



**García, María del Carmen**  
**Rapelli, Cecilia**  
**Koegel, Liliana**

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

## **MÉTODOS PARA COMPROBAR LA BONDAD DEL AJUSTE DE LOS MODELOS NO LINEALES MIXTOS. UNA APLICACIÓN**

### **1.- INTRODUCCIÓN**

Para caracterizar el proceso de crecimiento de poblaciones biológicas se deben utilizar funciones no lineales, con parámetros que posean interpretaciones biológicas. Un modelo para describir la evolución del crecimiento debe contemplar, por un lado, la dinámica del mismo y por otro la estructura de los datos que se utilizan. Los datos a analizar presentan dos características: las mediciones realizadas para el mismo sujeto están correlacionadas y si bien las mediciones entre los sujetos son independientes presentan, generalmente, mucha variabilidad. Estos elementos se conjugan para producir modelos complejos.

Los modelos no lineales mixtos proveen una herramienta útil para modelar curvas de crecimiento, pues permiten considerar los dos tipos de variabilidad existentes en los datos longitudinales y la relación no lineal entre la respuesta y el tiempo.

El término "construcción de un modelo" se refiere al proceso de caracterizar a los efectos fijos y aleatorios a incluir en el mismo, así como a la obtención de un modelo parco. Sin embargo, la construcción de un modelo no lineal mixto óptimo desde el punto vista estadístico no es una tarea sencilla, pues las técnicas a utilizar involucran cuestiones que no son comparables con las usadas en los modelos convencionales. Durante el proceso iterativo de selección del modelo se utilizan criterios para comprobar la bondad del ajuste que están basados en la función de verosimilitud. Una de las desventajas de estos criterios es que resulta necesaria la estimación de diferentes modelos y dada la complejidad de los mismos, sumado al volumen de información disponible, aumentan la dificultad de implementación. En los últimos años surgieron estadísticas similares al coeficiente de determinación de los modelos lineales como alternativas de los anteriores.

En este trabajo se considera el problema de evaluar la bondad del ajuste de la función de respuesta y de la estructura de covarianza en un modelo no lineal mixto.



Los datos utilizados consisten de la producción de leche de vacas Holando, en 15 momentos de la duración de la lactancia, registrados de acuerdo al año de parto, la estación del año y número de parto al que corresponde esa lactancia. Se ajusta la curva de Wood para representar la evolución de la producción en el tiempo.

## 2. MODELO

En los estudios longitudinales las unidades experimentales (individuos o casos) se observan repetidamente en diferentes ocasiones. Como cada unidad se evalúa varias veces a lo largo del período en estudio se espera que las mediciones sobre la misma unidad estén correlacionadas. Los modelos no lineales mixtos que contienen efectos fijos y aleatorios se utilizan para el análisis de datos con mediciones repetidas.

Los modelos no lineales mixtos para datos longitudinales se adecuan para el estudio de curvas de crecimiento. Estos modelos permiten la inclusión de covariables como efectos fijos, como en los modelos de regresión no lineal tradicionales, mientras que los efectos aleatorios del mismo reflejan las múltiples fuentes de heterogeneidad y/o correlación entre las unidades.

Sea  $Y_i$  el vector ( $n_i \times 1$ ) de medidas repetidas del  $i$ -ésimo individuo,  $i=1, \dots, N$ . El modelo no lineal mixto para las observaciones del sujeto  $i$  se puede expresar como

$$Y_i = f(X_i, \beta_i) + \epsilon_i, \quad (2.1)$$

donde  $f(X_i, \beta_i)$  es una función no lineal conocida que relaciona el vector de respuestas con el tiempo y otras posibles covariables intra unidad ( $X_i$ ) y  $\beta_i$  es un vector específico del individuo que contiene los parámetros de la función no lineal.

El vector  $\beta_i$  se puede modelar, en una segunda etapa, como la suma de dos componentes, donde  $\beta$  es la componente fija o componente poblacional común a todas las unidades y  $b_i$  la componente específica a cada unidad,

$$\beta_i = A_i \beta + B_i b_i \quad (2.2)$$

Los elementos del modelo no lineal mixto son, entonces,

$X_i$ : Matriz ( $n_i \times t$ ) de diseño del  $i$ -ésimo individuo

$\beta_i$ : Vector ( $r \times 1$ ) de parámetros del sujeto  $i$ -ésimo

$\beta$ : Vector ( $s \times 1$ ) de efectos fijos



$\mathbf{b}_i$ : Vector (vx1) de efectos aleatorios

$\mathbf{A}_i$ : Matriz (rxs) de diseño para los efectos fijos

$\mathbf{B}_i$ : Matriz (rxv) de diseño para los efectos aleatorios.

Se supone que  $\mathbf{b}_i$  y  $\varepsilon_i$  son independientes con distribución

$$\mathbf{b}_i \sim N_v(\mathbf{0}, \Psi) \quad \varepsilon_i \sim N_{ni}(\mathbf{0}, \sigma^2 \Lambda_i),$$

siendo,  $\Psi$  la matriz de covariancias de los efectos aleatorios y  $\sigma^2 \Lambda_i$ , con la misma estructura para todos los individuos, la matriz de covariancias intra-individuos, cuyos elementos se sintetizan en un vector  $\theta$  de parámetros de covariancia.

El modelo se puede estimar mediante el método de máxima verosimilitud. Existen varias alternativas para la estimación de la verosimilitud completa de los modelos no lineales mixtos (NLMM) que están basadas en la expansión de Taylor de primer orden de la función  $f$  del modelo. La principal distinción entre esos métodos, denominados de linealización, reside en el punto alrededor del cual se hace la expansión. Ésta se puede realizar alrededor del valor esperado del vector de efectos aleatorios (0) (Sheiner y Beal, 1980), o alrededor de alguna estimación del vector de efectos aleatorios, usualmente llamado el mejor predictor lineal insesgado (EBLUP) (Lindstrom y Bates, 1990).

La media marginal de  $\mathbf{Y}_i$  y la variancia vienen dadas por

$$E(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) \tag{2.3}$$

$$\text{Var}(\mathbf{Y}_i) = \boldsymbol{\Sigma}_i = \boldsymbol{\Sigma}_i(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{Z}_i \boldsymbol{\Psi} \mathbf{Z}_i' + \sigma^2 \Lambda_i. \tag{2.4}$$

Se supone que la media marginal de  $\mathbf{Y}_i$  se especifica correctamente y que se tienen estimadores consistentes de  $\boldsymbol{\beta}$  y  $\boldsymbol{\theta}$ . El primer supuesto es importante para evaluar la bondad del ajuste de la estructura de covariancias supuesta. Si la matriz de covariancias  $\boldsymbol{\Sigma}_i(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  está especificada correctamente la matriz de covariancias de  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  es,

$$\text{Var}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \hat{\boldsymbol{\Omega}} = \left( \sum_{i=1}^n \hat{\mathbf{F}}_i' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \hat{\mathbf{F}}_i \right)^{-1}, \tag{2.5}$$

con

$$\hat{\mathbf{F}}_i = (\partial \mathbf{f}_i / \partial \boldsymbol{\beta}') \Big|_{\boldsymbol{\beta}=\hat{\boldsymbol{\beta}}}$$

$$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} = (\hat{\mathbf{Z}}_i \hat{\boldsymbol{\Psi}} \hat{\mathbf{Z}}_i' + \hat{\sigma}^2 \hat{\Lambda}_i)^{-1}. \tag{2.6}$$



Para protegerse en los casos en que  $\Sigma_i(\beta, \theta)$  no esté correctamente especificada, algunos autores recomiendan usar un estimador robusto,

$$\text{Var}(\hat{\beta}) = \hat{\Omega}_R = \hat{\Omega} \left( \sum_{i=1}^n \hat{F}_i' \hat{\Sigma}_i^{-1} \hat{e}_i \hat{e}_i' \hat{\Sigma}_i^{-1} \hat{F}_i \right) \hat{\Omega} \quad (2.7)$$
$$\hat{e}_i = Y_i - f(X_i, \hat{\beta}_i)$$

Si bien en algunas situaciones resulta ventajoso usar  $\hat{\Omega}_R$ , una desventaja de su uso es que puede ser menos eficiente que  $\Omega$  cuando la estructura de covariancias  $\Sigma_i$  está bien especificada.

Por estas razones es importante disponer de un conjunto de herramientas para seleccionar no sólo una función de respuesta apropiada sino también para seleccionar una estructura de covariancias

## 2.1. Selección del modelo y bondad de ajuste

Debido a que una mala especificación del modelo puede tener un impacto considerable sobre las propiedades asintóticas de los estimadores y, por consiguiente, en las inferencias que se realizan sobre ellos, una etapa importante de la modelación es la determinación de los efectos aleatorios y fijos, como así también de las estructuras de covariancias entre e intra-unidad. Estos modelos son dificultosos de estimar pues muchas veces no se logra la convergencia del algoritmo, por lo que se ha intentado buscar nuevas formas de medir la bondad de ajuste que no requieran la estimación de varios modelos como lo hacen las medidas utilizadas hasta ahora. En este trabajo se presentan estas estadísticas alternativas y se las utiliza en forma comparativa con las tradicionales.

### 2.1.1 Medidas de bondad de ajuste para la estructura media

En la etapa de selección o construcción del modelo se usan métodos basados en la verosimilitud, criterios de Akaike y Schwartz o prueba del cociente de verosimilitud. Estos métodos no permiten la evaluación directa del modelo que se está utilizando ya que para su aplicación se requieren ajustes repetidos de modelos anidados o no.

Recientemente, varios autores (Vonesh et al, 1996) propusieron estadísticas de bondad de ajuste para la evaluación de la estructura media. La ventaja de estos métodos es que permiten la aplicación directa al modelo que se está utilizando, agilizando así la construcción del mismo.

Las dos medidas alternativas son:

1.-  $R^2$ , es una modificación del coeficiente de determinación de los modelos lineales. Para calcularlo se debe plantear primero un "modelo nulo" que permita interpretar a  $R^2$  co-



mo explicando la variación residual.

Los modelos nulo y de interés se escriben

$$\text{Modelo de interés } \mathbf{Y}_i = f_i(\boldsymbol{\beta}) + \mathbf{e}_i \quad E(\mathbf{e}_i) = \mathbf{0}, \quad \text{Var}(\mathbf{e}_i) = \boldsymbol{\Sigma}_i,$$

$$\text{Modelo nulo } \mathbf{Y}_i = f_{i0}(\boldsymbol{\beta}_0) + \mathbf{e}_{i0} \quad E(\mathbf{e}_{i0}) = \mathbf{0}, \quad \text{Var}(\mathbf{e}_{i0}) = \boldsymbol{\Sigma}_{i0}.$$

Además, siendo  $\hat{\mathbf{Y}}_i$  y  $d_i^2(\mathbf{V}_i)$  e  $\hat{\mathbf{Y}}_{i0}$  y  $d_{i0}^2(\mathbf{V}_i)$  los valores predichos y las distancias de Mahalanobis bajo los modelos a evaluar y de comparación (modelo nulo), respectivamente, la estadística se define como,

$$R^2(\mathbf{V}) = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N d_i^2(\mathbf{V}_i)}{\sum_{i=1}^N d_{i0}^2(\mathbf{V}_i)} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i R_i^2(\mathbf{V}_i)}{\sum_{i=1}^N w_i} \quad (3.1)$$

donde

$$R_i^2(\mathbf{V}_i) = 1 - d_i^2(\mathbf{V}_i) / d_{i0}^2(\mathbf{V}_i)$$

$$d_i^2(\mathbf{V}_i) = (\mathbf{Y}_i - \hat{\mathbf{Y}}_i)' \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \hat{\mathbf{Y}}_i) \quad \text{y} \quad d_{i0}^2(\mathbf{V}_i) = (\mathbf{Y}_i - \hat{\mathbf{Y}}_{i0})' \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \hat{\mathbf{Y}}_{i0})$$

$$\mathbf{V}_i = \boldsymbol{\Sigma}_i.$$

Para implementar esta definición de  $R^2$  se elige un modelo nulo apropiado de forma que refleje la estructura más simple posible, pero consistente con la aplicación. Para  $\mathbf{V}_i$  se puede elegir la matriz de covariancias del modelo nulo, para tener una medida de bondad de ajuste que pueda ser usada como comparación en los distintos modelos a evaluar.

## 2.- Coeficiente de concordancia ( $r_c$ ).

La expresión de este coeficiente, que puede ser usado como una medida alternativa a la anterior, es

$$r_c = \frac{\sum_{i=1}^N (\mathbf{Y}_i - \hat{\mathbf{Y}}_i)' (\mathbf{Y}_i - \hat{\mathbf{Y}}_i)}{\sum_{i=1}^N (\mathbf{Y}_i - \bar{y} \mathbf{J}_{n_i})' (\mathbf{Y}_i - \bar{y} \mathbf{J}_{n_i}) + \sum_{i=1}^N (\hat{\mathbf{Y}}_i - \bar{\hat{y}} \mathbf{J}_{n_i})' (\hat{\mathbf{Y}}_i - \bar{\hat{y}} \mathbf{J}_{n_i}) + N(\bar{y} - \bar{\hat{y}})^2} \quad (3.2)$$

siendo,  $\mathbf{J}_{n_i}$  un vector de unos,  $\bar{y} = \frac{1}{N} \sum Y_{ij}$  y  $\bar{\hat{y}} = \frac{1}{N} \sum \hat{Y}_{ij}$ .

El uso de este coeficiente es más ventajoso que la del anterior, pues es fácilmente interpretable como una medida de la concordancia entre los valores observados y predichos.



Así  $r_c$  no requiere la especificación de un modelo nulo y se interpreta como

- Ajuste perfecto valores cercanos a 1
- Falta de ajuste valores menores o iguales a 0.

Debido a que ambos coeficientes incrementan a medida que se sobreparametrizan los modelos sus valores se pueden ajustar por el número de parámetros de la siguiente manera,

$$\begin{aligned} R_a^2 &= 1 - k(1 - R^2) \\ r_{c,a} &= 1 - k(1 - r_c) \end{aligned} \quad ,$$

siendo,  $k=N/(N-s)$  y  $s$  el número de parámetros de efectos fijos.

La principal ventaja de estas medidas como bondad de ajuste es que no se requiere la especificación de la función de verosimilitud y resultan muy útiles para datos continuos.

### **2.1.2 Medidas de bondad de ajuste para la estructura de covariancias**

La utilidad de cualquier modelo estadístico no es sólo aproximar la función de respuesta sino su capacidad para explicar la parte aleatoria del mismo. Para evaluar la bondad del ajuste de una estructura de covariancias específica se debe asumir que la función de respuesta media se ha planteado correctamente y que la media marginal de  $Y_i$  está aproximada por (2.3).

El objetivo, dado ese supuesto, es determinar si la estructura de covariancias modelada ajusta adecuadamente la verdadera pero desconocida estructura de covariancias marginal. Se desea evaluar, idealmente, si la  $Var(Y_i)$  está bien aproximada por la asumida en el modelo. Para ello se puede utilizar la prueba del cociente de verosimilitud. Sin embargo, para realizarlo se necesitan ajustar dos modelos: uno con la covariancia utilizada y otro con la hipotetizada, una matriz de covariancias no estructurada. Este procedimiento muchas veces puede fracasar debido a problemas de convergencia al ajustar esta última matriz. Para resolver este problema se considera un enfoque más indirecto comparando las matrices de covariancias  $\hat{\Omega}_R$ , el estimador robusto de la  $Var(\hat{\beta})$ , y  $\hat{\Omega}$ , la matriz de covariancias asintótica de  $\hat{\beta}$  calculada a partir de la estructura supuesta.

Vonesh et al. (1996) proponen dos formas de realizarlo: 1. una medida descriptiva simple que mide la cercanía entre  $\hat{\Omega}_R$  y  $\hat{\Omega}$  y 2. mediante la prueba del cociente de pseudo verosimilitud para probar la "igualdad" de ambas matrices.



1. Se plantea una medida de distancia entre dos matrices y luego se estandariza. Una medida de la cercanía entre  $\hat{\Omega}_R$  y  $\hat{\Omega}$  se puede expresar como la norma de la diferencia entre ellas ( $\|\hat{\Omega}_R - \hat{\Omega}\|$ ) que deriva en el siguiente coeficiente de concordancia para la covariancia,

$$r_W = r(\hat{\omega}) = 1 - \frac{\|(\hat{\omega} - i)^2\|}{\|\hat{\omega}\|^2 + \|i\|^2} = 1 - \frac{\|(\hat{\omega} - i)^2\|}{\|\hat{\omega}\|^2 + s},$$

siendo,

$\hat{\omega} = \text{vech}\{\hat{\Omega}^{-1/2} \hat{\Omega}_R \hat{\Omega}^{-1/2}\}$ , el vector formado por la parte triangular superior de la matriz  $\hat{\Omega}^{-1/2} \hat{\Omega}_R \hat{\Omega}^{-1/2}$ ,

$\|x\|$  la norma de un vector  $x$ ,

$i$  el vector obtenido de la matriz identidad ( $I$ ) de dimensión  $s$ .

Se deduce que  $r(\hat{\omega}) = 1$  sii  $\hat{\omega} = i$  (es decir si  $\hat{\Omega}_R = \hat{\Omega}$ ), mientras que  $r(\hat{\omega}) = 0$  si los elementos de  $\hat{\omega}$  son ortogonales a los elementos de  $i$ . Si bien  $r(\hat{\omega})$  es útil para detectar grandes diferencias entre la estructura de covariancias supuesta,  $\Sigma_1$ , y la real,  $\text{Var}(Y_i)$ , se encontró que es menos sensible a diferencias moderadas.

## 2. Prueba del cociente de pseudo verosimilitud

Permite evaluar la bondad del ajuste de la matriz de covariancias supuesta. Para ello se plantea la siguiente hipótesis,

$$H_0) \Omega_1 = \Omega_0$$

$$W = n \left\{ \log|\hat{\Omega}| - \log|\hat{\Omega}_R| + \text{tr}(\hat{\Omega}_R \hat{\Omega}^{-1}) - s \right\} \stackrel{H_0}{\sim} \chi_{s(s+1)/2}^2,$$

siendo,  $\Omega_1$  estimada por  $\hat{\Omega}_R$  y  $\Omega_0$  por  $\hat{\Omega}$ .

Este test se comporta de manera similar al de la prueba del cociente de verosimilitud para modelos anidados. Los autores encontraron que tiene buen desempeño bajo normalidad, aunque es sensible al alejamiento de la misma y que no posee demasiada potencia para detectar matrices de covariancias sobre especificadas.



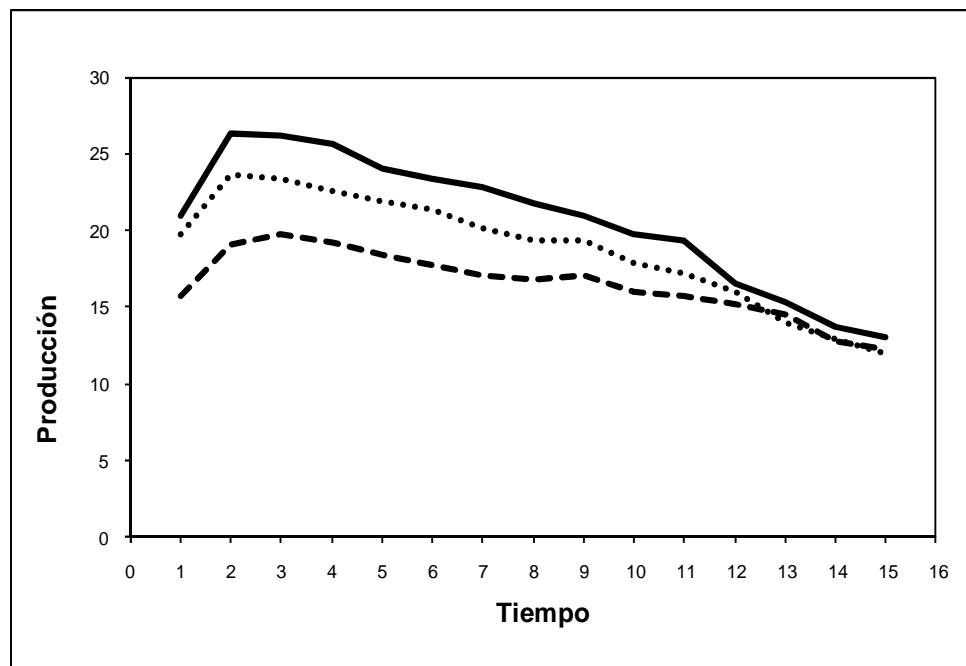
### 3. APLICACIÓN

Los datos utilizados provienen de la medición de la producción de leche en 15 momentos a 150 vacas *Holando*, registrados de acuerdo a la estación del año (E) en que se produce el parto y número de parto (P) al que corresponde esa lactancia. Se consideran los partos de otoño y primavera y los partos se agrupan en primero, segundo y tres y más.

La duración de la lactancia es variable y está condicionada por diversos factores, pero a fines productivos la misma no debería ser inferior a los 10 meses. La curva de lactancia de una vaca se identifica a través de tres parámetros: la tasa de ascenso al máximo de producción, denominado pico, el valor que adopta la curva en el pico y la tasa de descenso desde ese momento al final de la lactancia, parámetro que define la persistencia, que es un indicador de la duración de la lactancia. Cuanto mayor sea este valor mayor duración tendrá la lactancia.

Los datos se presentan en el siguiente gráfico:

**Gráfico 3.1.** Curva de lactancia según el número de parto.



----- Parto 1    ..... Parto 2    \_\_\_\_\_ Parto 3 y más

Los datos describen un patrón no lineal. Se ajusta una curva de Wood para representar la evolución de la producción en el tiempo. Se asume que los parámetros de la misma dependen linealmente de la estación y el parto y de un efecto aleatorio vaca.

Para  $Y_{ij}$ , la producción de leche de la  $i$ -ésima vaca registrada en la  $j$ -ésima ocasión de





medida,  $i = 1, 2, \dots, 150$  y  $j = 1, 2, \dots, 15$ , el modelo tiene la expresión:

$$Y_{ij} = \beta_{0i} t_j^{\beta_{1i}} \exp(-\beta_{2i} t_j) + \varepsilon_{ij} \quad (3.1)$$

donde,

$$\begin{aligned} \beta_{0i} &= \beta_{00} + \beta_{01}E_1 + \beta_{02}P_1 + \beta_{03}P_2 + \beta_{04}E_1P_1 + \beta_{05}E_1P_2 + b_{0i} \\ \beta_{1i} &= \beta_{10} + \beta_{11}E_1 + \beta_{12}P_1 + \beta_{13}P_2 + \beta_{14}E_1P_1 + \beta_{15}E_1P_2 + b_{1i}, \\ \beta_{2i} &= \beta_{20} + \beta_{21}E_1 + \beta_{22}P_1 + \beta_{23}P_2 + \beta_{24}E_1P_1 + \beta_{25}E_1P_2 + b_{2i} \end{aligned}$$

siendo,

$E_1$  una variable indicadora de estación, que vale 1 para otoño y 0 para primavera,

$P_1$  una variable indicadora de número de parto, que vale 1 para las lactancias correspondientes al primer parto y 0 para las otros y

$P_2$  una variable indicadora de número de parto, que vale 1 para las lactancias correspondientes al segundo parto y 0 para las otros.

$$\mathbf{b}_i = \begin{pmatrix} b_{0i} \\ b_{1i} \\ b_{2i} \end{pmatrix} \stackrel{iid}{\sim} N(\mathbf{0}, \Psi) \quad \mathbf{e}_i = \begin{pmatrix} e_{i1} \\ e_{i2} \\ \cdot \\ \cdot \\ e_{in_i} \end{pmatrix} \sim N(\mathbf{0}, \Sigma_i).$$

Los parámetros del modelo  $\beta = (\beta_{0i} \ \beta_{1i} \ \beta_{2i})'$  representan:

$\beta_{0i}$  el valor inicial de producción,

$\beta_{1i}$  la tasa de ascenso de la producción desde el inicio de la lactancia al pico de producción,

$\beta_{2i}$  la tasa de descenso desde el pico de producción al final de la lactancia.

El procedimiento comienza usando el modelo (3.1), que será llamado modelo 1, que supone que los errores son independientes y con variancia homogénea:  $\Sigma_i = \sigma^2 \mathbf{I}_i$ . Para los efectos aleatorios se impone una matriz de covariancias sin estructura o arbitraria.

Se determinan los parámetros que tienen asociados una componente aleatoria. Se plantean diferentes modelos, denominando el modelo 1 como completo y los otros (modelos 2, 3 y 4) reducidos.

Se usa el test de razón de verosimilitud (TRV) o algún criterio de información para de-



terminar cuales parámetros tienen asociados una componente aleatoria. Además se calculan las dos estadísticas de bondad de ajuste para la covariancia.

**Tabla 3.1.** Comparación de modelos con diferentes términos de efectos aleatorios

Modelo	Efectos aleatorios			AIC	-2LogLik	TRV	p-value	$r_w$	W	p-value
	$b_{0i}$	$b_{1i}$	$b_{2i}$							
1	*	*	*	11855	11804.6			0.9502	178.9	0.3246
2	*	*		11982	11938.1	133.5	< 0.0001	0.7178	944.0	< 0.0001
3	*		*	11963	11919.5	114.9	< 0.0001	0.7137	816.1	< 0.0001
4		*	*	12317	12273.0	468.4	< 0.0001	0.4507	2464.8	< 0.0001

El test de razón de verosimilitud permite evaluar si la reducción en los parámetros causa cambios significativos en el ajuste del modelo. La comparación de los modelos reducidos con el modelo 1 indica que la eliminación de alguno de los efectos aleatorios produce cambios significativos en el ajuste del modelo ( $p < 0.0001$ , en tonos los casos). Mediante el criterio de información AIC se llega a las mismas conclusiones.

Basado en el coeficiente de concordancia para la covariancia y en la prueba de pseudo verosimilitud se rechazan los modelos 2, 3 y 4. El modelo 1 parece proveer un ajuste adecuado.

El próximo paso consiste en encontrar la estructura de la covariancia para los errores intra unidad.

**Tabla 3.2.** Comparación de modelos con diferentes estructuras de covariancias para los errores intra-unidad

MODELO	$\hat{\Sigma}_i$	AIC	BIC	$r_w$	W	p-value
1	Independencia	11854.6	11997.6	0.9502	178.9	0.3246
5	Simetría compuesta	11881.0	12046.8	0.5744	1399.1	< 0.0001
6	Función de potencia	11825.3	11968.2	0.9531	172.4	0.4563

Los resultados de la tabla muestran que los modelos 1 y 6 poseen valores de  $r_w$  similares y la prueba de pseudo verosimilitud, W, no muestra diferencias significativas. Por lo que la elección recae sobre el modelo 6 con efectos aleatorios en los tres parámetros y matriz de covariancias intra unidad función de una potencia de los valores ajustados, reflejando la heterogeneidad de variancias habitual en los estudios longitudinales. Utilizando AIC se obtiene el mismo resultado.

En los modelos anteriores los factores estación y número de parto fueron incluidos en



todos los parámetros como efectos fijos. Debido a que uno de los objetivos es determinar los factores que afectan la lactancia en el tiempo se prueban la significación de los efectos.

La tabla siguiente presenta el modelo completo (modelo 6) y varios modelos reducidos que surgen de llevar las hipótesis planteadas al modelo.

**Tabla 3.3.** Comparación de modelos con efectos fijos

Modelo	Hipótesis	AIC	LogLik	TRV	p-value	R2a	rca
6		11825.3	11775.3			0.86424	0.92510
7	$\beta_{04} = \beta_{05} = 0$	11823.5	11777.5	2.25	0.3247	0.86451	0.92524
7.1	$\beta_{01} = 0$	11838.4	11794.4	19.13	0.0003	0.86476	0.92537
7.2	$\beta_{02} = \beta_{03} = 0$	11854.9	11812.9	37.67	<0.0001	0.86503	0.92551
8	$\beta_{14} = \beta_{15} = 0$	11824.4	11778.4	3.16	0.2060	0.86460	0.92530
8.1	$\beta_{11} = 0$	11832.4	11788.4	13.14	0.0043	0.86483	0.92541
8.2	$\beta_{12} = \beta_{13} = 0$	11824.2	11782.2	6.96	0.1380	0.86495	0.92549
9	$\beta_{24} = \beta_{25} = 0$	11826.1	11780.1	4.86	0.0880	0.86463	0.92531
9.1	$\beta_{21} = 0$	11860.5	11816.5	41.18	<0.0001	0.86507	0.92551
9.2	$\beta_{22} = \beta_{23} = 0$	11835.3	11793.3	18	0.0012	0.86514	0.92558
10	$\beta_{04} = \beta_{05} = \beta_{12} = \beta_{13} = \beta_{14} = \beta_{15} = \beta_{24} = \beta_{25} = 0$	11821.7	11787.7	12.42	0.1334	0.86550	0.92578

La estación y número de parto influyen el valor inicial de la producción y la tasa de descenso. En cambio la tasa de ascenso se encuentra afectada solo por la estación.

Modelo ajustado:

$$Y_{ij} = \hat{\beta}_{0i} t_j^{\hat{\beta}_{1i}} \exp(-\hat{\beta}_{2i} t_j) + \varepsilon_{ij}$$

$$\hat{\beta}_{0i} = 26.18 - 3.76 \text{ Est} - 7.21 P_1 - 2.41 P_2 + \hat{b}_{0i}$$

$$\hat{\beta}_{1i} = 0.38 - 1.14 \text{ Est} + \hat{b}_{1i}$$

$$\hat{\beta}_{2i} = 0.12 - 0.05 \text{ Est} - 0.02 P_1 - 0.002 P_2 + \hat{b}_{2i}$$

$$\hat{\Psi} = \begin{pmatrix} 25.11 & -0.21 & -0.03 \\ -0.21 & 0.05 & 0.01 \\ -0.03 & 0.01 & 0.002 \end{pmatrix}$$

$$\hat{\Sigma}_i = \text{Vâr}(\varepsilon_{ij}) = \hat{\sigma}^2 (\hat{Y}_{ij})^{2\delta} \mathbf{I}$$

$$\hat{\sigma}^2 = 1.72$$

$$\delta = 0.25$$



#### 4. CONSIDERACIONES FINALES

En este trabajo se considera el problema de evaluar la bondad del ajuste de la función de respuesta y de la estructura de covariancia en un modelo no lineal mixto para representar la evolución de la lactancia en el tiempo. En la etapa de selección del modelo se utilizan en forma comparativa los métodos clásicos basados en la verosimilitud, que tienen la desventaja de tener que estimar varios modelos para poder tomar una decisión, y estadísticas propuestas recientemente. Estas últimas permiten evaluar en forma directa las estructuras media y de covariancia asumidas por los modelos, proveyendo una medida de concordancia. La verificación del ajuste usando estos criterios acuerda en general con la obtenida con el método tradicional. La magnitud de las estadísticas para evaluar la estructura de covariancias permite rechazar algunos modelos, aunque los resultados hallados para la estructura media no permiten concluir a favor del uso de esta última sobre las tradicionales.

Se obtiene un modelo parco para la producción de leche cuyos parámetros valor inicial de la producción y la tasa de descenso se ven influenciados por la estación y número de parto, mientras que la tasa de ascenso se encuentra afectada solo por la estación.

En general se puede recomendar el uso de estas estadísticas en la etapa de construcción de un modelo ya que como no requiere el ajuste de varios modelos anidados se agiliza el procedimiento.

#### 5. BIBLIOGRAFIA

- Beal, S. L. Y Sheiner, L. B. (1982), *Estimating Population Pharmacokinetics*. CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering 8: 195-222.
- Davidian, M.; Giltinan, D. M. (1995) *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall.
- Lindstrom, M. J.; Bates, D. M. (1990) *Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data*. Biometrics 46: 673-687.
- Littell, R.C.; Milliken, G.A.; Stroup, W.W.; Wolfinger, R.D.(1996) *SAS® System for Mixed Models*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Vonesh, E. F.; Chinchilli, V. M. (1997) *Linear and Nonlinear Models for the Repeated Measurements*. Marcel Dekker.