



# ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS EN SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS EN MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE DOS COMPARTIMENTOS

JOSÉ ARTURO MONTOYA LAOS\*, GUDELIA FIGUEROA PRECIADO, GUILLERMO DÁVILA RASCÓN

## RESUMEN

En este trabajo se presenta una metodología estadística para estimar parámetros de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que modelan la cinética de fármacos en el organismo humano, utilizando modelos de dos compartimentos, los cuales se usan ampliamente en farmacocinética. La necesidad de usar un enfoque estadístico para estimar estos parámetros se debe principalmente a que la cinética de un fármaco varía de un individuo a otro, afectando los valores de los parámetros en el modelo. Se ilustra la metodología y el enfoque estadístico con datos de un estudio realizado en doce individuos, sobre la cinética de la teofilina en sus organismos. El modelo estadístico utilizado supone que para un tiempo dado, las observaciones se modelan con una densidad de probabilidad normal centrada en la solución numérica del sistema y su dispersión cambia en el tiempo, de acuerdo con el valor esperado del proceso. Para estimar los valores de los parámetros se utiliza un enfoque Bayesiano y el sistema de ecuaciones diferenciales se resuelve con un método numérico adecuado.

**Palabras clave:** Estimación de parámetros, modelos de dos compartimentos, cinética de la teofilina, estimación Bayesiana, métodos MCMC.

## ABSTRACT

*This paper addresses a statistical methodology for estimating the parameters of systems of ordinary differential equations modeling the kinetic of drugs in the human body by means of two-compartment models, widely used in pharmacokinetics. The necessity for using such an approach is due to the fact that the kinetic of a drug varies from one person to another, changing the values of the model's parameters. The whole methodology and the statistical approach are illustrated by using a dataset from a study of the kinetic of theophylline on twelve individuals. The statistical model assumes that, for a given time, the observations are modeled with a normal probability density centered on the numerical solution of the system and its dispersion changes with time, according to the expected value of the process. In order to estimate the values of the parameters, a Bayesian approach is used and the system of differential equations is solved with an ad hoc numerical method.*

**Key words:** Parameter estimation, two-compartment models, kinetic of theophylline, Bayesian estimation, MCMC methods.

Dr. José Arturo Montoya Laos  
Correo: montoya@mat.uson.mx  
Dra. Gudelia Figueroa Preciado  
Correo: gfiguero@gauss.mat.uson.mx

Dr. Guillermo Dávila Rascón  
Correo: davila@gauss.mat.uson.mx  
Departamento de Matemáticas, Universidad de Sonora



## INTRODUCCIÓN

Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) son una herramienta matemática muy utilizada para modelar procesos físicos, químicos y biológicos, entre otros. En medicina, por ejemplo, es cada vez más frecuente el uso de modelos matemáticos, ya que éstos proporcionan un enfoque riguroso para entender la evolución de enfermedades [3]. Las ecuaciones diferenciales proporcionan un marco adecuado para la modelación de problemas que involucran dinámicas evolutivas, como es el caso de la farmacocinética, que estudia la cinética de los fármacos en un organismo. La forma en que el cuerpo humano procesa un fármaco es bastante compleja: desde que éste ingresa al organismo, hasta su eliminación, se conjugan varios procesos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), que alteran su concentración en los tejidos y fluidos del organismo. En consecuencia, para modelar el comportamiento del fármaco en el cuerpo, es necesario diferenciar las etapas y los tejidos que afectan los procesos mencionados y hacer ciertas simplificaciones sobre éstos.

Un tipo de modelos muy usados en la farmacocinética son los llamados modelos por compartimentos, que se caracterizan por el número de compartimentos utilizados para describir el comportamiento de un fármaco en el organismo, ya que permiten aplicar principios matemáticos a cada uno de los procesos involucrados. Por ejemplo, si se aplica un modelo de dos compartimentos para representar el cuerpo humano, se podrían agrupar el hígado, el torrente

sanguíneo y el corazón en un compartimento, pues algunos fármacos tienen un patrón de distribución similar en estos órganos; en el otro compartimento se podrían incluir el tejido adiposo, el tejido muscular y el fluido cerebroespinal. Así, se propone un modelo matemático para la concentración del fármaco en el primer compartimento y otro modelo para el segundo.

Por otro lado, la manera de procesar un fármaco varía de un organismo a otro y para modelar esta variabilidad se conjuntan las EDO con modelos estadísticos. Usualmente, esta modelación involucra parámetros que deben estimarse, por lo que debe suponerse una distribución estadística para las observaciones. Después, pueden realizarse simulaciones para determinar el efecto que tendrían, sobre un organismo, diferentes ensayos clínicos o distintos patrones de dosis. En este artículo se propone un modelo de dos compartimentos para estudiar la cinética de la teofilina (1,3-dimetilxantina) en el cuerpo humano. Se utilizan los datos reportados por Boeckmann, Sheiner y Beal [1], que resultan de un experimento del Dr. Robert Upton, para estudiar la cinética de este medicamento en los organismos de doce individuos. En ese estudio, a cada participante se le suministró una dosis oral de teofilina y se midió su concentración (mg/L) en el torrente sanguíneo, en 11 diferentes puntos temporales, durante un período de 25 horas. En la Figura 1, se muestran los perfiles de nueve de estos individuos, ya que solamente se consideraron aquellos participantes cuya concentración de teofilina en su sangre era cero, en el tiempo inicial. La teofilina, por ser un broncodilatador, es un medicamento muy utilizado para tratar diversos problemas respiratorios y se encuentra de manera natural, en el té verde, el té negro y la yerba mate.

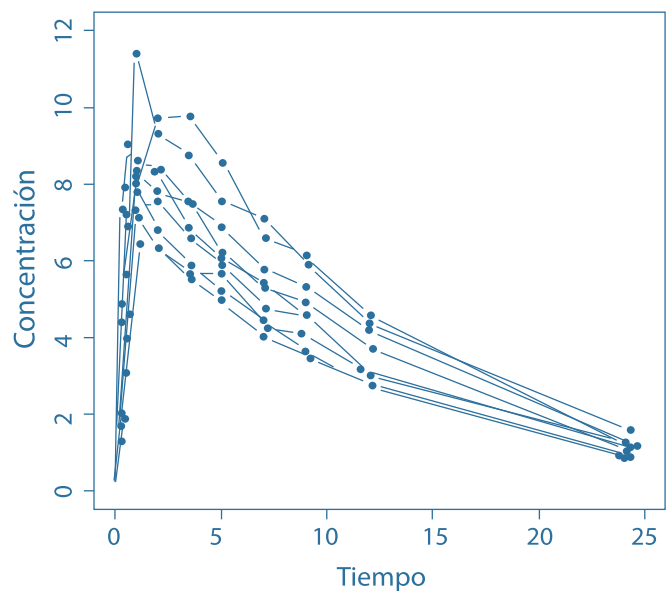


Figura 1. Perfiles de concentración de teofilina en nueve individuos (Datos reportados por Boeckmann, Sheiner y Beal, sobre un estudio del Dr. Robert Upton).



Para modelar el proceso generado por los datos mostrados en la Figura 1 y modelar la cinética de la teofilina en el organismo humano con los datos de los nueve individuos del estudio, se propone un modelo de dos compartimentos representado por el siguiente sistema de EDO:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -\alpha x_1(t), \quad \frac{dx_2(t)}{dt} = \frac{\alpha}{V} x_1(t) - \beta x_2(t), \quad x_1(0) = D, \quad x_2(0) = 0, \quad (1)$$

donde  $V$  denota el volumen total de la sangre;  $D$ , la dosis oral de teofilina suministrada a cada individuo en el tiempo inicial  $t = 0$ ;  $x_1(t)$  denota la cantidad de teofilina en el estómago (primer compartimento) y  $x_2(t)$  la concentración de teofilina en la sangre (segundo compartimento), al tiempo  $t$ . Aquí, los parámetros del sistema son  $\alpha$  y  $\beta$ , y son cantidades desconocidas que están relacionadas con la cinética del medicamento. Estos son los parámetros que deben estimarse.

Nótese que la cantidad de teofilina en el primer compartimento se modela por la primera ecuación en (1) y tiene un decaimiento exponencial; similarmente, la concentración  $x_1(t)/V$  de teofilina en la sangre se modela por la segunda ecuación en (1) y su evolución depende de la concentración de teofilina proveniente del primer compartimento, en cada tiempo  $t$ . Es importante reiterar que el modelo (1) es para todos los individuos, de ahí la relevancia del enfoque que se aborda en este trabajo y la necesidad de adoptar una metodología estadística que permita tomar en cuenta la variabilidad de los datos y la incertidumbre en la estimación.

El sistema de EDO (1) es un sistema lineal y se puede integrar fácilmente. Su solución analítica está dada por

$$x_1(t|\alpha) = D e^{-\alpha t}, \quad (2)$$

$$x_2(t|\alpha, \beta) = \frac{D}{V} \left( \frac{\alpha}{\alpha - \beta} \right) (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}). \quad (3)$$

Aquí, las funciones de estado  $x_1(t|\alpha)$  y  $x_2(t|\alpha, \beta)$  hacen explícita su dependencia de los valores de los parámetros  $(\alpha, \beta)$ . Además, nótese que la función de estado  $x_2(t|\alpha, \beta)$  en (3), sólo es observable en el segundo compartimento.

En este trabajo se presenta un enfoque estadístico

para estimar los parámetros de un sistema de EDO, considerando la observación parcial del sistema que modelan y ciertas condiciones iniciales dadas de antemano. Las observaciones se modelan por medio de una densidad de probabilidad normal centrada en la solución del sistema y su dispersión depende de dicha solución; es decir, cambia en el tiempo de acuerdo con el valor esperado del proceso. Se usará un enfoque Bayesiano para estimar los parámetros y las funciones de estado observables, así como sus correspondientes densidades de probabilidad. Para implementar numéricamente la estimación Bayesiana se usan métodos MCMC (*Markov Chain-Monte Carlo*). El enfoque estadístico propuesto se ilustra con los datos reales del estudio de teofilina ya mencionado. Además, se usa el método Runge-Kutta de orden 4 (RK-4) para obtener la solución numérica del sistema (1) y valorar el efecto de esta aproximación en la estimación de los parámetros.

## FORMULACIÓN DEL MODELO ESTADÍSTICO: CASO GENERAL

Considérese el sistema de EDO,

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x, t, \theta),$$

donde  $x = x(t) \in \mathbb{R}^d$ , para cada  $t \in [0, T]$ ,  $d \in \mathbb{Z}^+$ ;  $f = f(x, t, \theta)$  es una función conocida, y  $\theta \in \mathbb{R}^q$ , con  $q \in \mathbb{Z}^+$ , es un vector de parámetros desconocidos que se desean estimar por medio de alguna técnica estadística. Aquí se considera un modelo estadístico de la forma:

$$y_{ijk} = x_j(t_{ijk}|\theta) + \epsilon_{ijk}, \quad (4)$$

donde  $y_{ijk}$  es la  $k$ -ésima observación de la  $i$ -ésima unidad experimental, en la  $j$ -ésima función de estado  $x_j(t|\theta)$ , y registrada en el tiempo  $t_{ijk}$ ; el término  $\epsilon_{ijk}$  es un error aleatorio correspondiente a la observación  $y_{ijk}$ . Se supone que sólo un subconjunto  $\{x_j(t|\theta)\}_{j \in \mathcal{C}}$ , con  $\mathcal{C} \subset \{1, \dots, d\}$ , de funciones de estado es observable en los tiempos  $t_{ijk}$ . Así,  $i = 1, \dots, N$ ,  $j \in \mathcal{C}$  y  $k = 1, \dots, n_{ij}$ , donde  $N$  es el número de unidades experimentales y  $n_{ij}$  es el número de observaciones de la  $i$ -ésima unidad experimental en la  $j$ -ésima función de estado, en el periodo de observación  $[0, T]$ . También se supone que los errores son normales

e independientes con media cero y desviación estándar  $\sigma_{ijk} = \tau_j^{-1/2} x_j(t_{ijk}|\theta)$ , donde  $\tau_j > 0$  para todo  $j \in \mathcal{C}$ . Aquí  $\tau = (\tau_1, \dots, \tau_j) \in \mathbb{R}^{|\mathcal{C}|}$ , es un vector de parámetros asociado a la calibración de la variabilidad del proceso que se modela.

Nótese que el modelo estadístico propuesto en (4) supone que las observaciones del proceso de interés son el resultado de un comportamiento esperado, dado por la solución del sistema de EDO que lo modela, y una componente de error aleatorio inherente al proceso observacional. El modelo estadístico supone que la variabilidad del proceso cambia en el tiempo, de acuerdo con su valor esperado; esta situación se observa en muchos procesos reales, como es el caso en estudio, donde los perfiles de concentración de teofilina, presentados en la Figura 1, muestran que la variabilidad no es la misma a lo largo del tiempo. De hecho, ésta decrece conforme la concentración del medicamento decrece.

## ESTIMACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS PARAMETROS DEL SISTEMA

Los parámetros involucrados en el modelo estadístico (4), son  $\theta$  y  $\tau$ , donde  $\theta$  es el vector de parámetros correspondiente al sistema de EDO y  $\tau$  es un vector de parámetros asociado a la calibración de la variabilidad del proceso que se modela. En esta sección se presenta una metodología estadística para estimar estos parámetros, con base en los datos observados  $(y_{ijk}, t_{ijk})$ , del proceso. El enfoque de estimación usado es el enfoque Bayesiano ([2], [6]).

La herramienta fundamental para la estimación Bayesiana es la densidad de probabilidad de los parámetros, dadas las observaciones, llamada la densidad posterior. Se define por

$$P(\theta, \tau|y) = K(y)P(y|\theta, \tau)P(\theta, \tau), \quad (5)$$

donde  $P(y|\theta, \tau)$  es la función de densidad de probabilidad conjunta de dados los parámetros;  $P(\theta, \tau)$  es la densidad de probabilidad conjunta a priori de los parámetros, y  $K(y)$  es la densidad de probabilidad marginal de  $y$ . Nótese que  $K(y)$  es constante, como función de los parámetros; por ello, la densidad posterior generalmente se presenta como  $P(\theta, \tau|y) \propto P(y|\theta, \tau)P(\theta, \tau)$ .

Bajo el modelo estadístico propuesto en (4), la densidad condicional  $P(y|\theta, \tau)$  está dada por el producto de densidades normales con medias  $x_j(t_{ijk}|\theta)$  y desviación estándar  $\sigma_{ijk} = \tau_j^{-1/2} x_j(t_{ijk}|\theta)$ ,

$$P(y|\theta, \tau) = \prod_{i=1}^N \prod_{j \in \mathcal{C}} \prod_{k=1}^{n_{ij}} \frac{\sqrt{\tau_j}}{\sqrt{2\pi} x_j(t_{ijk}|\theta)} e^{-\frac{\tau_j}{2} \left[ \frac{y_{ijk} - x_j(t_{ijk}|\theta)}{x_j(t_{ijk}|\theta)} \right]^2}. \quad (6)$$

En un marco de estimación Bayesiana, la densidad conjunta a priori  $P(\theta, \tau)$  expresa la creencia (y la incertidumbre en ellas) respecto a valores razonables de los parámetros, antes de añadir la información contenida en la muestra

observada. Así pues, debe proponerse una densidad a priori  $P(\theta, \tau)$  según el contexto del problema. Por otro lado, la densidad de probabilidad posterior  $P(\theta, \tau|y)$  en (5), proporciona todos los valores creíbles de los parámetros, a la luz de la muestra observada y bajo la densidad a priori de ellos.

En este trabajo se considera la moda de la densidad marginal posterior, como una estimación puntual de los parámetros. Esta densidad se obtiene manteniendo fijo el parámetro de interés e integrando  $P(\theta, \tau|y)$  con respecto a los otros parámetros. Es importante mencionar que es poco frecuente obtener expresiones analíticas para la densidad posterior  $P(\theta, \tau|y)$  y para las densidades marginales; en consecuencia, generalmente no es posible tener expresiones matemáticas explícitas para los estimadores de los parámetros. En estos casos se propone usar métodos MCMC para obtener una muestra  $(\theta^1, \tau^1), \dots, (\theta^M, \tau^M)$  de la distribución objetivo, la densidad de probabilidad posterior  $P(\theta, \tau|y)$ , y aproximar la moda de la densidad marginal posterior con la moda muestral, que se calcula a partir de  $(\theta^1, \tau^1), \dots, (\theta^M, \tau^M)$ . La estimación puntual de las funciones de estado  $x_j(t|\theta)$  y de la densidad de probabilidad correspondiente a cada función, que por hipótesis es una densidad normal con media  $x_j(t|\theta)$  y desviación estándar  $\sigma_j = \tau_j^{-1/2} x_j(t|\theta)$ , se obtienen al reemplazar  $\theta$  y  $\tau_j$  por su correspondiente estimador puntual.

Hasta ahora, se ha supuesto que se tiene una manera de calcular  $x_j(t_{ijk}|\theta)$  de forma exacta. Esto es cierto cuando se conoce la solución analítica  $x(t)$  del sistema de EDO. Sin embargo, en muchas ocasiones sólo se cuenta con una aproximación numérica de  $x(t)$ , denotada aquí por  $\tilde{x}(t)$ . En estos casos, se reemplaza  $x_j(t_{ijk}|\theta)$  por  $\tilde{x}_j(t_{ijk}|\theta)$  en la ecuación (6) y se procede con la estimación de los parámetros de acuerdo con la metodología estadística propuesta. Para calcular  $\tilde{x}_j(t_{ijk}|\theta)$  se propone usar algún método *ad hoc* según el tipo de sistema a resolver.

## ILUSTRACIÓN DE LA METODOLOGÍA

Considérense los datos de concentración de teofilina descritos en la Introducción y disponibles en la librería





datasets del portal de software libre R (<http://svn.r-project.org/R/trunk/src/library/datasets/data/Theoph.R>). Supóngase que el proceso que genera los perfiles de concentración de teofilina en la sangre se modela adecuadamente por un modelo de dos compartimentos, representado por el sistema de EDO (1) con solución analítica (2), (3). Se pretende estimar los parámetros  $\alpha, \beta, \tau$  y  $x_2(t|\alpha, \beta)$  con base en un conjunto de datos  $\{(y_{ik}, t_{ik})\}$  correspondientes al segundo compartimento ( $j = 2$ ), donde

$$y_{ik} = x_2(t_{ik}|\alpha, \beta) + \epsilon_{ik},$$

con errores  $\epsilon_{ik}$  independientes y distribuidos con una densidad normal de media cero y desviación estándar  $\sigma_{ik} = \tau^{-1/2}x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)$ ,  $i = 1, \dots, N$  ( $k = 1, \dots, n_i$  y  $k = 1, \dots, n_i$ ). Los tiempos de muestreo corresponden a  $n_i = n$  puntos entre 0 y  $T = 25$ , para  $i = 1, \dots, N$ , donde  $n = 11$  y  $N = 9$ .

Para este caso de estudio, la densidad conjunta de la muestra es

$$P(y|\alpha, \beta, \tau) = \prod_{i=1}^N \prod_{k=1}^n \frac{\sqrt{\tau}}{\sqrt{2\pi}x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)} e^{-\frac{\tau[y_{ik} - x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)]^2}{2[x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)]^2}}. \quad (7)$$

Aquí se supone que  $D/V$  en (3) es igual a 10, para todos los individuos bajo estudio; esta es una hipótesis razonable que ha sido reportada en la literatura [5]. Para llevar a cabo la estimación Bayesiana es necesario especificar una densidad a priori para el vector de parámetros  $(\alpha, \beta, \tau)$ . Se propone la siguiente densidad de probabilidad conjunta, a priori, para los parámetros:

$$P(\alpha, \beta, \tau) = P(\alpha; a_\alpha, b_\alpha)P(\beta; a_\beta, b_\beta)P(\tau; a_\tau, b_\tau), \quad (8)$$

donde  $P(\cdot; a, b)$  es la función de densidad de probabilidad Gamma con media  $ab$  y varianza  $ab^2$ , denotada por Gamma  $(\alpha, b)$ . Nótese que se supone, a priori, que los parámetros  $\alpha, \beta$  y  $\tau$  son variables aleatorias independientes; además, se deben especificar las cantidades  $a_\alpha, b_\alpha, a_\beta, b_\beta, a_\tau$  y  $b_\tau$  para determinar completamente  $P(\alpha, \beta, \tau)$ . La Figura 2 muestra

las densidades a priori seleccionadas para el presente caso. El criterio para seleccionar estas densidades fue descartar valores absurdos de los parámetros, pero sin otorgar absoluta credibilidad a un pequeño conjunto de valores. Es decir, son densidades de probabilidad razonables, pero que dan credibilidad a priori a un gran conjunto de valores de los parámetros.

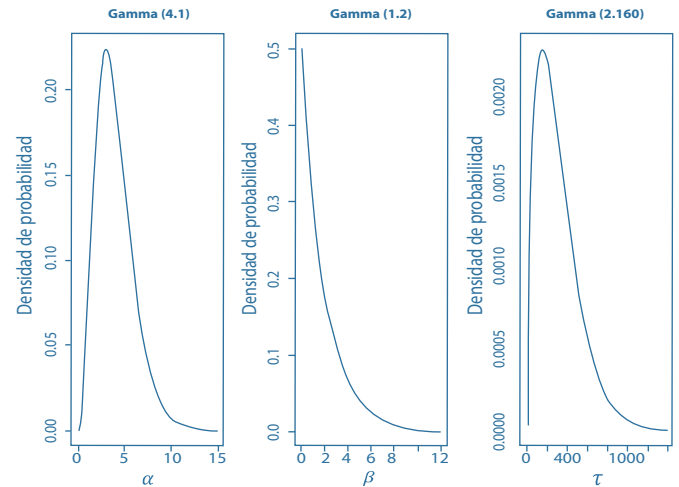


Figura 2. Densidades de probabilidad a priori para los parámetros  $\alpha, \beta$  y  $\tau$ .

Por un cálculo directo, se tiene de (7) y (8), que la densidad posterior del vector de parámetros  $(\alpha, \beta, \tau)$ , dadas las observaciones, es

$$P(\alpha, \beta, \tau|y) \propto [P(\alpha, \beta)]^{-1}(\sqrt{\tau})^{nN} e^{-\frac{1}{2}\tau S(\alpha, \beta)},$$

donde

$$P(\alpha, \beta) = \prod_{i=1}^N \prod_{k=1}^n x_2(t_{ik}|\alpha, \beta),$$

y

$$S(\alpha, \beta) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^n \left[ \frac{y_{ik} - x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)}{x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)} \right]^2.$$

Para muestrear  $P(\alpha, \beta, \tau|y)$  usando métodos MCMC es conveniente observar que la densidad marginal posterior de  $(\alpha, \beta)$  es

$$P(\alpha, \beta|y) = \int_0^\infty P(\alpha, \beta, \tau|y) d\tau \propto [P(\alpha, \beta)]^{-1} P(\alpha; a_\alpha, b_\alpha) P(\beta; a_\beta, b_\beta) [B_\tau(\alpha, \beta)]^{A_\tau}$$

donde  $A_\tau = (nN/2 + a_\tau)$  y  $B_\tau(\alpha, \beta) = [S(\alpha, \beta)/2 + 1/b_\tau]^{-1}$ . Más aún, la densidad marginal posterior de  $\tau$ , dado  $(\alpha, \beta)$ , es una densidad de probabilidad Gamma  $(A_\tau, B_\tau(\alpha, \beta))$ . Aquí se usa el algoritmo Metropolis-Hastings [8], el cual es una poderosa herramienta para simular distribuciones multivariadas [4]. Se usa este algoritmo para generar muestras  $(\alpha^1, \beta^1), \dots, (\alpha^M, \beta^M)$  de la densidad marginal posterior  $P(\alpha, \beta|y)$ . Luego, las muestras  $\tau^1, \dots, \tau^M$  se obtienen de la densidad de probabilidad Gamma



$(A_\tau, B_\tau(\alpha^r, \beta^r))$ , con  $r = 1, \dots, M$ . Para visualizar las marginales posteriores es posible hacer histogramas con las muestras obtenidas con MCMC, pero aquí se usarán estimadores Kernel de estas densidades [9], es decir, estimadores que ponderan la contribución de cada dato observado, en una vecindad local del conjunto de datos.

El procedimiento anterior se implementó, tanto para la solución analítica  $x(t|\alpha, \beta)$  del sistema, dada en (2), (3), como para la solución aproximada  $\tilde{x}(t|\alpha, \beta)$  que proporciona R-K4 [7]; esto con el fin de comparar el grado de discrepancia en las estimaciones al usar una solución numérica del sistema de EDO.

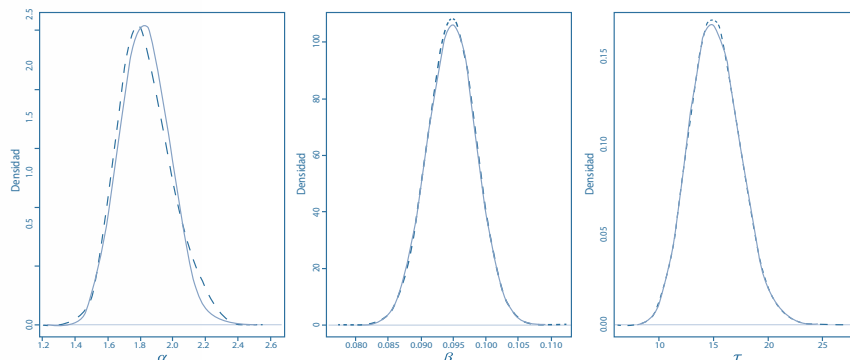
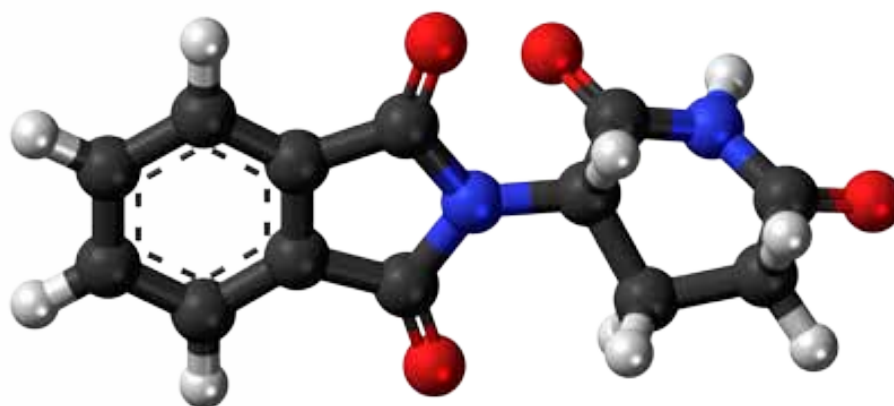


Figura 3. Densidad marginal posterior de los parámetros.

La Figura 3 muestra la estimación Kernel (Gaussiano) de la densidad marginal posterior de cada parámetro, con base en las muestras  $(\alpha^1, \beta^1, \tau^1), \dots, (\alpha^M, \beta^M, \tau^M)$ . La línea sólida corresponde a la marginal posterior calculada con  $x(t|\alpha, \beta)$  y la línea punteada corresponde a  $\tilde{x}(t|\alpha, \beta)$ . Se observa claramente que para cada parámetro, ambas posteriores marginales son casi indistinguibles. La estimación puntual de los parámetros se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 1. Estimación puntual de parámetros.

Solución del sistema de EDO	$\alpha$	$\beta$	$\tau$
	Explícita	1.8276	0.0949
Aproximada (R-K4)	1.8112	0.0947	15.0894



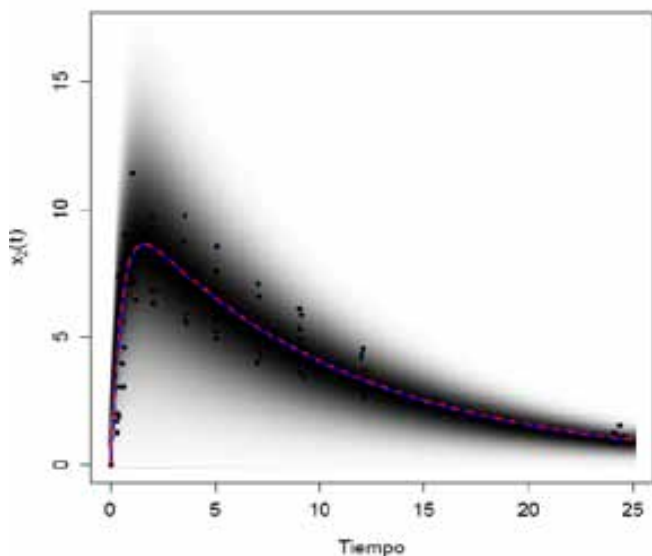


Figura 4. Los puntos negros indican la concentración de teofilina en la sangre. La línea sólida (azul) muestra la estimación puntual de  $x_2(t|\alpha, \beta)$  usando la solución analítica del sistema para estimar  $\alpha$  y  $\beta$ . La línea discontinua (rojo) muestra la estimación puntual de  $x_2(t|\alpha, \beta)$  usando la solución aproximada por medio de R-K4, para estimar  $\alpha$  y  $\beta$ . En intensidades de gris (gris intenso significa más probable) se muestra la densidad normal estimada de media  $x_2(t|\hat{\alpha}, \hat{\beta})$  y desviación estándar  $\hat{\sigma} = \hat{t}^{-1/2}x_2(t|\hat{\alpha}, \hat{\beta})$ , donde  $\hat{\alpha} = 1.8276$ ,  $\hat{\beta} = 0.0949$  y  $\hat{t} = 15.0796$ .

En la Figura 4 se observa: (a) Los datos de concentración de teofilina en la sangre (puntos negros); (b) La estimación puntual de la función de estado  $x_2(t|\alpha, \beta)$  usando la solución explícita (2), (3) del sistema de EDO (línea sólida en azul), es decir,

$$x_2(t|\hat{\alpha}, \hat{\beta}) = \frac{D}{V} \left( \frac{\hat{\alpha}}{\hat{\alpha} - \hat{\beta}} \right) (e^{-\hat{\beta}t} - e^{-\hat{\alpha}t}),$$

donde  $\hat{\alpha} = 1.8276$ ,  $\hat{\beta} = 0.0949$  y  $D/V = 10$ ; (c) la estimación puntual de la función de estado  $x_2(t|\alpha, \beta)$  usando la solución aproximada del sistema de EDO obtenida con R-K4 (línea discontinua en rojo), es decir,  $x_2(t|\hat{\alpha}, \hat{\beta})$  con  $\hat{\alpha} = 1.8112$ ,  $\hat{\beta} = 0.0947$  y  $D/V = 10$ ; (d) En intensidades de gris (gris intenso significa más probable), la estimación puntual de la densidad de probabilidad correspondiente a la función de estado  $x_2(t|\alpha, \beta)$  usando la solución explícita del sistema, esto es, una normal con media  $x_2(t|\hat{\alpha}, \hat{\beta})$  y desviación estándar  $\hat{\sigma} = \hat{t}^{-1/2}x_2(t|\hat{\alpha}, \hat{\beta})$ , con  $\hat{\alpha} = 1.8276$ ,  $\hat{\beta} = 0.0949$  y  $\hat{t} = 15.0796$ .

Puede observarse que la estimación puntual de  $x_2(t|\alpha, \beta)$  no es afectada sustancialmente al usar R-K4 en el proceso de inferencia. Por otro lado, también se observa que la densidad normal estimada, marcada con intensidades de gris, para una rejilla de valores de  $t \in [0, 25]$ , cubre adecuadamente los valores observados de

concentración de teofilina. Esto es evidencia de un buen ajuste del modelo estadístico a los datos.

## CONCLUSIONES

En este trabajo se utilizó un modelo de dos compartimentos, representado por un sistema de EDO, para estudiar la cinética de la teofilina en el cuerpo humano, con datos obtenidos de un estudio realizado en doce individuos. Este modelo se conjuntó con un modelo estadístico para introducir una estructura específica de variabilidad, dependiente de la evolución del proceso. Para estimar los parámetros del sistema de EDO se utilizaron métodos de simulación MCMC e inferencia Bayesiana. La metodología presentada es bastante general y puede aplicarse a una diversidad de problemas reales. Por otro lado, no se requiere conocer la solución analítica del sistema de EDO ya que es posible emplear métodos numéricos para resolverlo. Sin embargo, en este caso, la solución analítica permitió valorar el efecto de usar una solución numérica en la metodología estadística propuesta.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Boeckmann, A., Sheiner, L., & Beal, S. (1994). NONMEM Users Guide: Part V. University of California, San Francisco.
- 2) Box, G., & Tiao, G. (1973). Bayesian Inference in Statistical Analysis. New York: Wiley.
- 3) Chauverie, A., Hatzikirou, H., Lowengrub, J., Frieboes, H., Thompson, A., & Cristini, V. (2010). Mathematical Oncology: How Are the Mathematical and Physical Sciences Contributing to the War on Breast Cancer? *Curr. Breast Cancer Rep.*, 2, 121-129.
- 4) Chib, S., & Greenberg, E. (1995). Understanding the Metropolis-Hasting Algorithm. *The American Statistician*, 49 (4), 327-335.
- 5) Gahart, B. L., & Nazareno, R. A. (2012). Intravenous Medications: A Handbook for Nurses & Allied Health Professionals. (E. H. Sciences, Ed.)
- 6) Girolami, M. (2008). Bayesian Inference for Differential Equations. *Theoretical Computer Science*, 408, 4-16.
- 7) Mattheij, R., & Molenaar, J. (2002). Ordinary Differential Equations in Theory and Practice, SIAM Classics in Applied Mathematics (Vol. 43). Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics.
- 8) Metropolis, N., Rosenbluth, A., Rosenbluth, M., Teller, A., & Teller, E. (1953). Equations of State Calculations by Fast Computing Machines. *Journal of Chemical Physics* (21), 1087-1092.
- 9) Silverman, B. (1986). Density Estimation for Statistics and Data Analysis. Londres: Chapman and Hall.

