), es un criterio estadístico que mide el rendimiento del modelo. El RMSE penaliza la varianza al dar a los errores con valores absolutos más grandes un mayor peso que a los errores con valores absolutos más pequeños [52]. El modelo con menor RMSE es el que mejor ajusta a los datos. El RMSE se calcula como:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2}.$$

3.8. Interpolación lineal

Dados dos valores de una función $f(x)$ en dos valores distintos de x , dígase x_0 y x_1 , se puede aproximar f por una función lineal p [53] que satisface la siguiente condición:

$$p(x_0) = f(x_0), \quad y \quad p(x_1) = f(x_1). \quad (3.21)$$

Es geoméricamente obvio que tal p existe y es único (Figura 3.1).

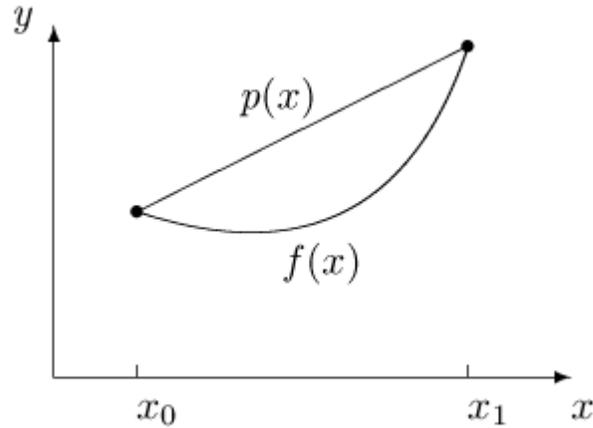


Figura 3.1: Interpolación lineal. La curva $f(x)$ está aproximada por la línea recta $p(x)$.

Se puede llamar a $p(x)$ un polinomio de interpolación lineal. Entonces $p(x)$ puede ser evaluado para un valor de x distinto de x_0 o x_1 y usarlo como una aproximación para $f(x)$. Este proceso se llama interpolación lineal [53].

Si se construye el polinomio de interpolación lineal directamente, escribiendo $p(x) = ax + b$, usando las dos condiciones anteriores en (3.21) se obtienen dos ecuaciones lineales y se determinan los valores de a y b . Al resolver estas ecuaciones, se tiene

$$p(x) = \frac{x_1 f(x_0) - x_0 f(x_1)}{x_1 - x_0} + x \left(\frac{f(x_1) - f(x_0)}{x_1 - x_0} \right). \quad (3.22)$$

Esto también puede ser expresado en la forma simétrica de Lagrange como

$$p(x) = \left(\frac{x - x_1}{x_0 - x_1} \right) f(x_0) + \left(\frac{x - x_0}{x_1 - x_0} \right) f(x_1), \quad (3.23)$$

o en la forma de diferencia dividida de Newton

$$p(x) = f(x_0) + (x - x_0) \left(\frac{f(x_1) - f(x_0)}{x_1 - x_0} \right). \quad (3.24)$$

Observe que si se escribe $x_1 = x_0 + h$ en (3.24), el límite de $p(x)$ cuando $h \rightarrow 0$ da como resultado los primeros dos términos de la serie de Taylor para f , asumiendo que f es diferenciable.

3.9. Método numérico Runge-Kutta

Los métodos de Runge-Kutta tienen el error local de truncamiento de orden alto, como los métodos de Taylor, pero permiten prescindir del cálculo y evaluación de las derivadas de

$f(t, y)$. El primer paso al deducir el método de Runge-Kutta, es determinar los valores de a_1 , α_1 y β_1 con la propiedad de que $a_1 f(t + \alpha_1, y + \beta_1)$ aproxima

$$T^{(2)}(t, y) = f(t, y) + \frac{h}{2} f'(t, y),$$

con un error no mayor que $O(h^2)$, o sea el error local de truncamiento del método de Taylor de orden dos. Dado que

$$f'(t, y) = \frac{df}{dt}(t, y) = \frac{\partial f}{\partial t}(t, y) + \frac{\partial f}{\partial y}(t, y) y'(t), \text{ y } y'(t) = f(t, y),$$

esto implica que

$$T^{(2)}(t, y) = f(t, y) + \frac{h}{2} \frac{\partial f}{\partial t}(t, y) + \frac{h}{2} \frac{\partial f}{\partial y}(t, y) f(t, y). \quad (3.25)$$

Al desarrollar $f(t + \alpha_1, y + \beta_1)$ en su polinomio de Taylor de grado uno alrededor de (t, y) , se obtiene

$$a_1 f(t + \alpha_1, y + \beta_1) = a_1 f(t, y) + a_1 \alpha_1 \frac{\partial f}{\partial t}(t, y) + a_1 \beta_1 \frac{\partial f}{\partial y}(t, y) + a_1 \cdot R_1(t + \alpha_1, y + \beta_1), \quad (3.26)$$

donde

$$R_1(t + \alpha_1, y + \beta_1) = \frac{\alpha_1^2}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2}(\xi, \mu) + \alpha_1 \beta_1 \frac{\partial^2 f}{\partial t \partial y}(\xi, \mu) + \frac{\beta_1^2}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(\xi, \mu), \quad (3.27)$$

para alguna ξ entre t y $t + \alpha_1$ y μ entre y y $y + \beta_1$.

Al igualar los coeficientes de f y sus derivadas en (3.25) y (3.26), se obtienen las tres ecuaciones

$$\begin{aligned} f(t, y) : \quad a_1 &= 1; \\ \frac{\partial f}{\partial t}(t, y) : \quad a_1 \alpha_1 &= \frac{h}{2}; \end{aligned}$$

y

$$\frac{\partial f}{\partial y}(t, y) : \quad a_1 \beta_1 = \frac{h}{2} f(t, y).$$

En forma única se determina que los parámetros a_1 , α_1 y β_1 son

$$a_1 = 1, \quad \alpha_1 = \frac{h}{2} \text{ y } \beta_1 = \frac{h}{2} f(t, y);$$

por tanto

$$T^{(2)}(t, y) = f\left(t + \frac{h}{2}, y + \frac{h}{2} f(t, y)\right) + R_1\left(t + \frac{h}{2}, y + \frac{h}{2} f(t, y)\right),$$

y de acuerdo con (3.27),

$$R_1 \left(t + \frac{h}{2}, y + \frac{h}{2} f(t, y) \right) = \frac{h^2}{8} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2}(\xi, \mu) + \frac{h^2}{4} f(t, y) \frac{\partial^2 f}{\partial t \partial y}(\xi, \mu) + \frac{h^2}{8} (f(t, y))^2 \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(\xi, \mu).$$

Si todas las derivadas parciales de segundo orden de f están acotadas, entonces

$$R_1 \left(t + \frac{h}{2}, y + \frac{h}{2} f(t, y) \right)$$

es $O(h^2)$, o sea el orden del error local de truncamiento del método de Taylor de orden dos. En consecuencia, al utilizar el procedimiento nuevo en vez del método de Taylor de orden dos se podría agregar algún error; pero ello no aumenta el orden del error [54].

El método de Runge-Kutta de mayor uso es el de orden cuatro y, en la forma de la ecuación en diferencias, está dado por el siguiente método:

$$\begin{aligned} \omega_0 &= \alpha, \\ k_1 &= hf(t_i, \omega_i), \\ k_2 &= hf \left(t_i + \frac{h}{2}, \omega_i + \frac{1}{2}k_1 \right), \\ k_3 &= hf \left(t_i + \frac{h}{2}, \omega_i + \frac{1}{2}k_2 \right), \\ k_4 &= hf(t_{i+1}, \omega_i + k_3), \\ \omega_{i+1} &= \omega_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \end{aligned}$$

para cada $i = 0, 1, \dots, N - 1$. Este método tiene el error local de truncamiento $O(h^4)$, siempre que la solución $y(t)$ tenga cinco derivadas continuas. Se introduce la notación k_1, k_2, k_3, k_4 en él para prescindir de las anidaciones sucesivas en la segunda variable de $f(t, y)$.

Metodología

4.1. Sujetos, protocolo y datos

Los datos se obtuvieron de Pilonetto y colaboradores [29] donde se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa modificada (IM-IVGTT) (dosis de glucosa de 300 mg/kg en el momento 0 más 0.05 U/kg de insulina administrada en forma de onda cuadrada entre 20 y 25 min) en 10 sujetos diabéticos tipo 2. Los datos de 7 sujetos ya han sido publicados en Avorago y colaboradores [18] en donde se pueden encontrar detalles sobre el protocolo y las mediciones. Las concentraciones de glucosa en plasma e insulina fueron medidas 20 veces en cada uno de los sujetos durante 4 h.

4.2. El modelo minimal de un compartimento

El modelo minimal de regulación de la glucosa [12] o modelo minimal de un compartimento durante una IVGTT está dado por las ecuaciones diferenciales

$$\frac{dG}{dt} = -(S_G + X(t))G(t) + S_G G_b, \quad G(0) = G_0 \quad (4.1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2(X(t) - S_I(I(t) - I_b)). \quad X(0) = 0 \quad (4.2)$$

Este modelo fue el utilizado para desarrollar la metodología que a continuación se describe. Los parámetros de glucemia basal G_b e insulinemia basal I_b se fijaron en 118 y 10 respecti-

vamente en consecuencia con valores de la literatura [55, 56].

4.3. Interpolación lineal de los datos de insulina

Como se mencionó en el planteamiento del problema, el acoplamiento simple de las dos partes originales del modelo minimal no es apropiado. Por lo tanto se trabaja solo con el modelo de un compartimento que explica la cinética de la glucosa. Al trabajar con el modelo descrito en las ecuaciones (4.1) y (4.2) es necesario conocer las mediciones de insulina $I(t)$ en todos los tiempos desde la inyección del bolo de glucosa hasta los 240 minutos. Estos datos no son conocidos en su totalidad debido a que las mediciones de insulina se realizaron en tiempos diferentes y no continuos. Como resultado existe una gran cantidad de mediciones de insulina faltantes. Para resolver este problema se utilizó el método de interpolación lineal de los datos de insulina para cada sujeto y así suponer $I(t)$ como una entrada conocida en (4.2).

4.4. Modelo estadístico

Considérese el vector de parámetros $\boldsymbol{\theta} = [S_G, p_2, G_0, S_I]$. A partir de la ecuación diferencial (4.1), la concentración de glucosa en el tiempo t_i , es decir, $G(t_i)$ se puede predecir mediante una función de los tiempos t_i y del vector de parámetros desconocidos $\boldsymbol{\theta}$, es decir, $f(t_i, \boldsymbol{\theta})$. Además $f(t_i, \boldsymbol{\theta})$ es la solución numérica de la ecuación diferencial (4.1). Si se denota por y_i la medición de la concentración plasmática de glucosa, se tiene

$$y_i = f(t_i, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon_i \quad i = 1, \dots, 20; \quad (4.3)$$

donde $\epsilon_i = [\epsilon_1, \dots, \epsilon_{20}]$ es el error de medición de la concentración de glucosa que se asume tiene distribución normal con media cero y varianza σ^2 desconocida. Este modelo matemático fue aplicado a cada uno de los 10 sujetos de estudio.

En el trabajo solo se utilizará el modelo unidimensional debido a que no se tienen datos sobre la variable X de la ecuación diferencial (4.2).

4.5. Inferencia bayesiana

4.5.1. Función de verosimilitud

En consecuencia con el modelo estadístico (4.3) la función de verosimilitud de los datos tiene una distribución normal con media $f(t_i, \boldsymbol{\theta})$ y varianza σ^2 , es decir

$$L(\boldsymbol{\theta}|y_i) = \prod_{i=1}^{20} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (y_i - f(t_i, \boldsymbol{\theta}))^2 \right],$$

donde es conocido que $f(t_i, \boldsymbol{\theta})$ es la solución numérica de la ecuación diferencial (4.1) y σ^2 es la varianza de los errores.

Para que las estimaciones obtenidas no dependan de los valores iniciales de los parámetros se implementó un código para obtener una solución numérica de (4.1) mediante el método Runge Kutta de cuarto orden, sin necesidad de fijar los valores iniciales de los parámetros dentro del cálculo de la función de verosimilitud.

4.5.2. Distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros

Sea $\boldsymbol{\theta} = [S_G, p_2, G_0, S_I]$. Los parámetros S_G (efectividad de la glucosa), p_2 (tasa constante que expresa la disminución espontánea de la capacidad de absorción de glucosa en los tejidos), G_0 (glucemia teórica en el momento 0 después del bolo instantáneo de glucosa) y S_I (sensibilidad a la insulina) son positivos [12]. Defínase $\tau = \frac{1}{\sigma^2}$ como la precisión. Este otro parámetro también es positivo ya que la varianza siempre es positiva; por lo tanto, es razonable elegir una a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\theta}, \tau)$ que excluya valores negativos de los parámetros.

Se asume independencia entre los parámetros para no agregar información extra a la distribución a priori conjunta, por lo tanto

$$\pi(\boldsymbol{\theta}, \tau) = \pi_{S_G}(S_G)\pi_{p_2}(p_2)\pi_{G_0}(G_0)\pi_{S_I}(S_I)\pi_{\tau}(\tau),$$

donde π_{S_G} , π_{p_2} , π_{G_0} , π_{S_I} y π_{τ} son las funciones de densidad a priori de cada parámetro. Para S_G , G_0 y S_I , la no negatividad es la única información que se incorpora en la distribución a priori y su soporte estará en consecuencia con valores observados en la literatura. Para p_2 se establece una distribución a priori similar a la usada por Pillonetto y colaboradores [32]. Finalmente para τ se estableció una distribución Gamma cuya probabilidad mayor está

alrededor de valores cercanos a cero. Las distribuciones a prioris para cada parámetro con sus respectivos hiperparámetros se muestran en la Tabla 4.1.

Cuadro 4.1: Distribuciones a prioris con sus respectivos hiperparámetros para cada uno de los parámetros.

Parámetro	Distribución a priori
S_G	$U(0, 2.1 \times 10^{-2})$
p_2	$Beta(1, 1)$
G_0	$U(0, 800)$
S_I	$U(0, 6 \times 10^{-4})$
τ	$Gamma(1 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{-3})$

4.5.3. Distribución a priori refinada para S_I y uniforme para los demás parámetros

Idealmente, para definir la función de densidad de probabilidad a priori de S_I , se necesitaría una gran base de datos, por ejemplo, que contenga miles de sujetos. Sin embargo, varios estudios de sensibilidad a la insulina sobre mínimos cuadrados en sujetos diabéticos están disponibles en la literatura y permiten obtener una aproximación de la distribución real de los valores verdaderos de S_I . Se espera que los valores de S_I superiores a un cierto umbral sean cada vez menos probables. Al mismo tiempo, debido a que S_I puede ser muy pequeño, aunque no se sabe cuan pequeño puede ser en un sujeto determinado antes de ver sus datos, es aconsejable no incorporar en la a priori ninguna creencia sobre su variabilidad en niveles bajos.

Según Pillonetto y colaboradores [29], se puede asumir para S_I una función de densidad de probabilidad a priori en la que los valores de S_I menores que $2 \times 10^{-4}(\text{min}^{-1}/\mu U \text{ml}^{-1})$ sean igualmente probables, mientras que los valores de S_I mayores a 2×10^{-4} sean cada vez menos probables, según una ley exponencial decreciente con un exponente igual a $10^{-4}(\text{min}^{-1}/\mu U \text{ml}^{-1})$.

Las distribuciones a priori para S_G , p_2 , G_0 y τ son las mismas que en el caso anterior y se muestran en la Tabla 4.1.

4.5.4. Distribución a posteriori

En consecuencia con el teorema de Bayes se tiene que

$$\begin{aligned} p(\boldsymbol{\theta}, \tau | y_i) &\propto p(y_i | \boldsymbol{\theta}, \tau) \pi(\boldsymbol{\theta}, \tau) \\ &\propto p(y_i | \boldsymbol{\theta}, \tau) \pi_{S_G}(S_G) \pi_{p_2}(p_2) \pi_{G_0}(G_0) \pi_{S_I}(S_I) \pi_{\tau}(\tau). \end{aligned}$$

En el trabajo se obtuvieron dos distribuciones a posteriori. La diferencia entre ellas se deriva de la elección de la distribución a priori $\pi_{S_I}(S_I)$. Cuando se utilizaron distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros se consideró que $\pi_{S_I}(S_I) \sim U(0, 6 \times 10^{-4})$ y cuando se empleó una distribución a priori refinada para S_I se tomó una mezcla, es decir, $\pi_{S_I}(S_I) \sim 0.75 * U(0, 2 \times 10^{-4}) + 0.25 * Exp(10^{-4})$.

Debido a que no se conocen las expresiones analíticas de la distribución a posteriori conjunta y las densidades marginales, se empleó la simulación de MCMC para muestrear la distribución a posteriori y las densidades marginales (véase sección 3.3). Las estimaciones puntuales de los parámetros se llevó a cabo utilizando como estimador a la media a posteriori y los intervalos creíbles fueron obtenidos mediante los cuantiles 0.025 y 0.975 de la distribución a posteriori. Para llevar a cabo este procedimiento se utilizó el software R conjuntamente con JAGS (Just Another Gibbs Sampler)¹² [57].

4.5.5. Comparación de modelos

Para comparar los dos modelos utilizados en el trabajo se aplicaron tres criterios: el DIC, el cual tiene en cuenta la distribución a posteriori y el número de parámetros estimados; el RMSE que es un criterio de bondad de ajuste natural con respecto a los datos de glucosa; y por último el Factor Bayes, el cual tiene en cuenta las distribuciones a priori de cada modelo así como sus verosimilitudes marginales. En base a los resultados obtenidos al aplicar estos criterios a los modelos empleados en el trabajo para cada uno de los sujetos diabéticos tipo 2 se decidió cual de los dos fue el más adecuado para los datos que se trabajaron.

¹²JAGS es un programa para el análisis de modelos bayesianos que utiliza la simulación de Cadenas de Markov Monte Carlo.

Resultados y discusión

En la Tabla 5.1 se presentan las estimaciones por mínimos cuadrados de los parámetros del modelo minimal obtenidas por Pillonetto y colaboradores [29] utilizando los mismos datos empleados en este trabajo.

Cuadro 5.1: Estimaciones por mínimos cuadrados de los parámetros del modelo minimal reportadas en [29].

Sujeto	S_I $10^{-4}min^{-1}/\mu U ml^{-1}$	S_G $10^{-2}min^{-1}$	p_2 min^{-1}	G_0 mg/dl
1	0.92	1.54	0.02	279.90
2	1.51	2.10	0.07	381.60
3	0.22	1.33	0.00	444.13
4	0.86	0.97	0.01	315.60
5	2.10	0.87	0.10	409.00
6	0.14	1.33	0.01	563.00
7	0.98	1.50	0.00	315.00
8	0.99	0.90	0.30	323.80
9	0.52	1.70	0.00	353.90
10	0.58	0.84	0.03	263.00

5.1. Distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros

En la Tabla 5.3 se muestran las estimaciones obtenidas de los parámetros del modelo minimal cuando se utilizaron distribuciones a priori uniformes para los parámetros S_I , S_G , p_2 y G_0 . Dentro del paréntesis se encuentran los intervalos creíbles del 95% de probabilidad para cada una de las estimaciones. En esta tabla los valores de S_I están expresados en el orden de 10^{-4} , mientras que los valores de S_G están en el orden de 10^{-2} .

Las estimaciones obtenidas en la Tabla 5.3 están respaldadas por los diagnósticos de convergencia realizados a las distribuciones a posteriori marginales de los parámetros. A continuación, en la Tabla 5.2 se muestran los resultados obtenidos del diagnóstico de convergencia de Gelman y Rubin para cada uno de los sujetos.

Cuadro 5.2: Diagnóstico de Gelman y Rubin.

Sujeto	S_I	S_G	p_2	G_0	$\pi(\boldsymbol{\theta}, \tau y_i)$
1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3	1.06	1.00	1.00	1.00	1.00
4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
5	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
6	1.10	1.00	1.00	1.00	1.00
7	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
8	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
9	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Las trazas de las cadenas MCMC de las distribuciones marginales a posteriori de los parámetros con sus respectivas funciones de densidad a posteriori para cada uno de los sujetos se presentan en los anexos del 1 al 10.

Cuadro 5.3: Estimaciones de los parámetros del modelo minimal utilizando distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros.

Sujeto	S_I	S_G	p_2	G_0
	$10^{-4}min^{-1}/\mu Uml^{-1}$	$10^{-2}min^{-1}$	min^{-1}	mg/dl
1	1.38 (0.10-3.16)	0.82 (0.04-1.87)	0.41 (0.01-0.97)	265.8 (237.6-296.7)
2	1.54 (0.47-3.18)	1.00 (0.07-2.01)	0.48 (0.04-0.97)	325.8 (282.5-371.6)
3	0.25 (0.02-0.52)	0.19 (0.01-0.42)	0.50 (0.02-0.97)	418.3 (392.8-444.6)
4	0.51 (0.03-1.39)	1.04 (0.08-2.00)	0.47 (0.01-0.97)	334.3 (290.0-381.2)
5	1.69 (0.16-3.47)	0.91 (0.05-1.97)	0.48 (0.03-0.97)	421.7 (374.6-472.4)
6	0.13 (0.01-0.28)	0.23 (0.01-0.54)	0.50 (0.01-0.97)	532.9 (492.3-576.0)
7	1.18 (0.08-4.18)	1.25 (0.11-2.06)	0.49 (0.02-0.97)	375.1 (281.2-476.3)
8	1.16 (0.25-2.18)	1.11 (0.10-2.03)	0.50 (0.04-0.97)	319.6 (285.8-355.6)
9	0.49 (0.03-1.29)	1.01 (0.06-2.01)	0.45 (0.00-0.97)	344.8 (298.6-393.8)
10	1.00 (0.16-4.09)	0.95 (0.05-2.01)	0.28 (0.00-0.95)	262.9 (230.4-297.9)

Se puede observar en la Tabla 5.3 que las estimaciones puntuales para el parámetro S_I varían entre 0.13×10^{-4} y 1.69×10^{-4} en dependencia del sujeto que se analizó. Los intervalos creíbles para este parámetro alcanzaron su valor mínimo en 0.01×10^{-4} y su valor máximo en 4.18×10^{-4} dependiendo del sujeto de estudio. Las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas por Pillonetto y colaboradores [29] para este parámetro, con estos mismos datos, todas se encuentran contenidas en los intervalos creíbles obtenidos para cada sujeto. En cuanto al parámetro S_G , se observa que las estimaciones puntuales variaron entre 0.19×10^{-2} y 1.25×10^{-2} en dependencia del sujeto de análisis. Los intervalos creíbles para este parámetro variaron desde 0.01×10^{-2} hasta 2.06×10^{-2} dependiendo del sujeto de estudio. En el caso de las estimaciones de mínimos cuadrados para S_G , reportadas en Pillonetto y colaboradores [29], para este mismo conjunto de datos se observa que los intervalos creíbles obtenidos incluyen a estas estimaciones excepto en los sujetos 2, 3 y 6.

Las estimaciones puntuales del parámetro p_2 fueron un poco más homogéneas. Estas variaron desde 0.28 hasta 0.50, concentrándose mayormente en valores cercanos a 0.50 aproximadamente. Los intervalos creíbles para este parámetro alcanzaron su valor mínimo en 0.00 y su máximo en 0.97, observándose como regularidad el valor 0.97 para casi todos los sujetos.

Para este caso las estimaciones de mínimos cuadrados para p_2 reportadas por Pillonetto y colaboradores [29] para estos datos, caen dentro de los intervalos creíbles excepto en los sujetos 3, 6, 7 y 9. Respecto al parámetro G_0 , se puede observar que sus estimaciones puntuales variaron desde 262.9 hasta 532.9 dependiendo del sujeto de estudio. Los intervalos creíbles para este parámetro variaron entre los valores 230.4 y 576.0 en dependencia del caso de estudio. Las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas en Pillonetto y colaboradores [29] sobre este parámetro caen dentro de los intervalos creíbles obtenidos, excepto en los sujetos 1 y 2.

Es conocido que el parámetro más importante del modelo minimal es la sensibilidad a la insulina, es decir, S_I . Para este parámetro, todas las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas en Pillonetto y colaboradores [29] estuvieron dentro de los intervalos creíbles obtenidos por la metodología bayesiana cuando se utilizaron distribuciones a prioris uniformes para los parámetros S_I , S_G , p_2 y G_0 .

De manera general, en la Tabla 5.3, se observa que la mayoría de las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas en Pillonetto y colaboradores [29] para este conjunto de datos, se encuentran dentro de los intervalos creíbles del 95 % de probabilidad obtenidos para cada parámetro, en cada uno de los sujetos de estudio.

A continuación, en las Figuras 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 y 5.5 se muestra el modelo bayesiano ajustado y los datos clínicos de glucosa para cada uno de los sujetos de estudio. Los puntos rojos representan las mediciones clínicas de glucosa en sangre de cada sujeto. La línea negra continua es la solución numérica mediante el método de Runge Kutta de cuarto orden utilizando las estimaciones de mínimos cuadrados de los parámetros reportadas en Pillonetto y colaboradores [29]. La línea roja punteada es la solución numérica mediante el método de Runge Kutta de cuarto orden empleando las estimaciones bayesianas de los parámetros cuando se utilizaron distribuciones a prioris uniformes para los parámetros S_I , S_G , p_2 y G_0 .

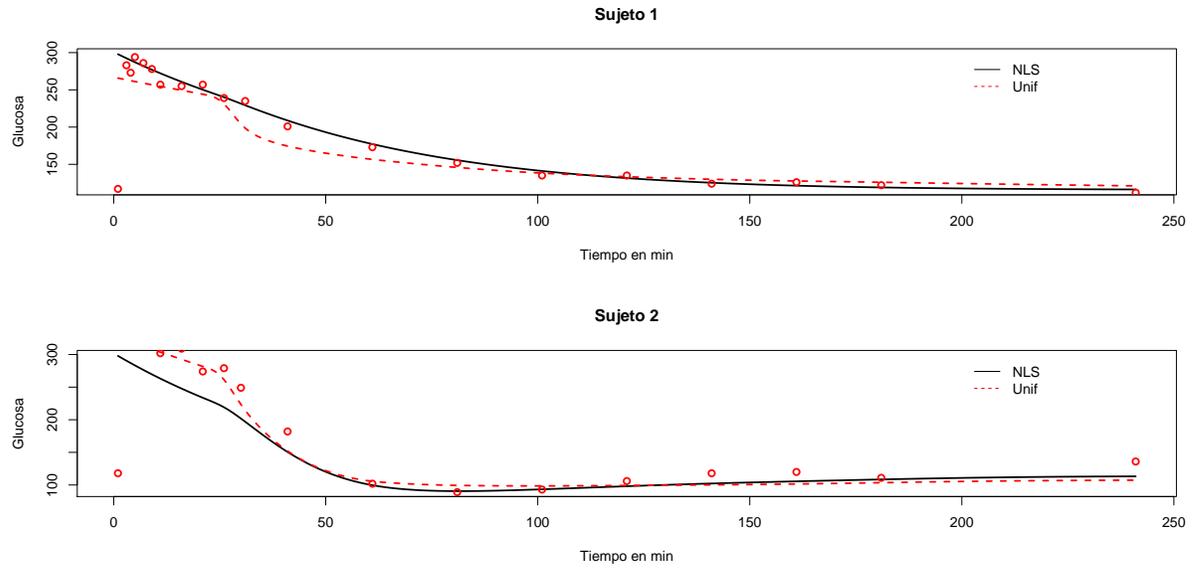


Figura 5.1: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando distribuciones a priori uniformes para los sujetos 1 y 2.

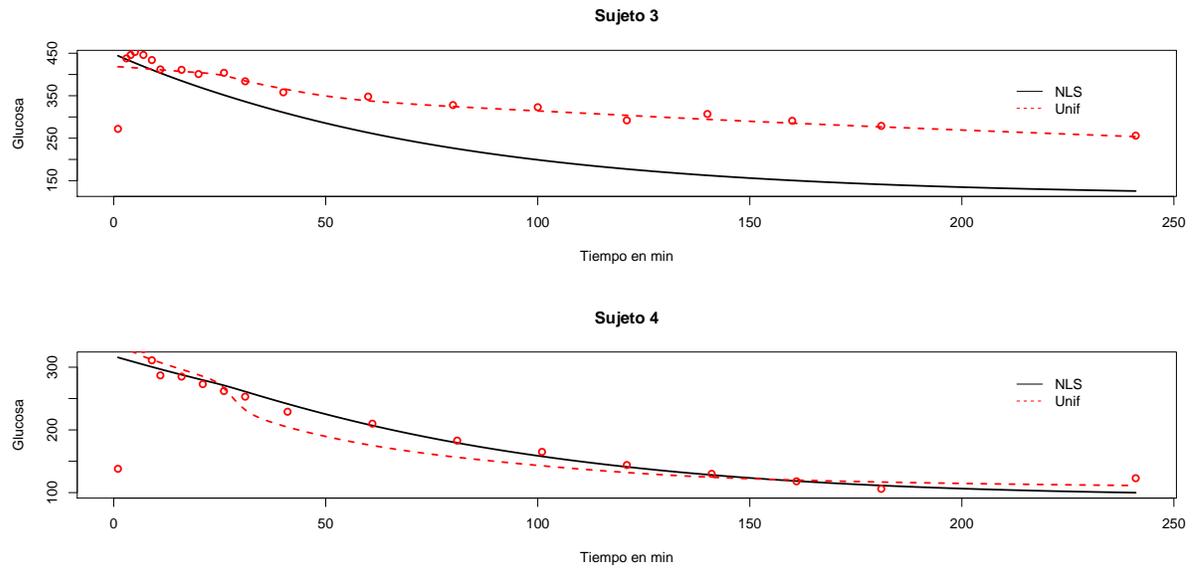


Figura 5.2: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando distribuciones a priori uniformes para los sujetos 3 y 4.

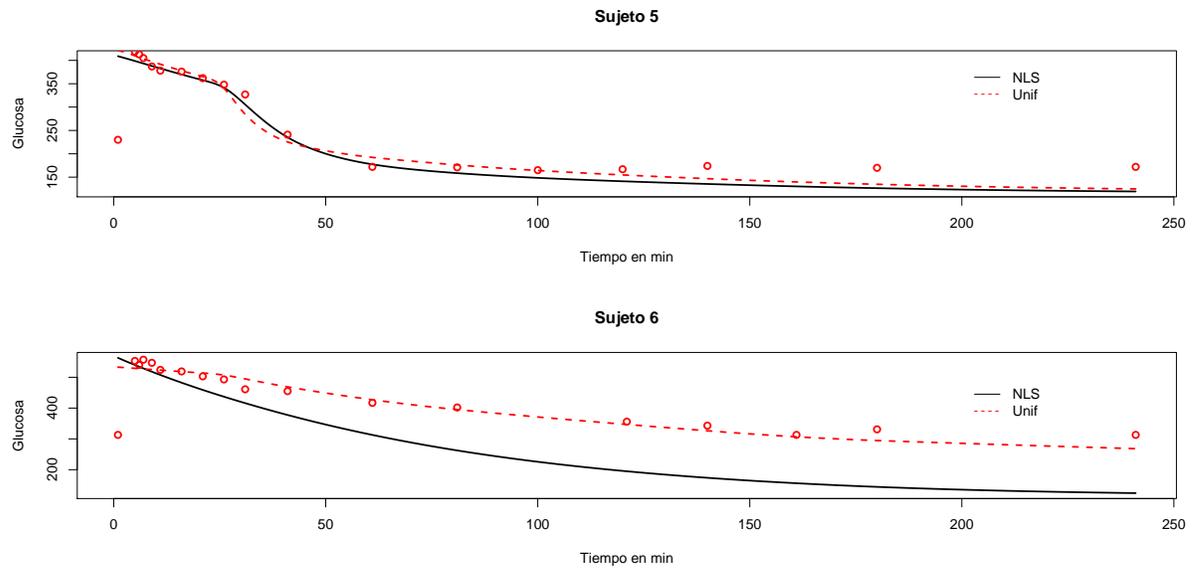


Figura 5.3: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando distribuciones a priori uniformes para los sujetos 5 y 6.

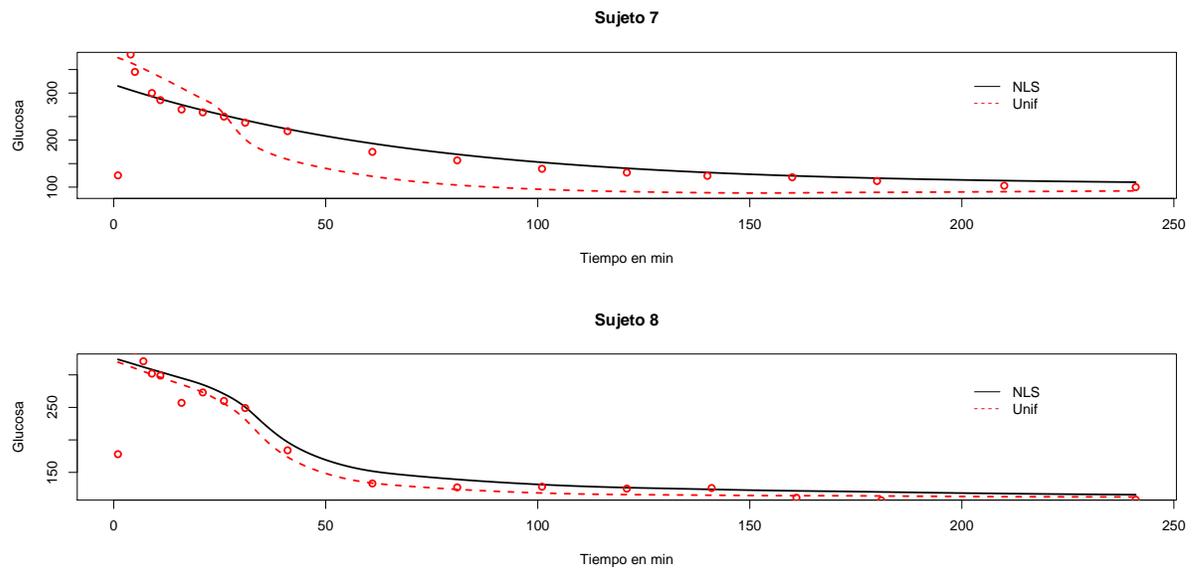


Figura 5.4: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando distribuciones a priori uniformes para los sujetos 7 y 8.

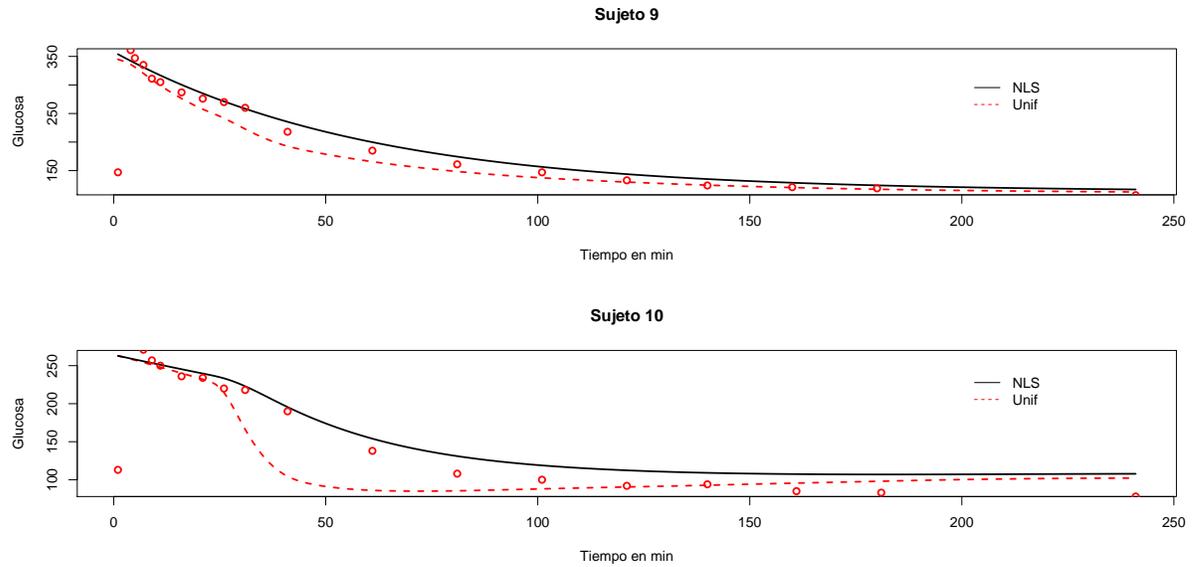


Figura 5.5: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando distribuciones a priori uniformes para los sujetos 9 y 10.

El ajuste de manera general es bueno, aunque se observa que el sujeto 4 en la Figura 5.2, el sujeto 7 en la Figura 5.4 y el sujeto 10 en la Figura 5.5 fueron los que arrojaron mayor diferencia entre la solución y los valores clínicos cuando se utilizó el enfoque bayesiano con distribuciones a priori uniformes. Para estos mismos sujetos, se aprecia que las estimaciones de mínimos cuadrados arrojaron mejores resultados al ajustar los datos. En el caso de los sujetos 3 y 6 en las Figuras 5.2 y 5.3 respectivamente, donde se tienen mediciones de glucosa más elevadas que las comúnmente observadas en personas diabéticas tipo 2 el ajuste mediante la técnica bayesiana fue muy bueno para ambos casos. Cuando se utilizó mínimos cuadrados se aprecia que el ajuste no es bueno. Este resultado justifica el por qué los intervalos creíbles obtenidos para los parámetros S_G y p_2 en los sujetos 3 y 6 no contenían las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas en Pillonetto y colaboradores [29], ya que la metodología de mínimos cuadrados es sensible a la presencia de estos casos extremos. Además apoya el hecho de que la metodología bayesiana responde de manera efectiva al estimar los parámetros del modelo minimal en sujetos diabéticos tipo 2 cuyas mediciones de glucosa en sangre son muy elevadas.

A continuación en la Figura 5.6 se muestran las soluciones numéricas obtenidas por el método de Runge Kutta de cuarto orden con las estimaciones bayesianas de los parámetros para los 10 sujetos cuando solo se utilizaron distribuciones a priori uniformes.

Los datos de glucosa para cada sujeto en la Figura 5.6 han sido superpuestos con el propósito de observar el comportamiento general de cada una de las soluciones numéricas cuando se emplearon las estimaciones bayesianas de los parámetros que resultaron de utilizar distribuciones a priori uniformes. Las líneas horizontales punteadas de color negro representan el rango de variabilidad en el cual oscilan los valores de glucosa para personas diabéticas tipo 2; la línea inferior está representando el valor de 80 mg/dl y la línea superior el valor de 180 mg/dl , estos valores fueron establecidos en consecuencia con Diabetes Mellitus MX [58].

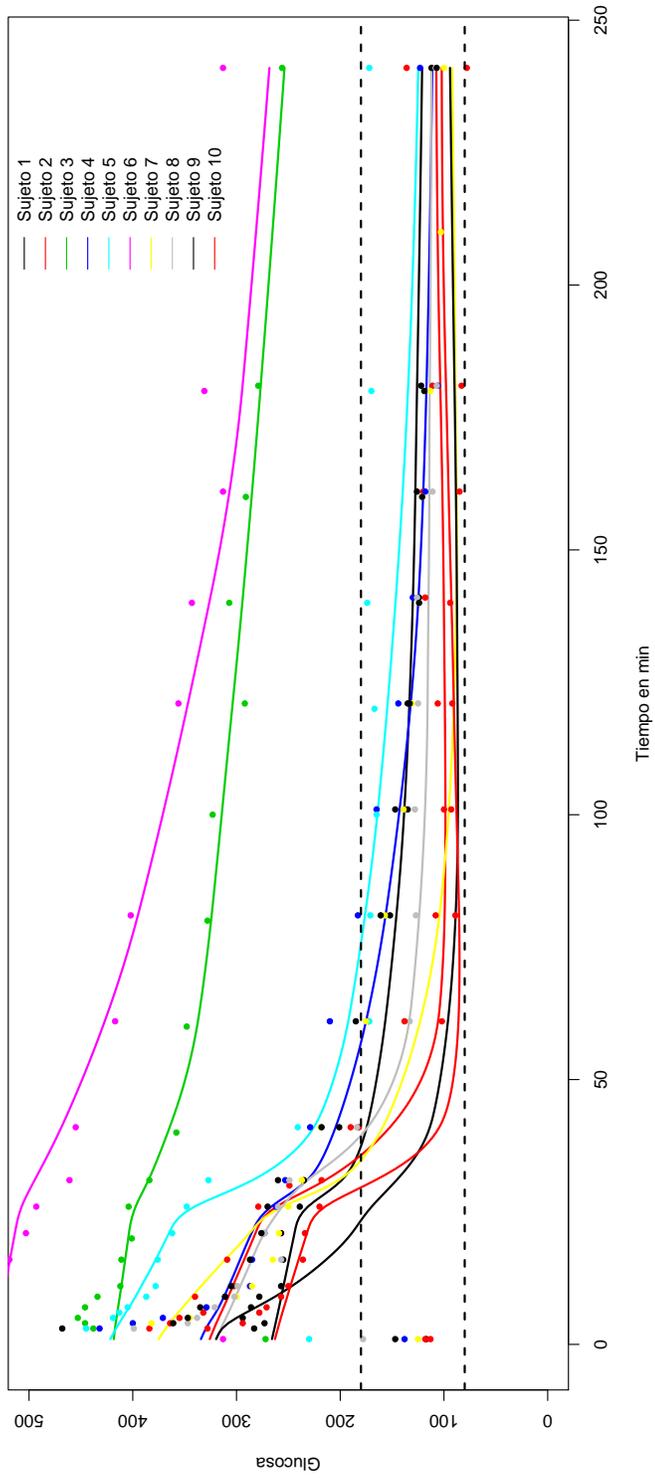


Figura 5.6: Ajuste para distribuciones a priori uniformes con bandas de valores de glucosa para sujetos diabéticos tipo 2.

Como se observa en la Figura 5.6, después de aproximadamente 60 min de la ingestión del bolo de glucosa, la mayoría de las soluciones obtenidas se encuentran dentro de las líneas punteadas excepto en los sujetos 3 y 6. Este resultado sugiere que las estimaciones bayesianas de los parámetros se comportan de manera correcta ya que una vez pasado el efecto inicial del bolo de glucosa debería esperarse que los niveles de glucosa en sangre vuelvan a estar dentro del rango esperado para un sujeto diabético tipo 2. Esto puede observarse fácilmente en la Figura 5.6, donde pasados los 240 min de la ingestión del bolo de glucosa, las soluciones numéricas con parámetros estimados por la metodología bayesiana para cada uno de los sujetos tienden a agruparse. El hecho de que las soluciones numéricas de los sujetos 3 y 6 no estén dentro de las líneas punteadas es consecuencia de las mediciones de glucosa observadas para estos sujetos, las cuales fueron muy elevadas; sin embargo, se puede observar como después de aproximadamente 60 min de la ingestión del bolo de glucosa, ambas soluciones numéricas empiezan a decrecer y al cabo de los 240 min están muy próximas entre sí.

De manera general, la Figura 5.6 muestra visualmente el desempeño del modelo minimal en sujetos diabéticos tipo 2 cuando se estimaron sus parámetros mediante el enfoque bayesiano utilizando distribuciones a priori uniformes.

5.2. Distribución a priori refinada para S_I y uniforme para los demás parámetros

En la Tabla 5.5 se muestran las estimaciones bayesianas obtenidas para cada uno de los parámetros del modelo minimal cuando se utilizaron distribuciones a priori uniformes para S_G , p_2 , G_0 y una distribución a priori refinada para S_I . Dentro de paréntesis se encuentran los intervalos creíbles del 95% de probabilidad para cada una de las estimaciones bayesianas.

Las estimaciones obtenidas en la Tabla 5.5 están respaldadas por los diagnósticos de convergencia realizados a las distribuciones a posteriori marginales de los parámetros. A continuación, en la Tabla 5.4 se muestran los resultados obtenidos del diagnóstico de convergencia de Gelman y Rubin para cada uno de los sujetos.

Cuadro 5.4: Diagnóstico de Gelman y Rubin.

Sujeto	S_I	S_G	p_2	G_0	$\pi(\boldsymbol{\theta}, \tau y_i)$
1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3	1.01	1.00	1.00	1.00	1.00
4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
5	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
7	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
8	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
9	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Las trazas de las cadenas MCMC de las distribuciones marginales a posteriori de los parámetros con sus respectivas funciones de densidad a posteriori para cada uno de los sujetos se presentan en los anexos del 11 al 20.

De manera similar a la descripción realizada a la Tabla 5.3, se podría hacer una descripción de la Tabla 5.5 respecto a la variabilidad de las estimaciones puntuales así como de sus intervalos creíbles. Para el parámetro S_I , las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas en Pillonetto y colaboradores [29] todas están dentro de los intervalos creíbles obtenidos excepto en el caso de los sujetos 6 y 9. En cuanto al parámetro S_G , las estimaciones de mínimos cuadrados reportadas en Pillonetto y colaboradores [29] que no están contenidas en los intervalos creíbles son las de los sujetos 2 y 6. Todos los intervalos creíbles obtenidos para p_2 contienen a las estimaciones de mínimos cuadrados de Pillonetto y colaboradores [29] excepto en los sujetos 1, 6, 7 y 9. Para el caso de G_0 , las estimaciones de mínimos cuadrados de Pillonetto y colaboradores [29] estuvieron contenidas en los intervalos creíbles obtenidos, excepto en los sujetos 1 y 2.

Cuadro 5.5: Estimaciones de los parámetros del modelo minimal de regulación de la glucosa utilizando distribuciones a prioris uniformes para los parámetros S_G , p_2 , G_0 y una a priori refinada para S_I .

Sujeto	S_I	S_G	p_2	G_0
	$10^{-4}min^{-1}/\mu Uml^{-1}$	$10^{-2}min^{-1}$	min^{-1}	mg/dl
1	1.43 (0.66-2.24)	0.72 (0.0530-1.73)	0.42020 (0.019340-0.9642)	265.1 (237.3-295.4)
2	1.45 (0.74-2.17)	0.94 (0.0626-1.98)	0.49130 (0.050200-0.9729)	324.9 (283.2-368.7)
3 ¹³	0.38 (0.23-0.61)	0.10 (0.0045-0.27)	0.47940 (0.006215-0.9743)	419.7 (394.8-445.8)
4	0.87 (0.55-1.70)	0.68 (0.0272-1.88)	0.41810 (0.003057-0.9668)	335.1 (291.1-384.4)
5	1.53 (0.68-2.39)	0.94 (0.1288-1.93)	0.49170 (0.043370-0.9745)	421.0 (373.6-471.7)
6	1.29 (0.58-2.30)	0.31 (0.0361-0.59)	0.00090 (0.000021-0.0037)	531.0 (486.0-577.3)
7	1.24 (0.61-2.16)	1.15 (0.0810-2.06)	0.49960 (0.019750-0.9739)	378.8 (287.6-474.7)
8	1.27 (0.66-1.99)	1.00 (0.0790-2.00)	0.50350 (0.043080-0.9722)	318.7 (285.3-354.5)
9	0.82 (0.54-1.74)	0.61 (0.0199-1.85)	0.36430 (0.002341-0.9614)	350.3 (302.4-402.7)
10	1.02 (0.58-2.01)	0.80 (0.0344-1.95)	0.22380 (0.004861-0.9228)	262.9 (231.9-297.8)

A diferencia de lo ocurrido cuando solo se utilizaron distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros, en este caso, existen dos estimaciones puntuales de mínimos cuadrados [29] del parámetro S_I que no están contenidas dentro de los intervalos creíbles obtenidos. También, para el parámetro S_G repiten los casos de los sujetos 2 y 6. En cuanto al parámetro p_2 , vuelve a repetir como el parámetro con más sujetos cuyas estimaciones de mínimos cuadrados [29] no están contenidas en los intervalos creíbles obtenidos, repitiéndose los sujetos 6, 7 y 9. Por último, puede observarse que en el caso del parámetro G_0 , repiten nuevamente los sujetos 1 y 2, para los cuales sus estimaciones de mínimos cuadrados [29] no están contenidas en los intervalos creíbles obtenidos.

En el caso del sujeto 3, se tuvo que cambiar la ponderación en la distribución a priori del parámetro S_I debido a que las cadenas MCMC de algunos parámetros no convergían. La nueva ponderación utilizada fue de 0.90 y 0.10, a diferencia de la empleada para el resto de los sujetos que era de 0.75 y 0.25.

A continuación, en las Figuras 5.7, 5.8, 5.9, 5.10 y 5.11 se muestra el modelo bayesiano

¹³Las estimaciones para este sujeto fueron obtenidas cambiando la ponderación en la a priori refinada.

ajustado y los datos clínicos de glucosa para cada uno de los sujetos cuando se emplearon las estimaciones bayesianas obtenidas al utilizar una distribución a priori refinada para el parámetro S_I y distribuciones a prioris uniformes para los demás parámetros. Los puntos rojos representan las mediciones clínicas de glucosa en sangre de cada sujeto. La línea negra continua es la solución numérica mediante el método de Runge Kutta de cuarto orden utilizando las estimaciones de mínimos cuadrados de los parámetros reportadas en Pillonetto y colaboradores [29]. La línea verde punteada es la solución numérica mediante el método de Runge Kutta de cuarto orden empleando las estimaciones bayesianas de los parámetros cuando se utilizó una a priori refinada para S_I y distribuciones a prioris uniformes para los demás parámetros.

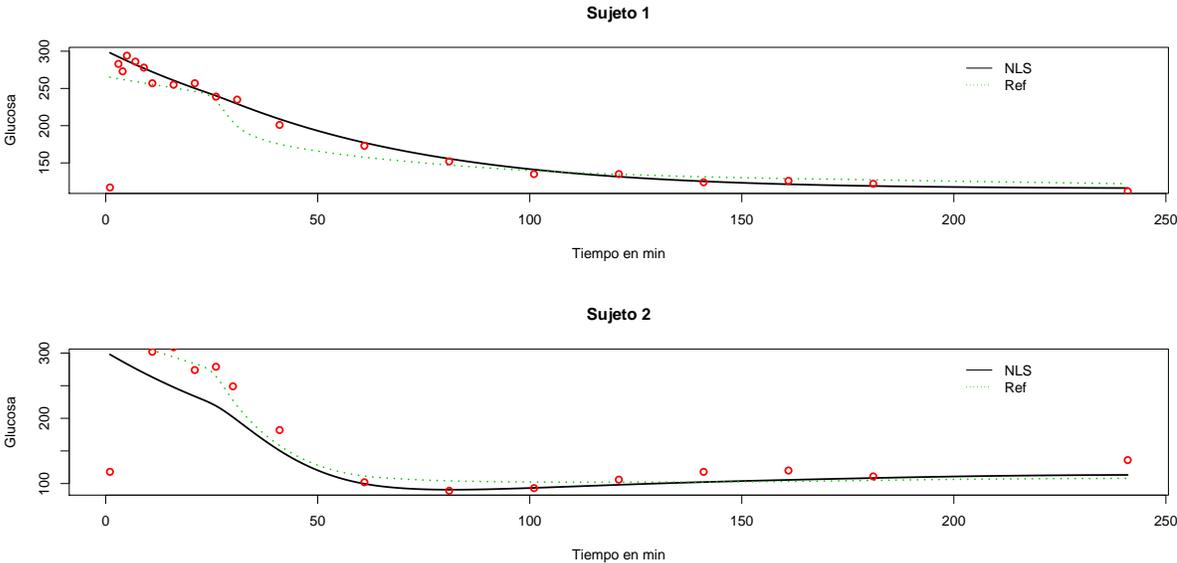


Figura 5.7: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando una distribución a priori refinada para S_I en los sujetos 1 y 2.

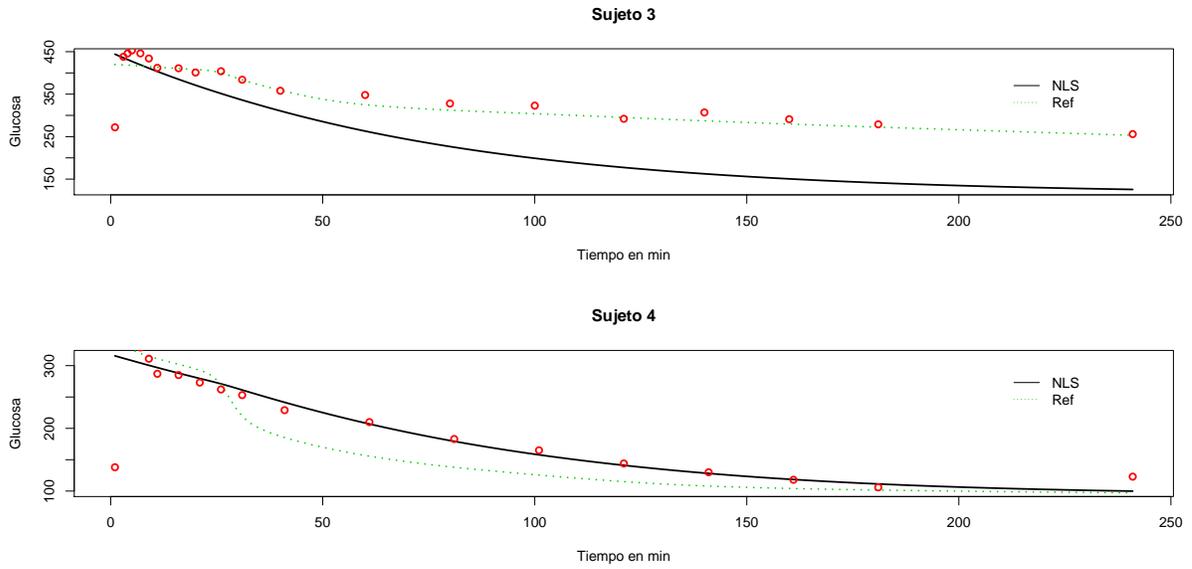


Figura 5.8: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando una distribución a priori refinada para S_I en los sujetos 3 y 4.

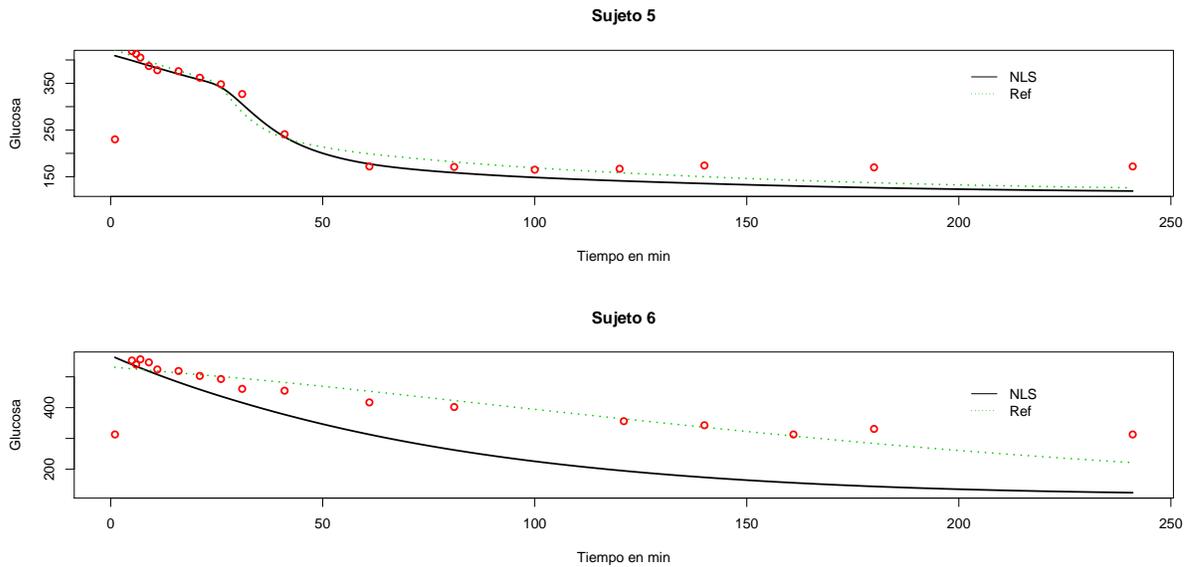


Figura 5.9: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando una distribución a priori refinada para S_I en los sujetos 5 y 6.

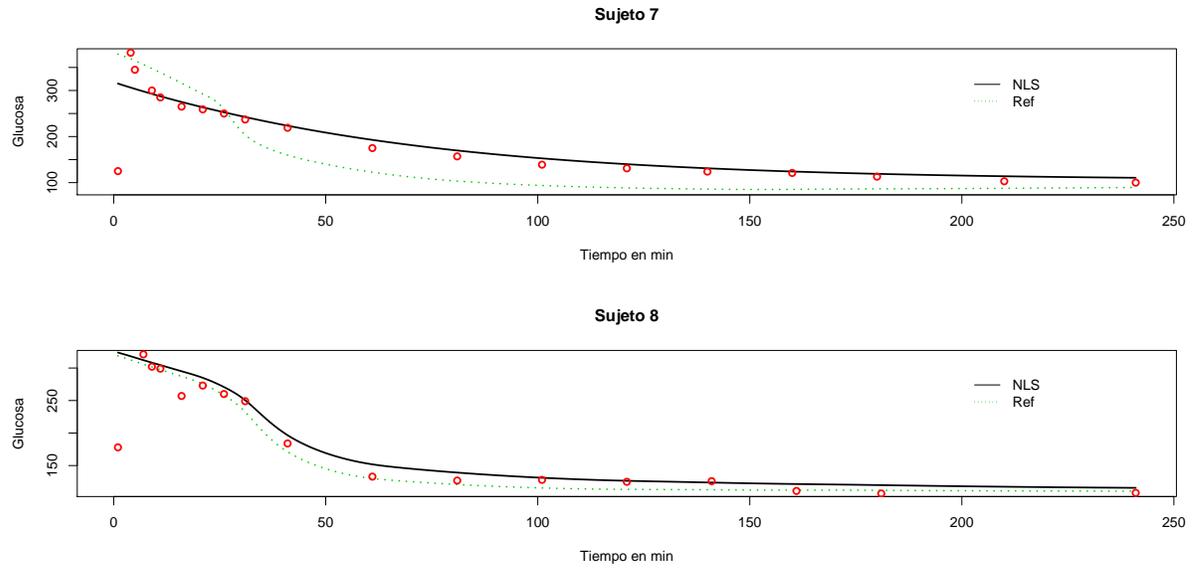


Figura 5.10: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando una distribución a priori refinada para S_I en los sujetos 7 y 8.

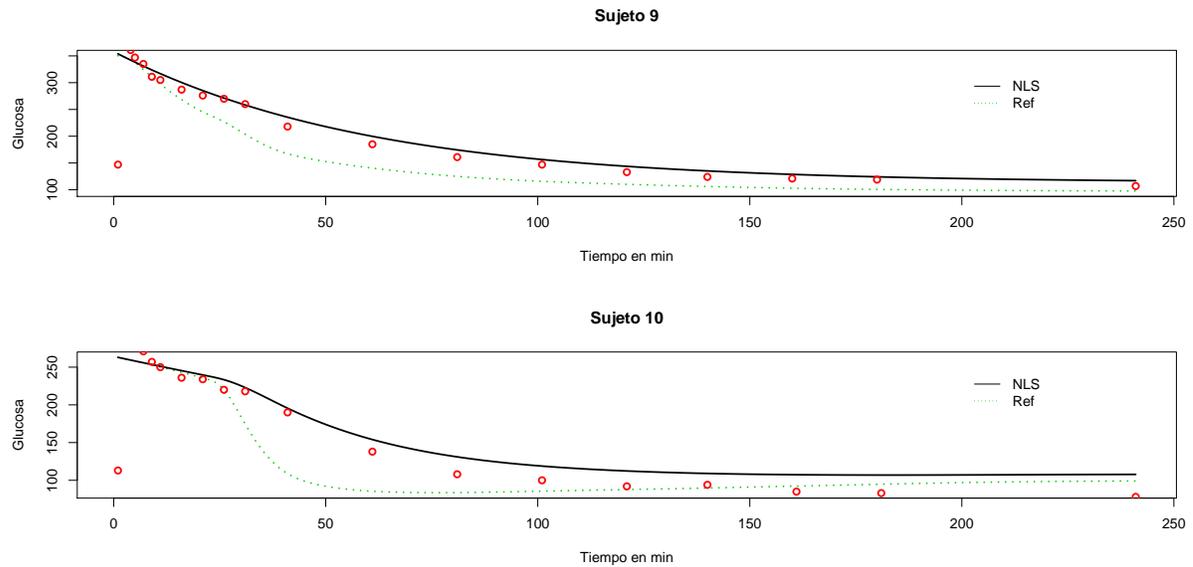


Figura 5.11: Ajuste de la solución numérica del modelo minimal a datos clínicos de glucosa utilizando una distribución a priori refinada para S_I en los sujetos 9 y 10.

De manera general, el comportamiento observado en las Figuras 5.7, 5.8, 5.9, 5.10 y 5.11 es muy similar al observado en las Figuras 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 y 5.5. Las estimaciones obtenidas utilizando distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros o empleando

distribuciones a prioris uniformes para S_G , p_2 , G_0 y una distribución a priori refinada para S_I son muy similares. Esto implica que la discusión de las Figuras 5.7, 5.8, 5.9, 5.10 y 5.11 es análoga a la realizada a las Figuras 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 y 5.5. El caso del sujeto 9 resultó ser el de mayores diferencias, ya que se puede observar en las Figuras 5.5 y 5.11 que el uso de distribuciones a prioris uniformes proporciona un mejor ajuste a los datos de glucosa.

En la Figura 5.12 se muestran las soluciones numéricas obtenidas por el método de Runge Kutta de cuarto orden con las estimaciones bayesianas de los parámetros para los 10 sujetos cuando se utilizaron distribuciones a prioris uniformes para S_G , p_2 , G_0 , y una distribución a priori refinada para S_I .

El comportamiento de las soluciones numéricas en la Figura 5.12 es similar al observado en la Figura 5.6. Se podría inferir que los dos modelos utilizados son semejantes en cuanto al comportamiento de las soluciones numéricas cuando se utilizaron las estimaciones bayesianas, ya sea con a prioris uniformes o con a prioris uniformes para S_G , p_2 , G_0 y una a priori refinada para S_I .

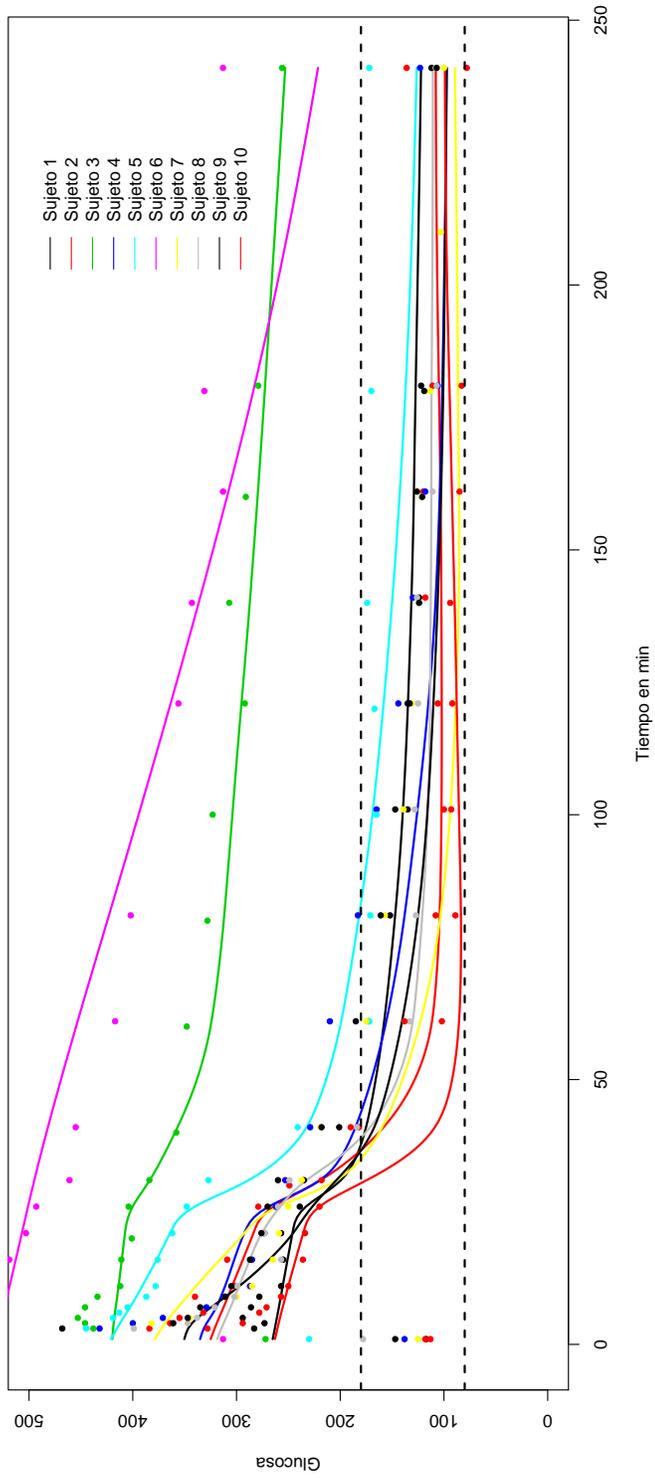


Figura 5.12: Ajuste cuando se utilizó una distribución a priori refinada para S_I con bandas de valores de glucosa para sujetos diabéticos tipo 2.

5.3. Comparación de modelos

En la Tabla 5.6 se presentan los resultados de aplicar el DIC, el RMSE y el Factor Bayes (FB) a cada uno de los sujetos del estudio en dependencia del modelo que se utilizó.

Cuadro 5.6: Criterios de comparación

Sujetos	DIC		RMSE		FB
	Unif	Ref	Unif	Ref	$\frac{Ref}{Unif}$
1	208.20	207.38	37.17	36.92	1.20
2	223.11	221.03	52.78	52.39	1.37
3	207.58	207.78	36.23	36.88	1.11
4	223.62	226.50	55.45	58.85	1.12
5	227.26	226.16	59.52	59.27	1.20
6	228.44	231.42	61.46	65.31	0.02
7	251.84	250.21	110.45	110.74	1.14
8	210.88	210.11	39.32	39.38	1.62
9	222.87	225.82	55.07	59.73	0.99
10	214.33	214.54	46.62	45.66	0.87

$\frac{Ref}{Unif}$ es el cociente entre la verosimilitud marginal del modelo que utiliza una distribución a priori refinada para S_I (*Ref*) y la verosimilitud marginal del modelo que utiliza una distribución a priori uniforme para S_I (*Unif*).

De manera general, la comparación realizada mostró que para los sujetos 1, 2, 5, 7 y 8 el mejor modelo fue el que emplea una distribución a priori refinada para el parámetro S_I y distribuciones a prioris uniformes para S_G , p_2 y G_0 ; mientras que para los sujetos 3, 4, 6, 9 y 10 el mejor modelo es el que emplea distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros.

Si se realiza un análisis sobre los resultados de cada uno de los criterios empleados se puede ver que en el caso del DIC, el modelo que emplea distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros resultó ser mejor para los sujetos 3, 4, 6, 9 y 10; mientras que el modelo que utiliza una distribución a priori refinada para S_I y distribuciones a prioris uniformes para el resto de los parámetros resultó ser mejor para los restantes sujetos. Cuando se aplicó el

RSME este resultó ser mejor para los sujetos 3, 4, 6, 7, 8 y 9 al utilizar distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros. En el caso del FB, el modelo que emplea una distribución a priori refinada para el parámetro S_I resultó ser superior en los sujetos 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 8.

En general, las diferencias existentes entre los modelos es mínima, ya que se puede observar por ejemplo, como los valores DIC obtenidos para cada uno de los sujetos en los dos modelos son muy parecidos. La misma situación es apreciable cuando se aplicó el FB ya que se ve como sus valores oscilan la mayoría entre 1 y 2, y en consecuencia con la tabla de Kass y Raftery presentada en la sección 3.8 la evidencia a favor del modelo que utiliza una distribución a priori refinada para S_I y distribuciones a priori uniformes para el resto de los parámetros, no vale más que una simple mención.

Para el caso de los sujetos 3 y 6 cuyas mediciones de glucosa en sangre fueron más elevadas que el resto de los sujetos, puede verse que el modelo que emplea distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros resultó ser mejor.

Como resultado de este análisis se decidió seleccionar al modelo que emplea distribuciones a priori uniformes para todos los parámetros como el modelo que mejor ajusta a los datos de glucosa de sujetos diabéticos tipo 2 que se emplearon.

Conclusiones

Se concluye que la estimación de los parámetros del modelo minimal de regulación de la glucosa mediante el enfoque bayesiano resultó ser exitosa, debido a que se aproximó la media de la verosimilitud de los datos por el método numérico de Runge Kutta de cuarto orden, sin necesidad de fijar los valores iniciales a los parámetros ni tampoco fijar la condición inicial de la variable correspondiente a la concentración de glucosa en sangre; esto garantizó que las estimaciones no dependieran de la condición inicial ni de los valores iniciales de los parámetros.

Por otro lado, el empleo de distribuciones a prioris uniformes independientes para los parámetros arrojó buenas estimaciones; mientras que el uso de una distribución a priori refinada para el parámetro S_I , manteniendo distribuciones a prioris uniformes para el resto de los parámetros resultó ser también una buena alternativa. En este último caso se incorporó más información previa al parámetro S_I traducida en una distribución a priori refinada de acuerdo con artículos publicados al respecto, esta información extra no resultó ser una mejora significativa ya que, en general, los resultados fueron muy similares a los obtenidos cuando se utilizaron distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros. Por ello se concluye que sin utilizar una mezcla de distribuciones a prioris para el parámetro S_I las estimaciones obtenidas proporcionaron un buen ajuste a los datos clínicos de glucosa.

De acuerdo a los intervalos creíbles obtenidos para los parámetros se observó que contienen, en su mayoría, las estimaciones por mínimos cuadrados que han sido reportadas sobre los mismos datos. Estos intervalos creíbles son interpretables biológicamente ya que no contienen

valores negativos, a diferencia de los intervalos de confianza obtenidos por mínimos cuadrados que en algunos casos si incluían valores negativos para los parámetros. Este resultado confirma la superioridad de la metodología bayesiana sobre mínimos cuadrados cuando se estiman los parámetros del modelo minimal de regulación de la glucosa en sujetos diabéticos tipo 2 por intervalos.

Al comparar los modelos se concluye que, utilizando los criterios DIC, RMSE y FB, el modelo que utiliza distribuciones a prioris uniformes para todos los parámetros fue mejor debido a que sin incorporar información adicional en las distribuciones a prioris se obtienen buenas estimaciones para cada uno de los parámetros de acuerdo con los datos de glucosa en sujetos diabéticos tipo 2 utilizados en este trabajo; particularmente, en los sujetos 3 y 6 donde las mediciones de glucosa fueron mayores a las comúnmente observadas.

Como conclusión general, en el caso de sujetos diabéticos tipo 2 el uso de distribuciones a prioris uniformes independientes resulta una buena alternativa estadística para la estimación de parámetros utilizando el modelo minimal de regulación de la glucosa, ya que los resultados son interpretables biológicamente y resultan mejor que las estimaciones obtenidas por mínimos cuadrados.

Referencias

- [1] Karuranga S, Da Rocha J, Huang Y, Malanda B. Diabetes Atlas de la FID. 8a ed. 2017.
- [2] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
- [3] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Supplement 1):11–24.
- [4] Evans J, Newton W, Ruta D, MacDonald T, Morris A. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2000;17(6):478–480.
- [5] Bruno G, Runzo C, Cavallo P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30–49 Years: The population-based registry in the province of Turin, Italy. Diabetes Care. 2005;28(11):2613–2619.
- [6] Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. Diabetic Medicine. 2015;32(9):1119–1120.
- [7] Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig R. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. PloS one. 2013;8(2):e57873.
- [8] DeFronzo R, Ferrannini E, Alberti K, Matthew M, Zimmet P, Alberti G, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. 4a ed. 2015.
- [9] Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am. J. of Physiol. 1979;236(6):E667.

- [10] Bergman R. Minimal model: perspective from 2005. *Horm Res.* 2005;64(Suppl 3):8–15.
- [11] De Gaetano A, Arino O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *J. Math Biol.* 2000;40:136–168.
- [12] Bergman R, Finegood D, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine reviews.* 1985;6(1):45–86.
- [13] Bergman R. The minimal model of glucose regulation: a biography. *Mathematical Modeling in Nutrition and the Health Sciences.* 2003; 1–19.
- [14] Richard C, Borchers B y Thurber C. *Parameter estimation and inverse problems.* 2a ed. 2013.
- [15] Cutfield W, Bergman R, Menon R, Sperling M. The modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(6):1644–1650.
- [16] Welch S, Gebhart S, Bergman R, Phillips L. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(6):1508–1518.
- [17] Steil G, Volund A, Kahn S, Bergman R. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: suitability for use in population studies. *Diabetes.* 1993;42(2):250–256.
- [18] Avogaro A, Vicini P, Valerio A, Caumo A, Cobelli C. The hot but not the cold minimal model allows precise assessment of insulin sensitivity in NIDDM subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1996;270(3):E532–E540.
- [19] Saad M, Anderson R, Laws A, Watanabe R, Kades W, Chen Y, et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes.* 1994;3(9):1114–1121.
- [20] Caumo A, Vicini P, Cobelli C. Is the minimal model too minimal? *Diabetologia.* 1996;39(8):997.

- [21] Quon M, Cochran C, Taylor S, Eastman R. Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDDM: discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes*. 1994;43(7):890–896.
- [22] Kovács L. Extension of the Bergman minimal model for the glucose-insulin interaction. *Periodica Polytechnica Electrical Engineering*. 2006;50(1-2):23–32.
- [23] Sánchez E, Sotelo A, Asención R, Budar N, Sánchez R, Ramírez M, et al. Determination of Bergman’s Minimal Model parameters for diabetic mice treated with *Ibervillea sonorae*. En World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, 2015, Toronto, Canada. 2015; 1708–1711.
- [24] Pacini G, Bergman R. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed*. 1986;23(2):113–122.
- [25] Ni T, Ader M, Bergman R. Reassessment of glucose effectiveness and insulin sensitivity from minimal model analysis: a theoretical evaluation of the single-compartment glucose distribution assumption. *Diabetes*. 1997;46(11):1813–1821.
- [26] Vicini P, Caumo A, Cobelli C. The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1997;273(5):1024–1032.
- [27] Cobelli C, Caumo A, Omenetto M. Minimal model S_G overestimation and S_I underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999;277(3):481–488.
- [28] Vicini P, Cobelli C. The iterative two-stage population approach to IVGTT minimal modeling: improved precision with reduced sampling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(1):179–186.
- [29] Pilonetto G, Sparacino G, Magni P, Bellazzi R, Cobelli C. Minimal model $S_I = 0$ problem in NIDDM subjects: nonzero Bayesian estimates with credible confidence intervals. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(3):564–573.

- [30] Andersen K, Højbjerg M. A Bayesian approach to Bergman's minimal model. *Insulin*. 2002;50(100):200.
- [31] Boston Ray, Stefanovski D, Moate P, Sumner A, Watanabe R, Bergman R. MINMOD Millennium: a computer program to calculate glucose effectiveness and insulin sensitivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(6):1003–1015.
- [32] Pillonetto G, Sparacino G, Cobelli C. Numerical non-identifiability regions of the minimal model of glucose kinetics: superiority of Bayesian estimation. *Mathematical biosciences*. 2003;184(1):53–67.
- [33] Agbaje O, Luzio S, Albarrak A, Owens D, Hovorka R. Bayesian hierarchical approach to estimate insulin sensitivity by minimal model. *Clinical Science*. 2003;105(5):551–560.
- [34] Albarrak A, Luzio S, Owens D, Hovorka R. Evaluation of cold two compartment minimal model in type 2 diabetes. *IFAC*. 2003;36(15):445–450.
- [35] Van N. *Minimal Models for Glucose and Insulin Kinetics. A Matlab Implementation*, Eindhoven University of Technology. 2004; 1–21.
- [36] Andersen K, Højbjerg M. A population-based Bayesian approach to the minimal model of glucose and insulin homeostasis. *Statistics in medicine*. 2005;24(15):2381–2400.
- [37] Morbiducci U, Di Benedetto G, Kautzky A, Pacini G, Tura A. Improved usability of the minimal model of insulin sensitivity based on an automated approach and genetic algorithms for parameter estimation. *Clinical Science*. 2007;112(4):257–263.
- [38] Denti P, Vicini P, Bertoldo A, Cobelli C. Glucose minimal model population analysis: likelihood function profiling via Monte Carlo sampling. *En 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 2008; 4932–4935.
- [39] Denti P, Bertoldo A, Vicini P, Cobelli C. Nonlinear mixed effects to improve glucose minimal model parameter estimation: a simulation study in intensive and sparse sampling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2009;56(9):2156–2166.

- [40] Denti P, Bertoldo A, Vicini P, Cobelli C. IVGTT glucose minimal model covariate selection by nonlinear mixed-effects approach. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(5):950–960.
- [41] Wang Y, Eskridge K, Galecki A. Bayesian analysis of minimal model under the insulin-modified IVGTT. *Health.* 2010;2(3):188.
- [42] Radhakrishna C, Toutenburg H. *Linear models: least squares and alternatives.* 2a ed. Springer. 1999.
- [43] Gelman A, Stern H, Carlin J, Dunson D, Vehtari A, Rubin D. *Bayesian data analysis.* 3a ed. Chapman and Hall/CRC. 2013.
- [44] Gelman A, Carlin J, Stern H, Rubin D. *Bayesian data analysis.* 2a ed. Chapman and Hall/CRC. 2003.
- [45] Lee P. *Bayesian statistics : an introduction.* 4a ed. Wiley. 2012.
- [46] Gilks W, Richardson S, Spiegelhalter D, editors. *Markov chain Monte Carlo in practice.* Chapman and Hall/CRC. 1995.
- [47] Gelman A, Rubin D. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statistical Science.* 1992;7(4):457–472.
- [48] Gelfand A, Dey D. Bayesian model choice: asymptotics and exact calculations. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1994;56(3):501–514.
- [49] Newton M, Raftery A. Approximate Bayesian inference with the weighted likelihood bootstrap. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1994;56(1):3–26.
- [50] Cowles M. *Applied Bayesian statistics: with R and OpenBUGS examples.* Springer Science & Business Media. 2013.
- [51] Spiegelhalter D, Best N, Carlin B, Van Der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2002;64(4):583–639.
- [52] Wang J, Zhang L, Feng Z. Allometric equations for the aboveground biomass of five tree species in China using the generalized method of moments. *The Forestry Chronicle.* 2018;94(3):214–220.

- [53] Phillips G. Interpolation and Approximation by Polynomials. Springer Science & Business Media. 2003.
- [54] Burden R, Faires J. Análisis numérico. Thomson Learning. 2002.
- [55] American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):s11–s14.
- [56] Iwase H, Kobayashi M, Nakajima M, Takatori T. The ratio of insulin to C-peptide can be used to make a forensic diagnosis of exogenous insulin overdose. Forensic science international. 2001;115(1-2):123–127.
- [57] Plummer M et al. JAGS: A program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. En Proceedings of the 3rd international workshop on distributed statistical computing. 2003;124(125):10.
- [58] Diabetes Mellitus MX. Diabetes Mellitus MX. [Consultado 2019 Marzo 3]. www.diabetesmellitus.mx.

Anexo 1

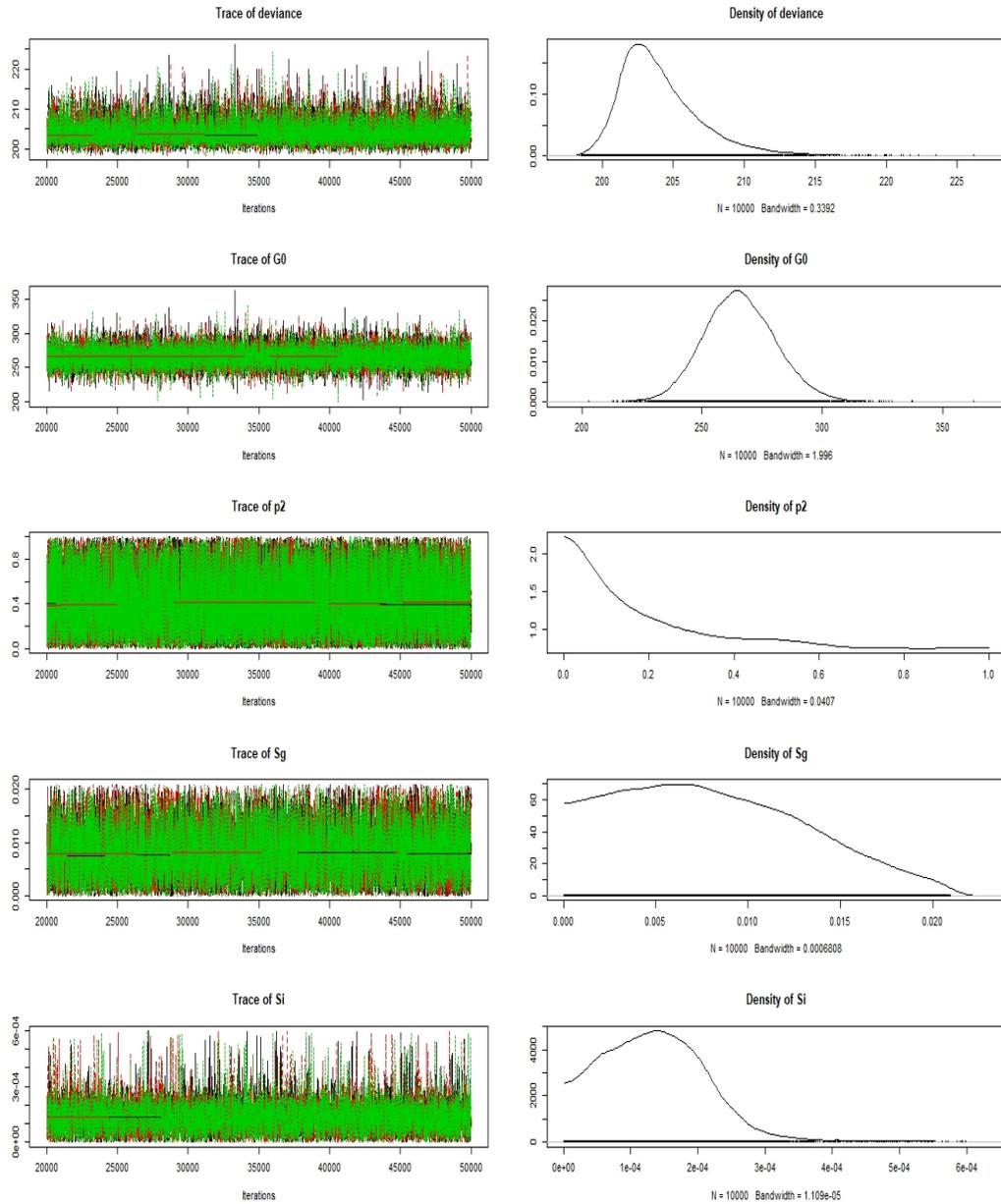


Figura 1: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 1.

Anexo 2

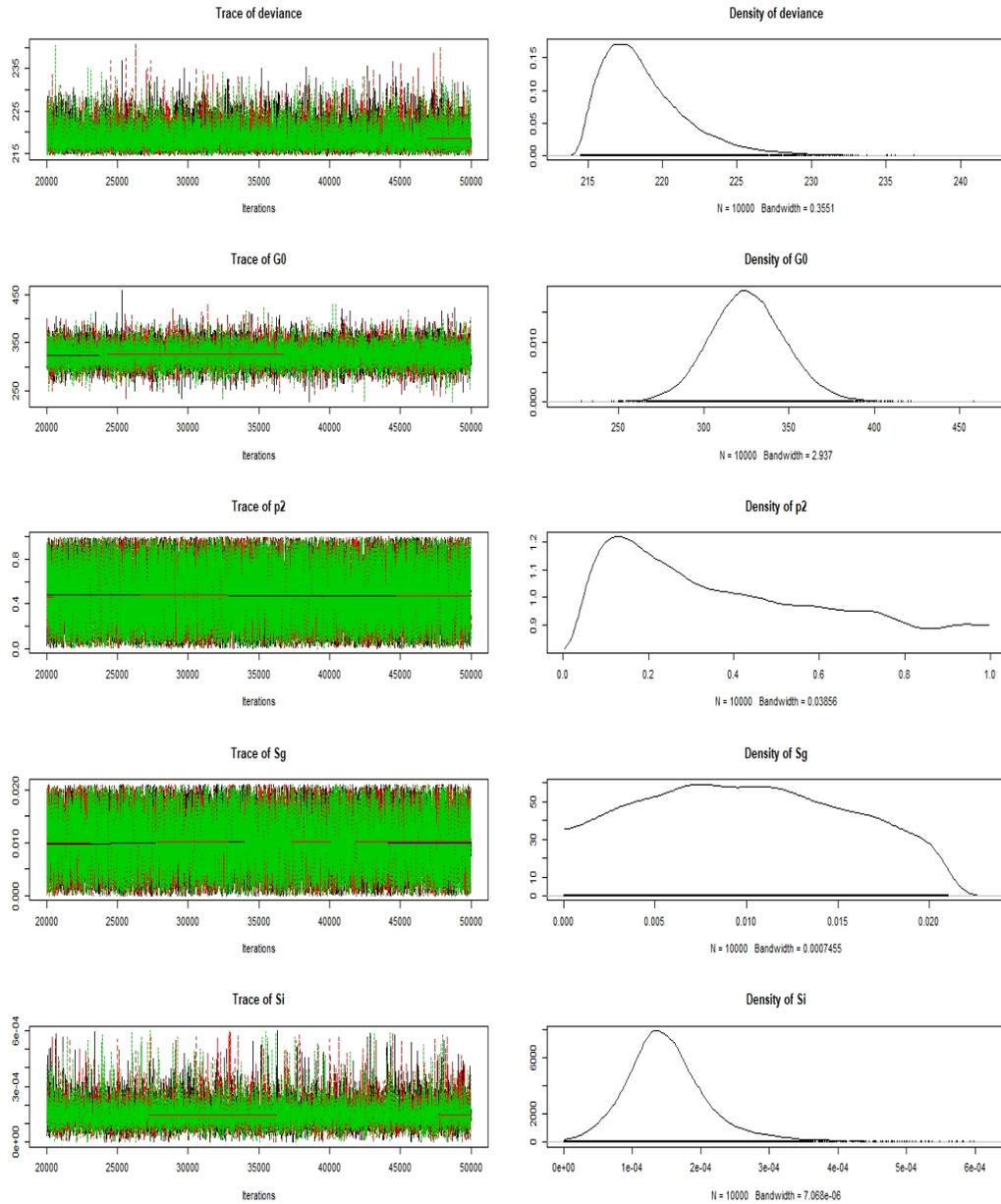


Figura 2: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 2.

Anexo 3

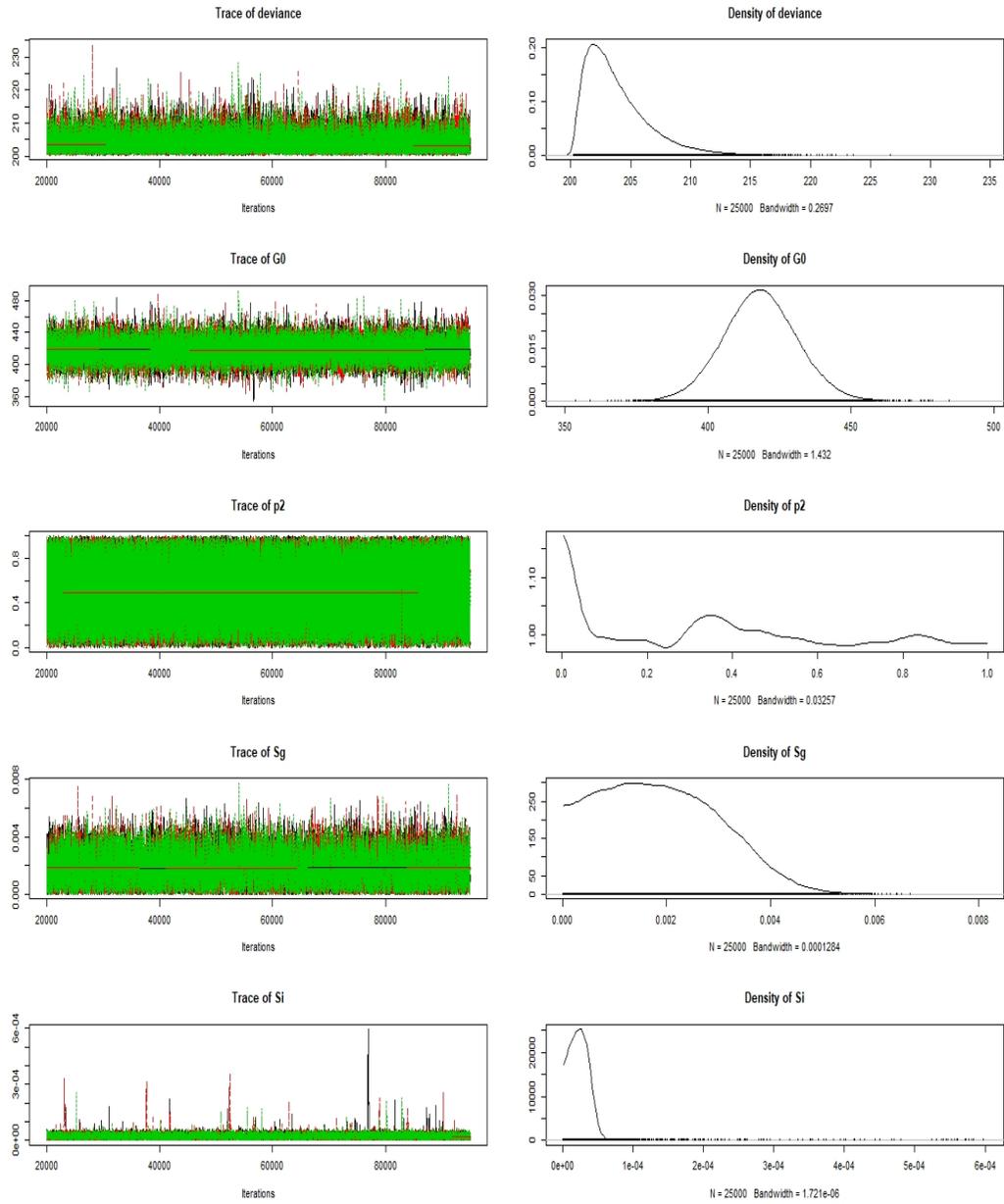


Figura 3: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 3.

Anexo 4

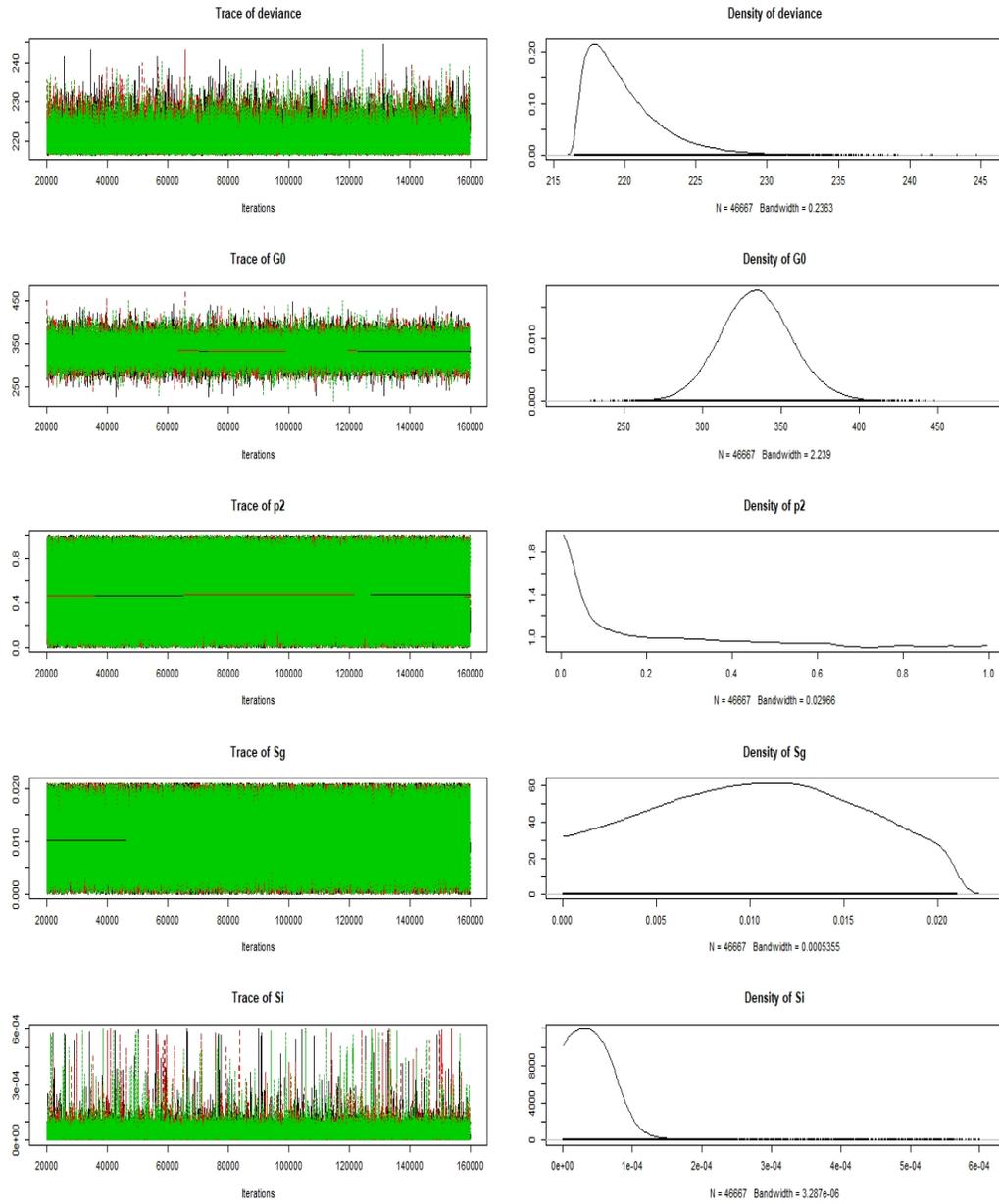


Figura 4: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 4.

Anexo 5

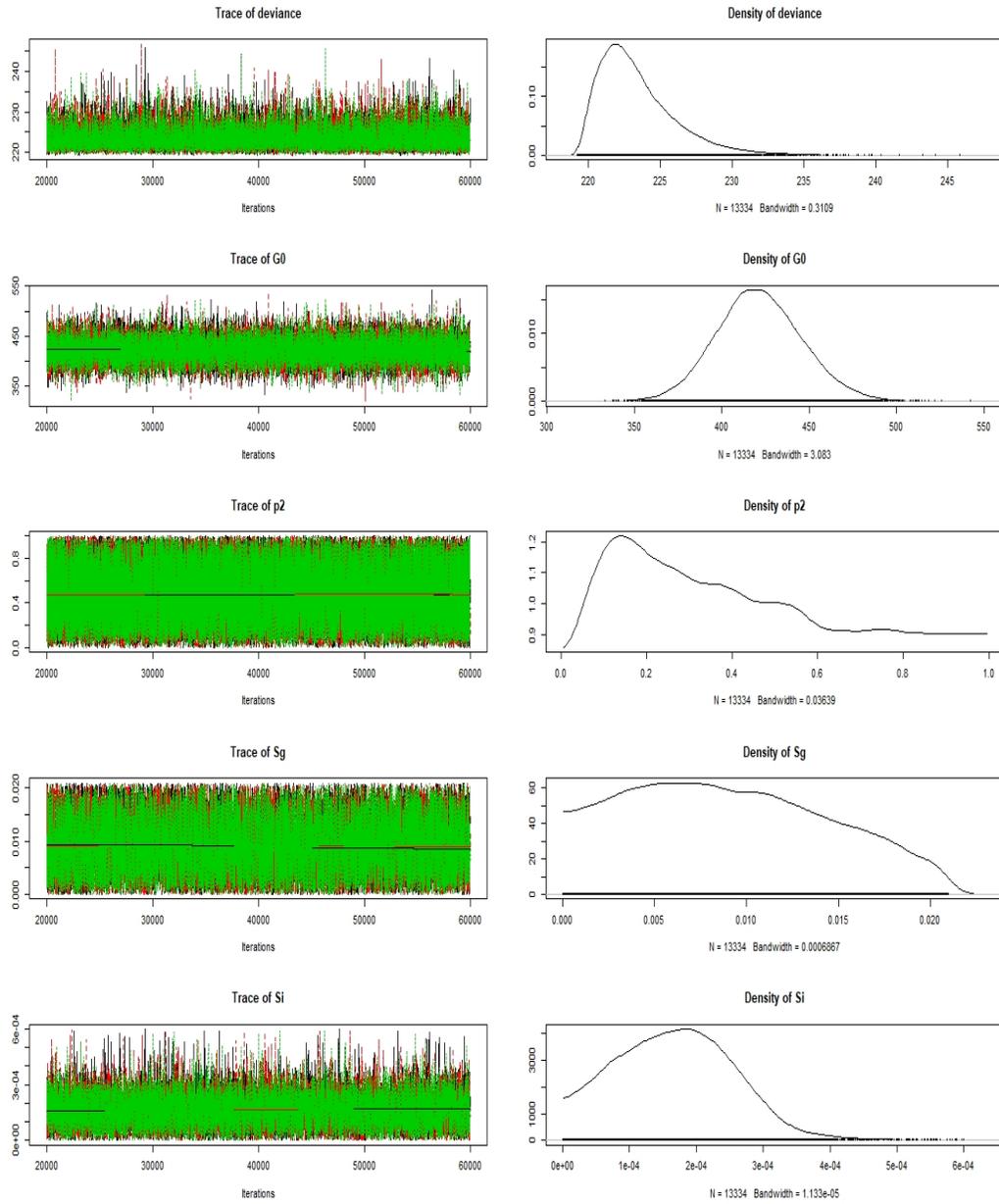


Figura 5: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 5.

Anexo 6

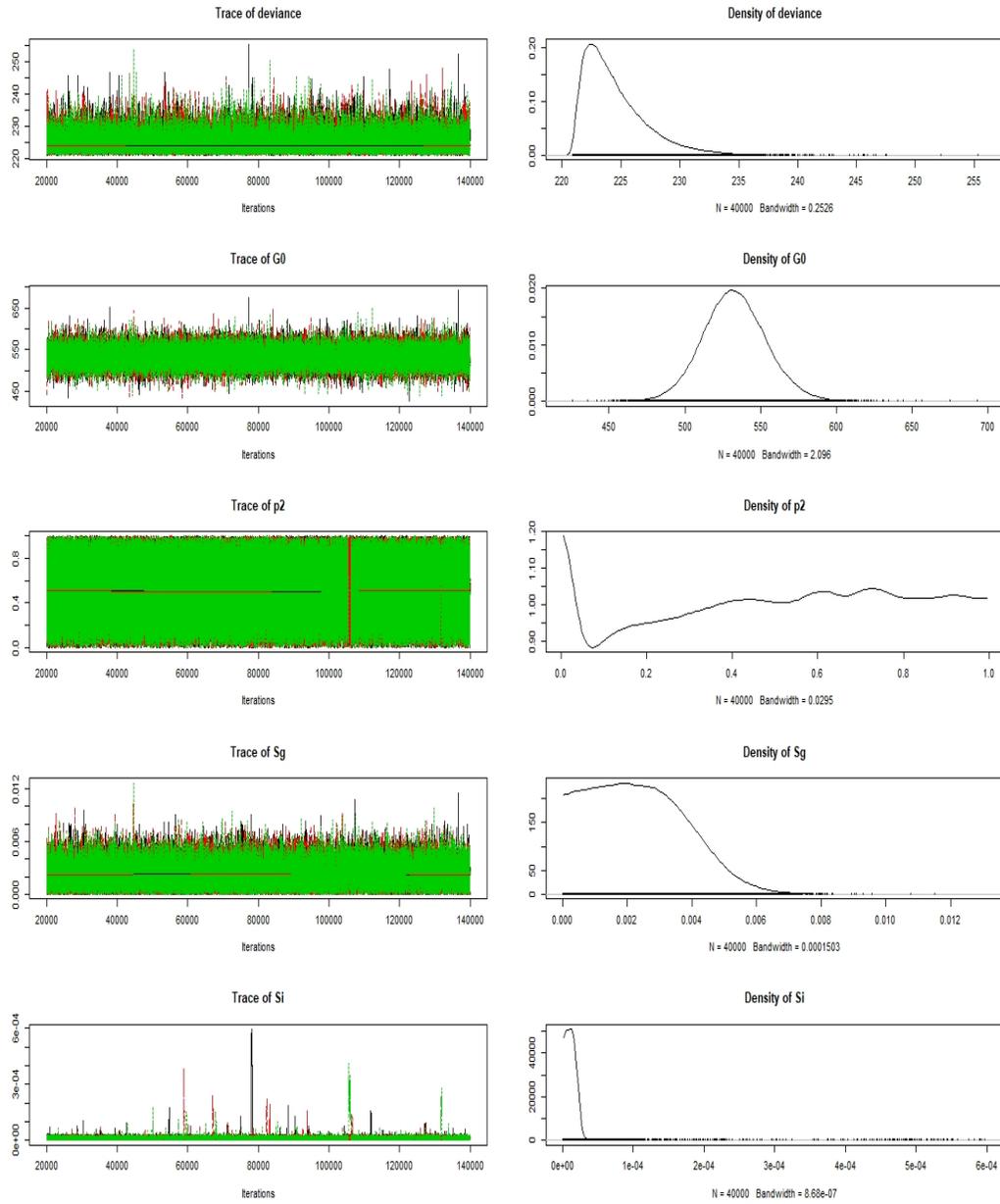


Figura 6: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 6.

Anexo 7

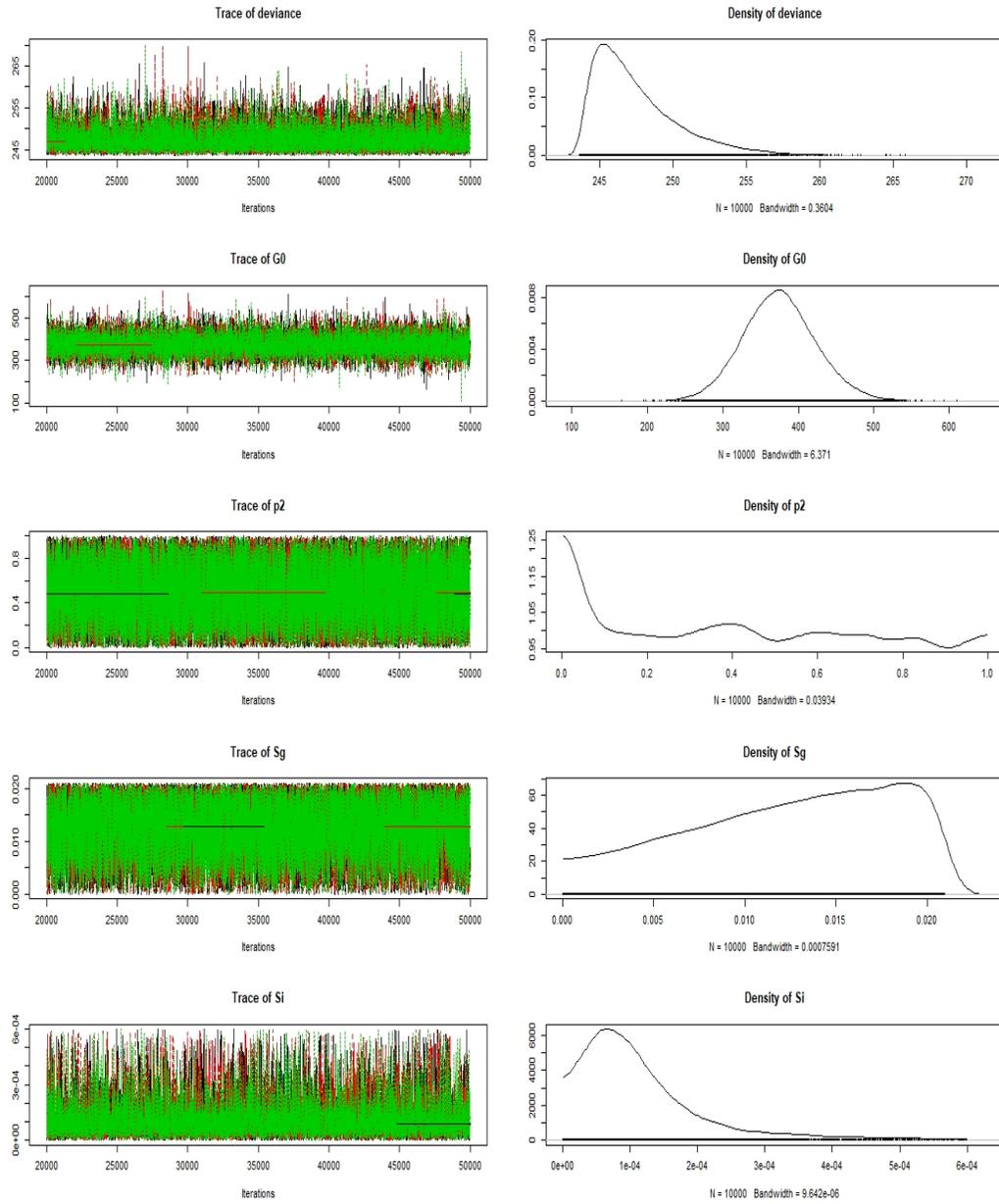


Figura 7: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 7.

Anexo 8

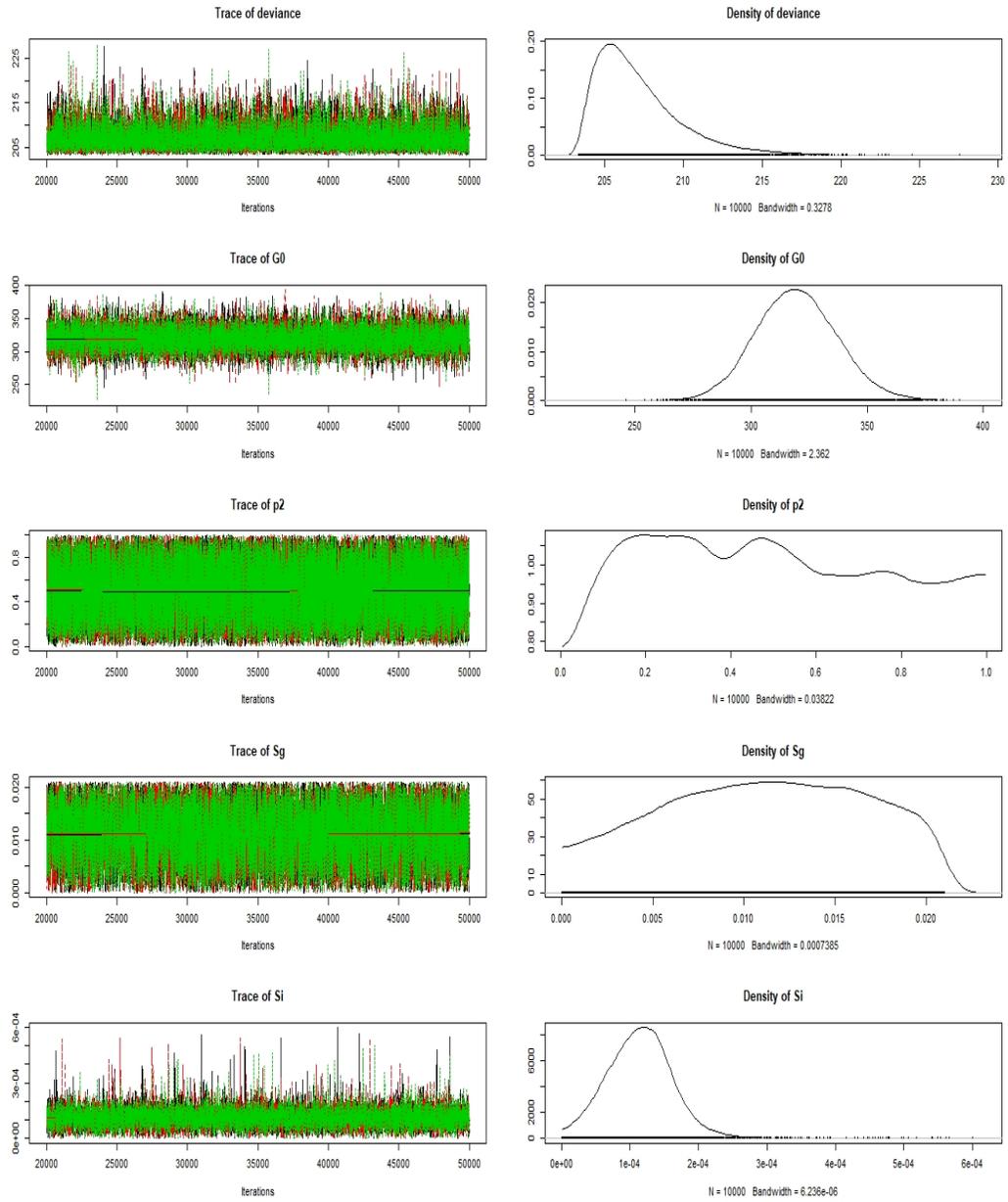


Figura 8: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 8.

Anexo 9

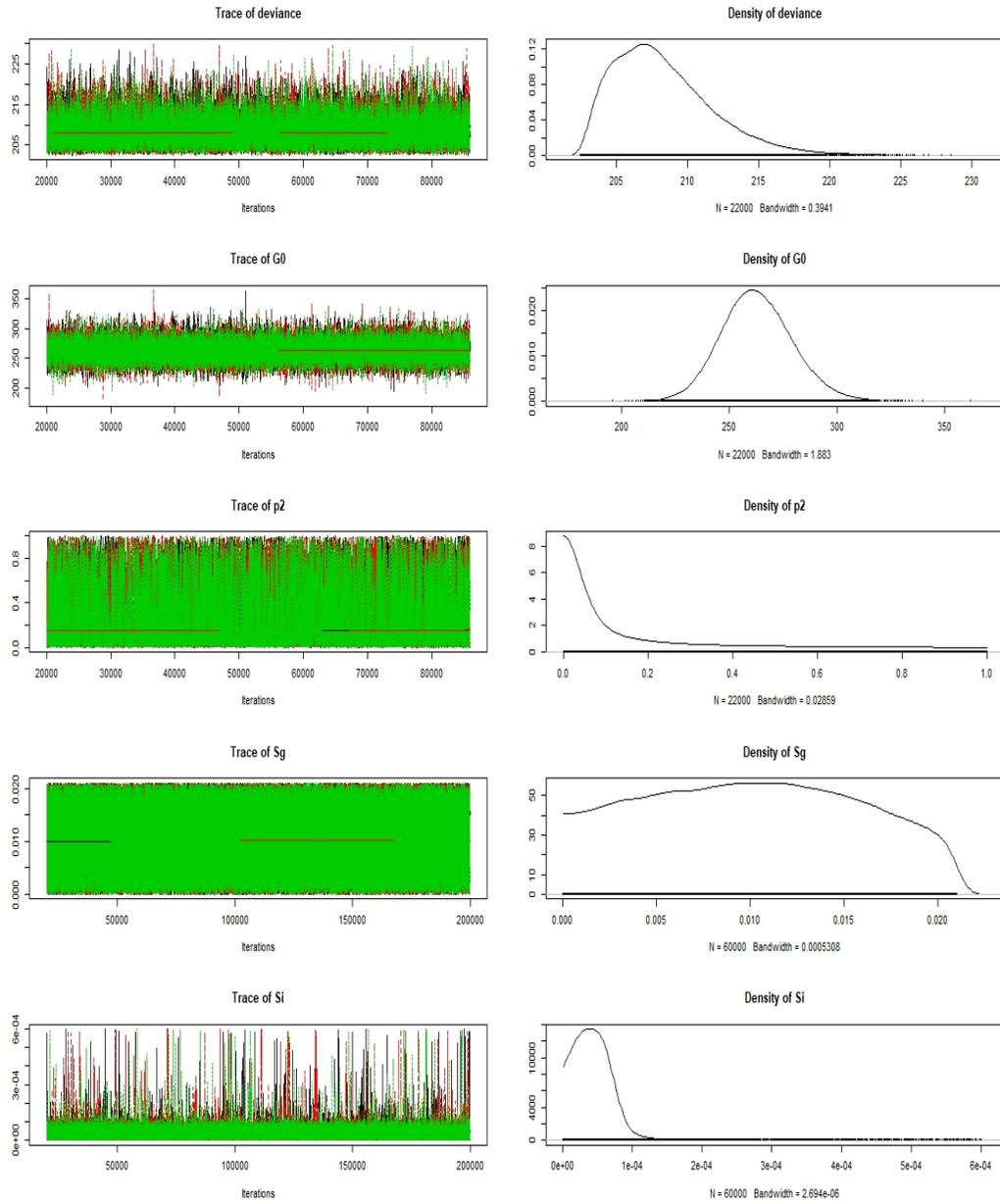


Figura 9: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 9.

Anexo 10

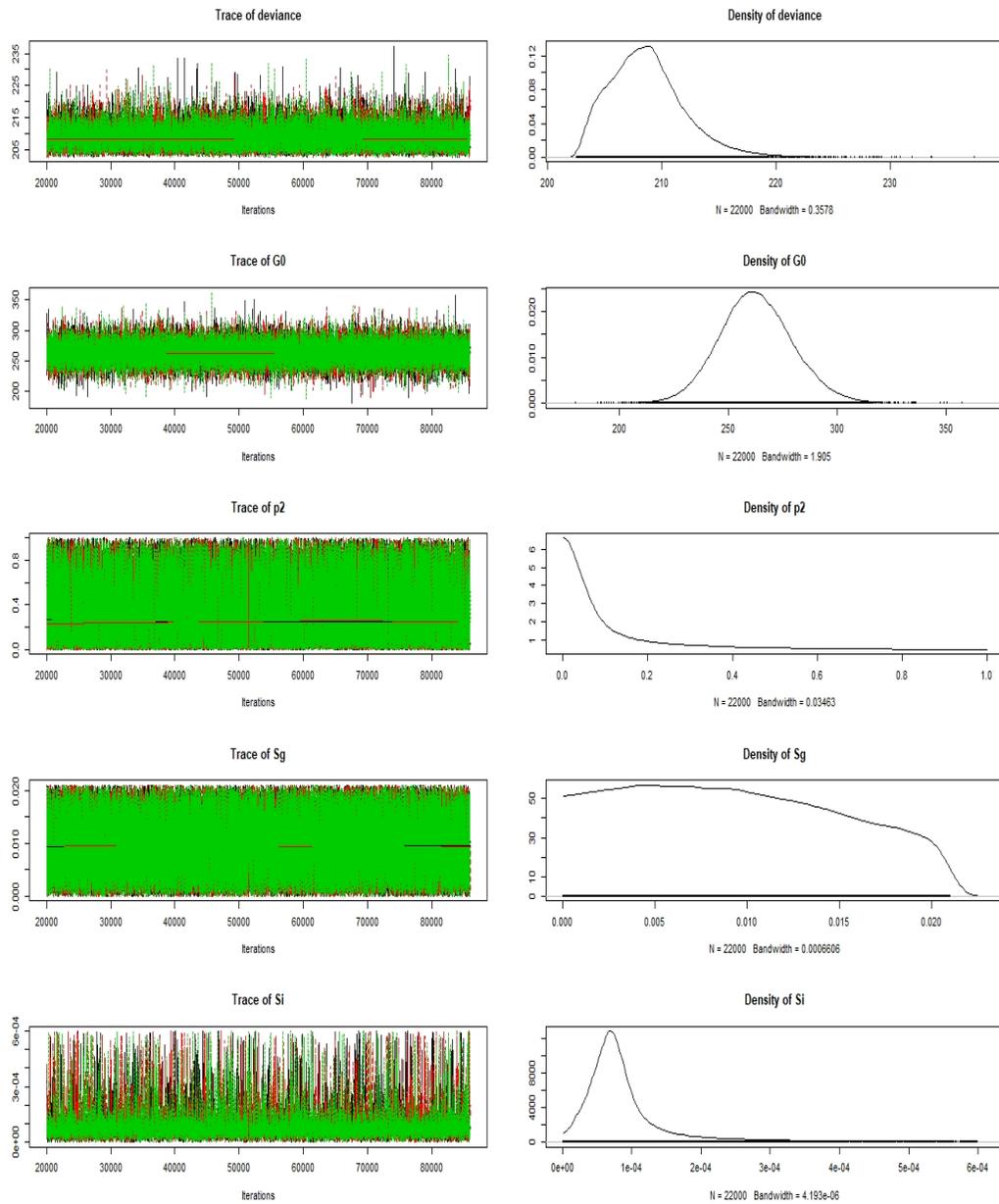


Figura 10: Trazas y densidades posteriores marginales con a priori uniformes para el sujeto 10.

Anexo 11

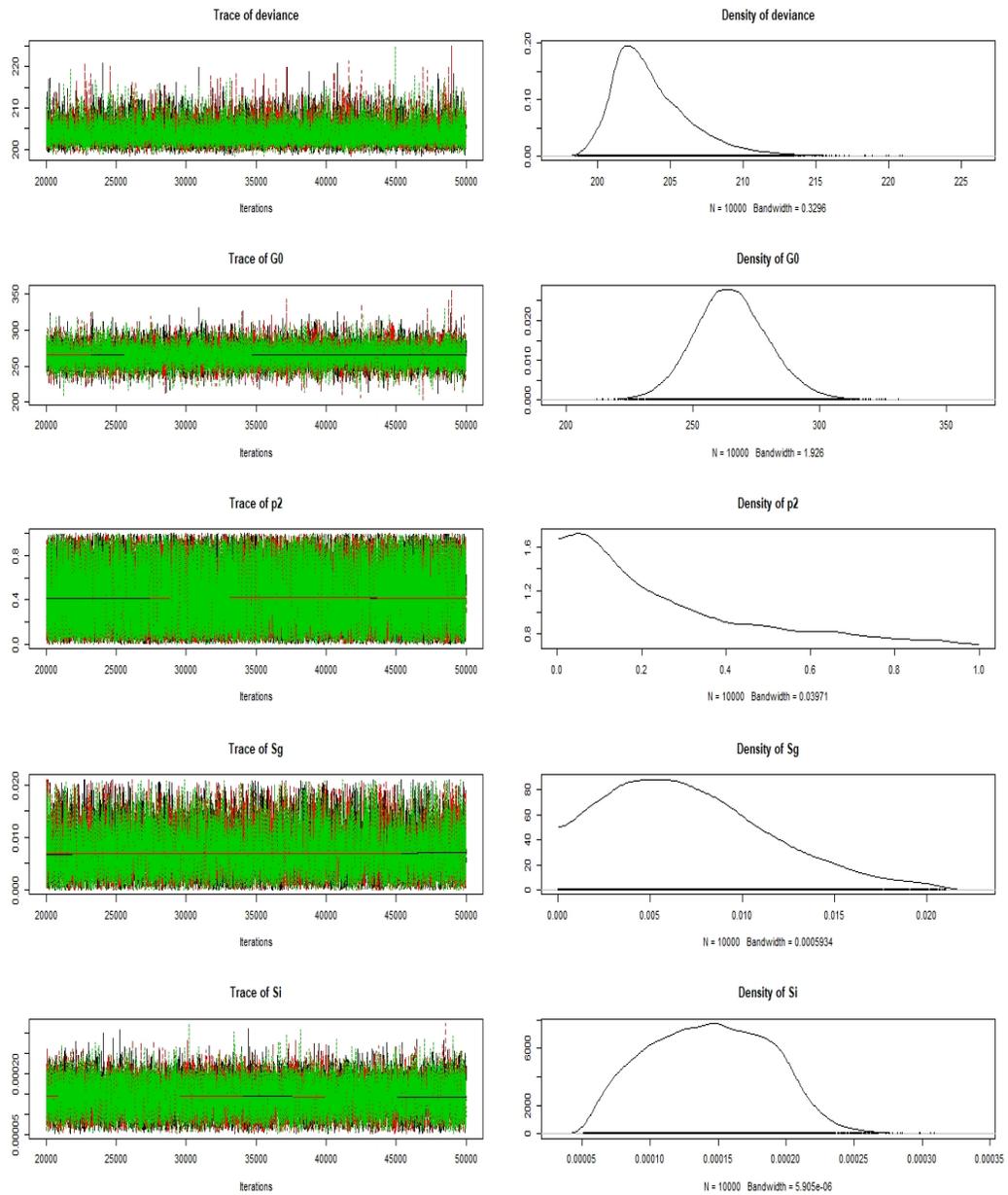


Figura 11: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 1 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 12

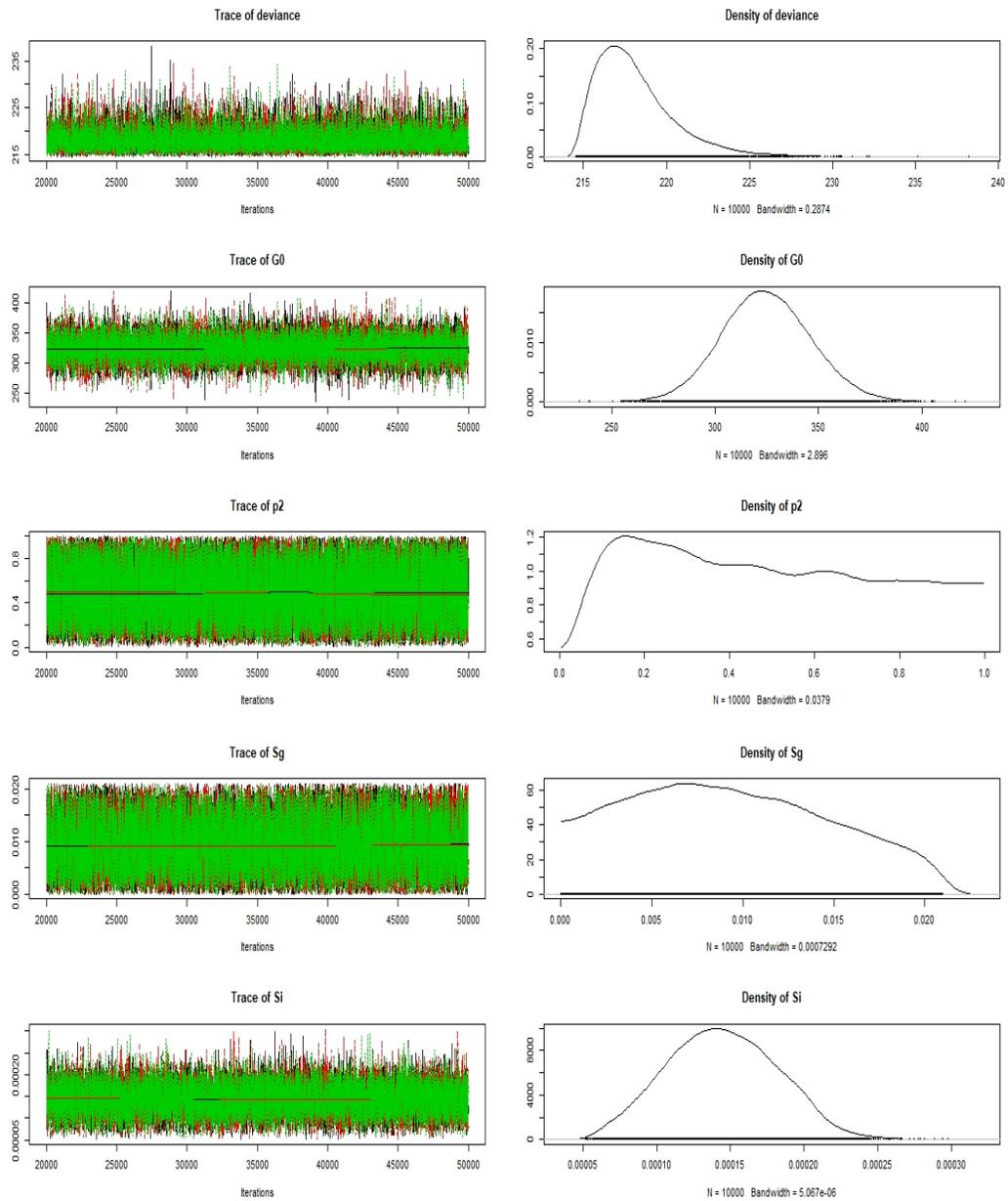


Figura 12: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 2 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 13

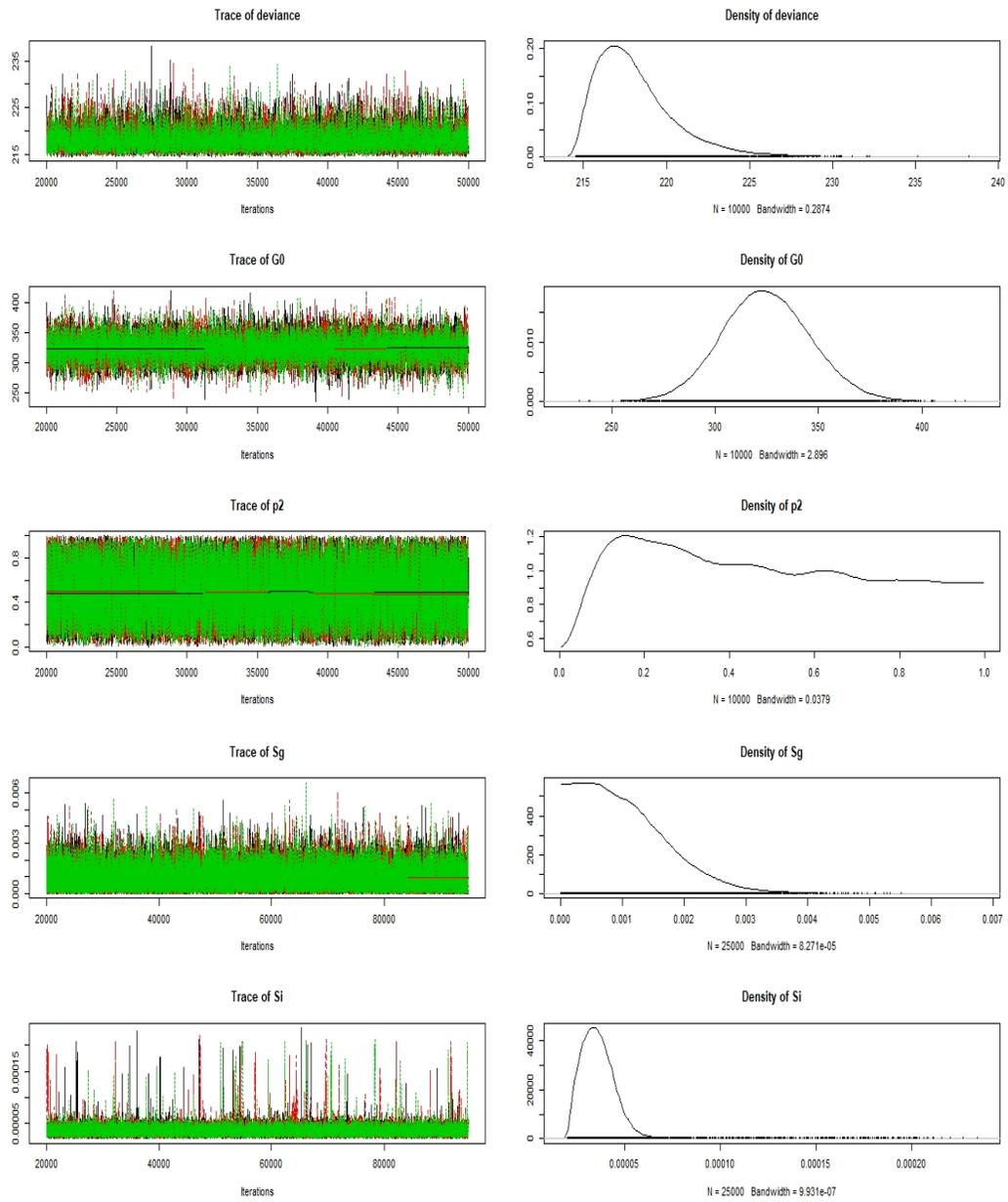


Figura 13: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 2 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 14

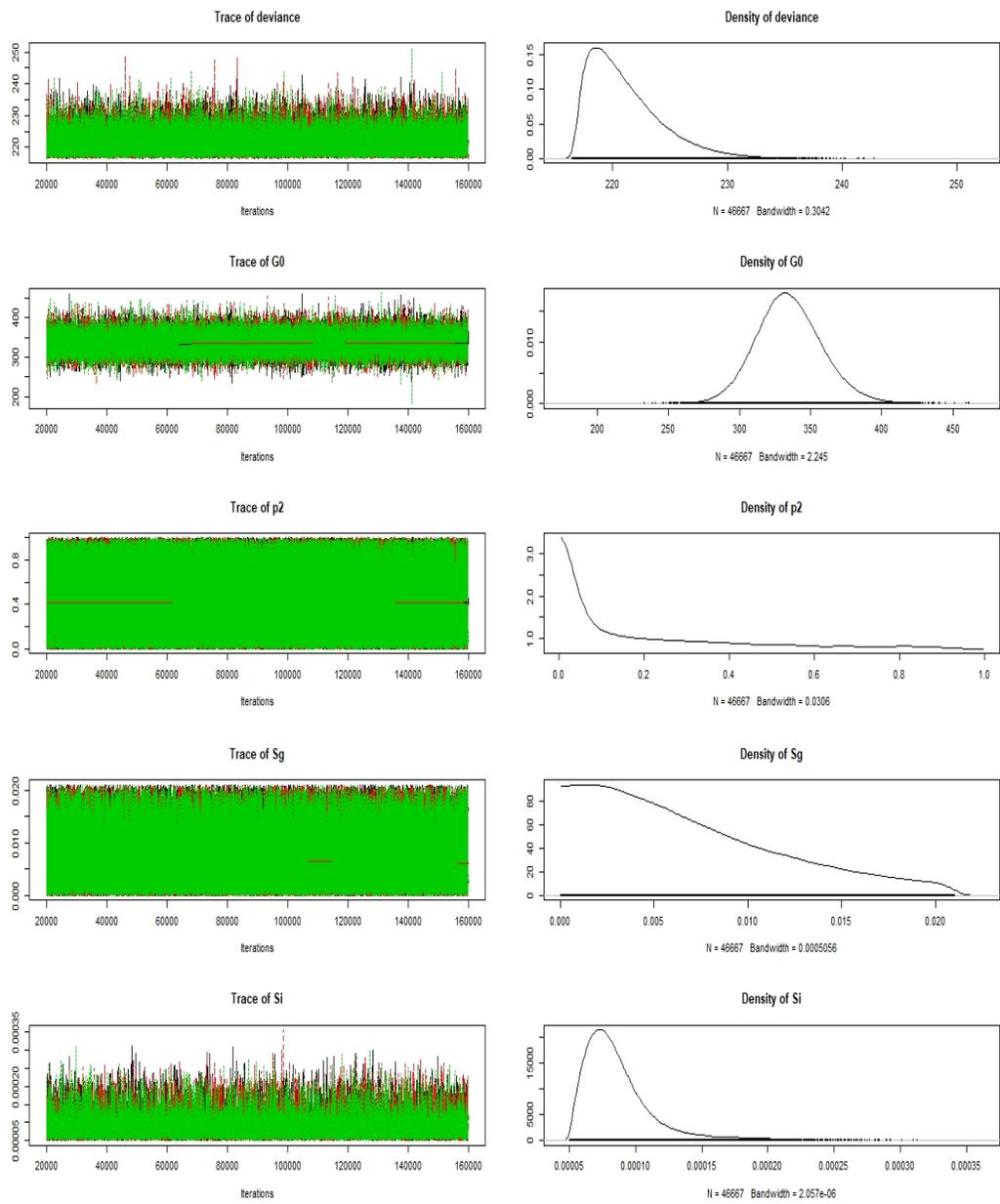


Figura 14: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 4 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 15

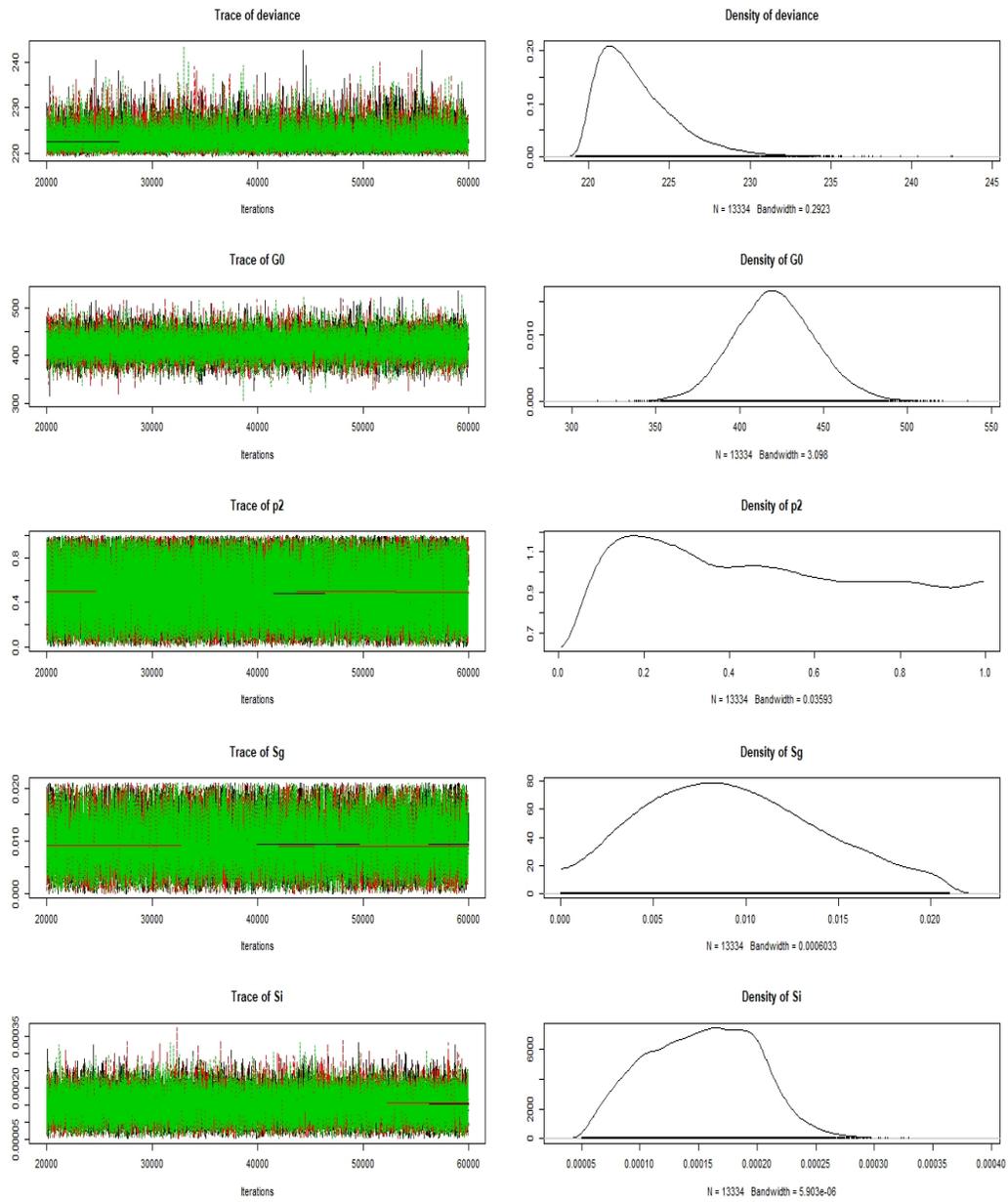


Figura 15: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 5 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 16

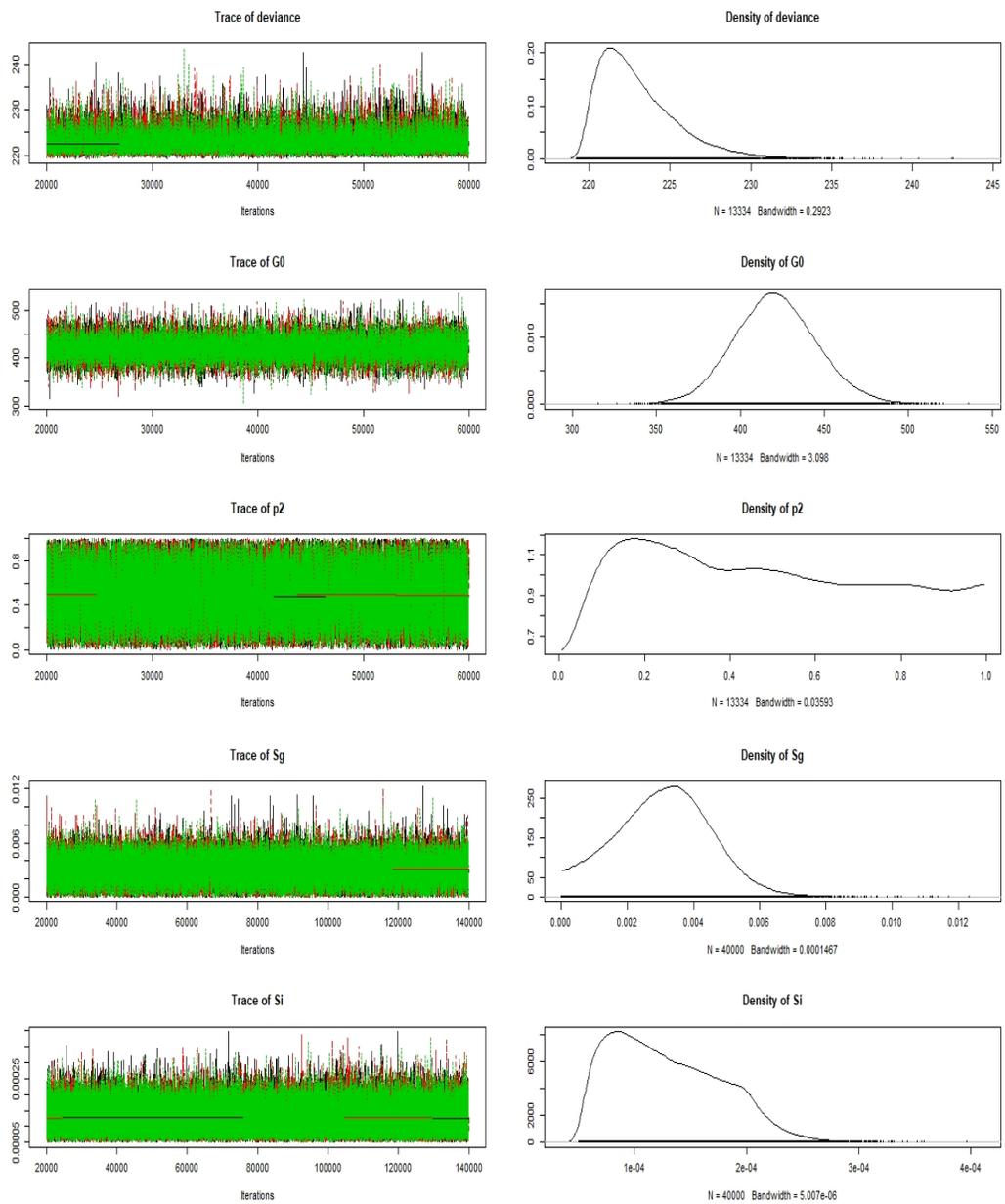


Figura 16: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 6 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 17

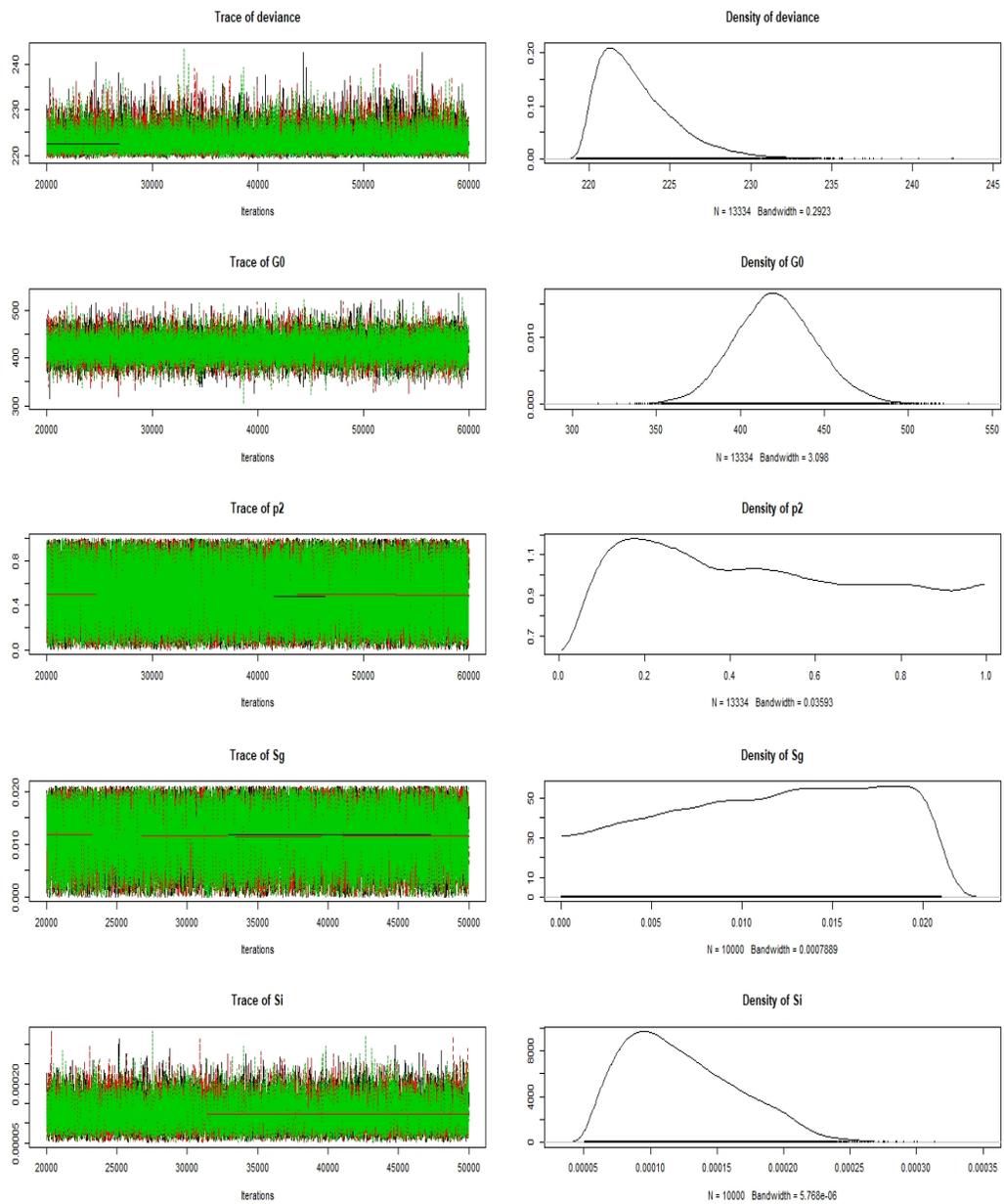


Figura 17: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 7 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 18

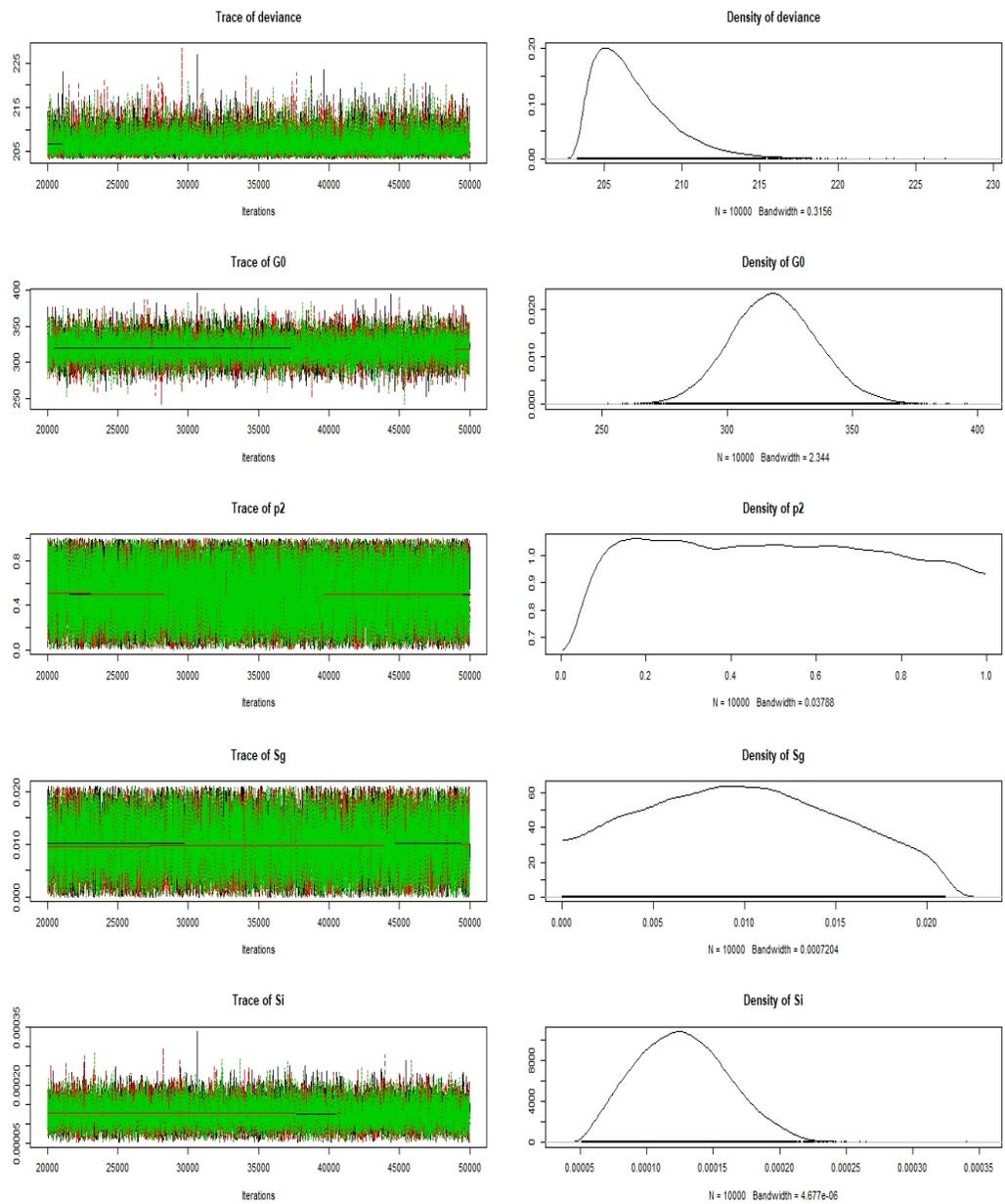


Figura 18: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 8 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 19

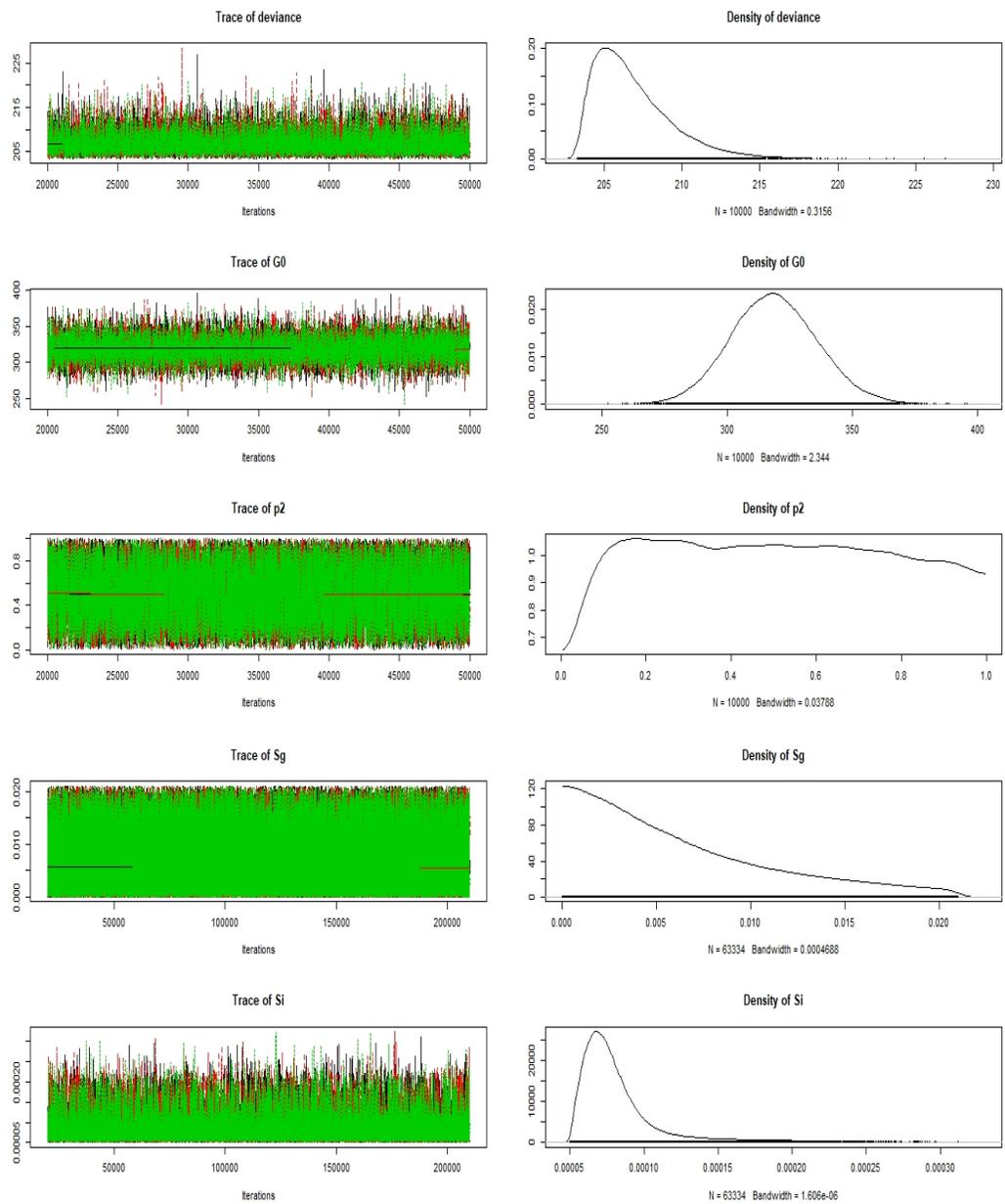


Figura 19: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 9 con una a priori refinada para S_I .

Anexo 20

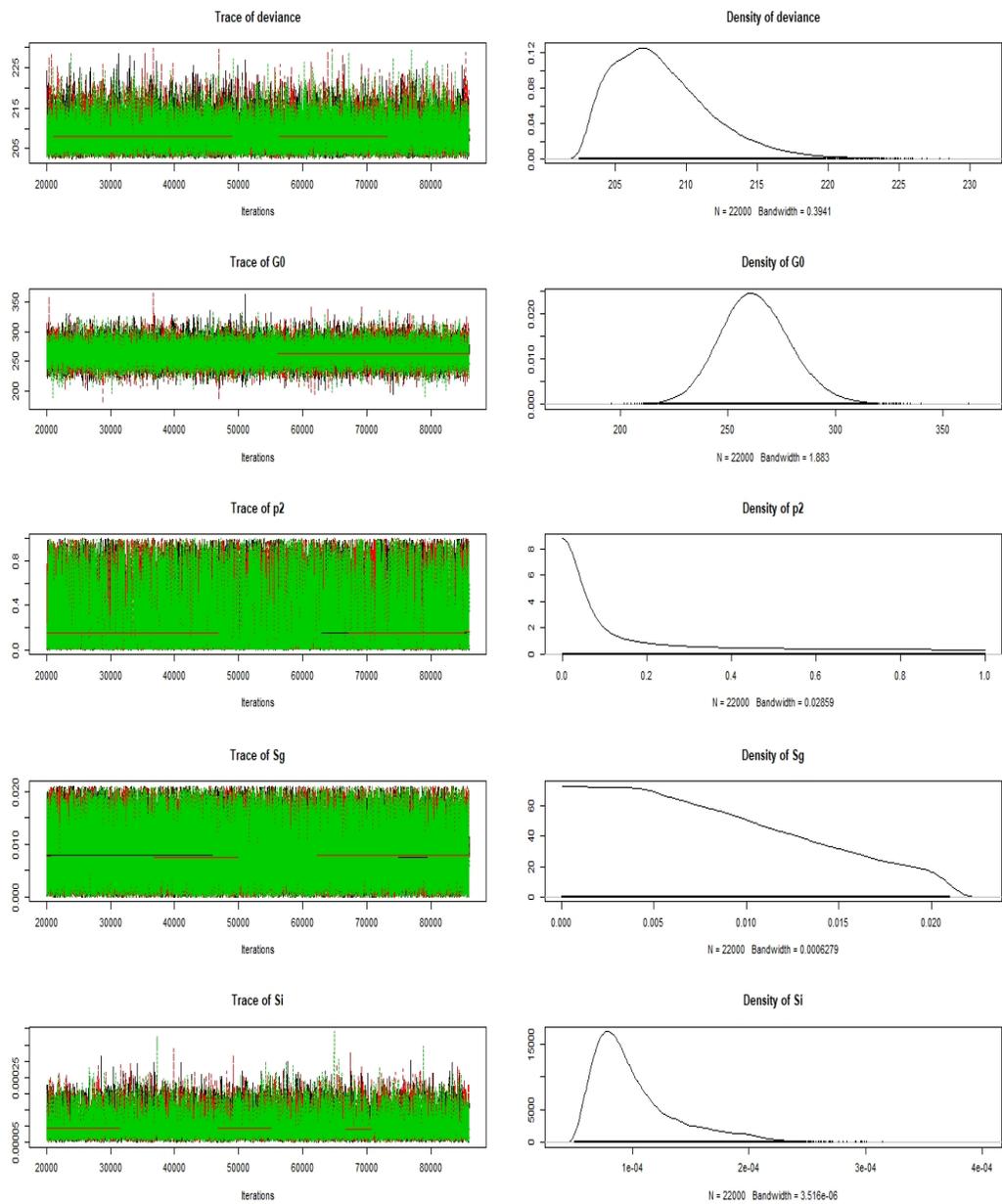


Figura 20: Trazas y densidades posteriores marginales del sujeto 10 con una a priori refinada para S_I .