Garcia, María del Carmen
Rapelli, Cecilia
Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas, de la Escuela de Estadística

MODELOS MARGINALES Y CONDICIONALES PARA CURVAS DE CRECIMIENTO

1.- INTRODUCCIÓN

Los estudios longitudinales, en los cuales se efectúan mediciones repetidas a diferentes individuos en el tiempo o bajo diferentes condiciones experimentales, juegan un rol importante en la investigación. Ellos están diseñados para describir cambios en las respuestas de una unidad a través del tiempo y comparar la respuesta media entre grupos de individuos. Un caso particular de estos estudios son los de crecimiento, en los cuales la forma en que la respuesta media cambia en el tiempo es no lineal.

Debido a la correlación presente en este tipo de datos se necesitan usar modelos de regresión especiales que permitan la estimación conjunta de los parámetros de las estructuras media y covariancia. En los datos longitudinales, la correlación entre las mediciones repetidas se puede modelar explícitamente, postulando una matriz de covariancia para las mismas, o implícitamente, mediante la introducción de efectos aleatorios al modelo. La primera forma de modelar conduce a los modelos marginales (o promedio poblacional), que centran el interés en los parámetros que describen las medias marginales tratando a los de la estructura de covariancia como parámetros de ruido. Los modelos condicionales, denominados modelos mixtos o específicos del sujeto, contrastan con los anteriores, incluyendo efectos aleatorios para explicar la correlación. La principal distinción entre el uso de ambos depende del objetivo del estudio.

En este trabajo se considera y evalúa la controversia que surge acerca del uso de modelos marginales y condicionales para datos longitudinales, en la situación específica de explicar el crecimiento de ratones.

2. MODELO

Los modelos mixtos suponen que la forma del modelo que relaciona la respuesta con las covariables es común para todos los grupos, pero mediante la incorporación de efectos aleatorios permiten que algunos de los parámetros del mismo varíen entre los individuos. Esto resulta en un modelo atractivo para representar la covariancia inducida por el agrupamiento de los datos. Alternativamente la matriz de covariancia de las respuestas se puede modelar directamente a través de la estructura de covariancia propuesta para el error intra unidad. El enfoque que se basa en el uso de efectos aleatorios se denomina enfoque condicional, mientras que el que modela directamente la covariancia intra individuo se conoce como modelo marginal. A continuación, se presentan ambos enfoques, considerando que existen N unidades (i=1,... N) cuyas respuestas en el tiempo o condiciones experimentales se desean modelar.

2.1. Modelo condicional

Los modelos no lineales mixtos, que suponen que la respuesta media es no lineal en los parámetros de regresión y los efectos aleatorios, se expresan en forma jerárquica como,

$$\mathbf{Y}_i = \boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) + \boldsymbol{\varepsilon}_i$$

$$\boldsymbol{\beta}_i = \mathbf{g}(\mathbf{a}_i, \boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_i) \qquad (2.1.1)$$

donde:

$\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \ldots, Y_{in_i})'$: Vector n_ix1 de medidas repetidas del i-ésimo individuo (i=1,... N).

$\mathbf{X}_i = (X_{i1}, X_{i2}, \ldots, X_{in_i})'$: Matriz $n_i$xt de diseño del i-ésimo individuo.

$\boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) = [f(\mathbf{X}_{i1}, \boldsymbol{\beta}_i), \ldots, f(\mathbf{X}_{in_i}, \boldsymbol{\beta}_i)]'$ una función no lineal conocida, común para todos los individuos, que relaciona el vector de las respuestas para un individuo con el tiempo y otras posibles covariables ($\mathbf{X}_i$). El vector $\boldsymbol{\beta}_i$ específico del i-ésimo individuo contiene los parámetros de la función no lineal.

$\mathbf{g}(\mathbf{a}_i, \boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_i)$: Función, posiblemente no lineal, de $\boldsymbol{\beta}$, $\mathbf{b}_i$ y las covariables $\mathbf{a}_i$.

$\boldsymbol{\beta}$: Vector px1 de efectos fijos.

$\mathbf{b}_i$: Vector vx1 de efectos aleatorios asociado con el individuo i.

$\boldsymbol{\varepsilon}_i = (\varepsilon_{i1}, \varepsilon_{i2}, \ldots, \varepsilon_{in_i})'$: Vector n_ix1 de errores aleatorios.

Un caso especial del modelo (2.1.1) considera que los coeficientes de regresión pueden modelarse en términos de un modelo lineal mixto, es decir existe una relación lineal entre $\boldsymbol{\beta}_i$ y los efectos fijos y aleatorios,

$$\boldsymbol{\beta}_i = \mathbf{A}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{B}_i\mathbf{b}_i, \qquad (2.1.2)$$

con,

$\mathbf{A}_i$: Matriz de diseño rxp para los efectos fijos conocida que depende de los $\mathbf{a}_i$.

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

Las componentes aleatorias del modelo, cuyos elementos se sintetizan en un vector $\boldsymbol{\theta}$ de parámetros de covariancia, se distribuyen idéntica e independientemente e independientes entre ellos como,

$$\mathbf{b}_i \sim N_v(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Psi})$$

$$\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim N_{n_i}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma})), \qquad (2.1.3)$$

siendo,

$\boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma})$: Matriz de covariancias intra-individuos que depende de los parâmetros $\boldsymbol{\gamma}$.

$\boldsymbol{\Psi}$: Matriz de covariancias arbitraria

La especificación en dos etapas del modelo no lineal mixto provee una clase rica y general de modelos para el análisis de datos longitudinales.

Una ventaja obvia de este modelo es que permite tanto inferencias condicionales como marginales. Con el modelo (2.1.1) no sólo se puede obtener la media condicional,

$$\boldsymbol{\mu}_i^c = E(\mathbf{Y}_i / \mathbf{b}_i) = \boldsymbol{f}_i(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) = \boldsymbol{f}_i(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_i),$$

sino también la media marginal inducida, integrando a través de la distribución de los efectos aleatorios $F_b(\mathbf{b}_i)$,

$$\boldsymbol{\mu}_i = E(\mathbf{Y}_i) = \int \boldsymbol{f}_i(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_i)\; dF_b(\mathbf{b}_i).$$

Otra forma de obtener esta media marginal es a través de una respuesta individual (lo que implica que el efecto aleatorio es nulo. $\mathbf{b}_i = \mathbf{0}$), $\boldsymbol{\mu}_i = \boldsymbol{\mu}_i^c |_{\mathbf{b}_i = \mathbf{0}}$.

2.2. Modelo marginal

El modelo marginal plantea un modelo para la correlación entre las mediciones repetidas de cada individuo, se sintetiza como

$$\mathbf{Y}_i = \boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}) + \boldsymbol{\varepsilon}_i \qquad (2.2.1)$$

$$\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim N_{n_i}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma})),$$

siendo, $\boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma})$: la matriz de covariancias para las medidas repetidas del individuo. Alguna de las elecciones más comunes para esta matriz son:

- Estructura de independencia condicional: $\boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma}) = \sigma^2 \mathbf{I}_{n_i}$
- Estructura autorregresiva: $\boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma} / k, l) = \sigma^2 \rho^{|k-l|} / (1-\rho^2)$
- Estructura de simetría compuesta: $\boldsymbol{\Lambda}_i(\boldsymbol{\gamma}) = \sigma^2 [(1-\rho)\mathbf{I}_{n_i} + \rho \mathbf{J}_{n_i}]$

Las diferencias entre los modelos marginal y condicional son:

1. El objetivo del estudio. El marginal se ocupa de modelar la respuesta media a través de las unidades en función de las covariables, en cambio el modelo condicional toma en cuenta los comportamientos individuales.

2. La interpretación de los parámetros $\boldsymbol{\beta}$. En el condicional los efectos fijos están asociados con la respuesta de un individuo determinado, mientras que en el marginal, estos parámetros están asociados con la respuesta promedio a través de los individuos en la población.

Sintetizando, la distinción entre los parámetros de un modelo condicional y marginal se entiende mejor en términos del objetivo de la inferencia. En el condicional el interés está centrado en el individuo, debido a que los coeficientes de regresión tienen interpretación en términos de las medias condicionales, $E(\mathbf{Y}_i / \mathbf{b}_i)$. En contraste, en los modelos marginales el objetivo de la inferencia es la población, debido a que los parámetros tienen interpretación en términos de las medias poblacionales, $E(\mathbf{Y}_i / \mathbf{X}_i)$.

3. INFERENCIA

Las inferencias sobre los parámetros $\boldsymbol{\beta}$ y $\boldsymbol{\theta}$ permiten conocer la manera en que los parámetros en f varían a través de los individuos en la población y si esta variación está asociada con las características individuales. Las componentes de $\boldsymbol{\beta}$ describen tanto los valores promedios como la relación entre los elementos de $\boldsymbol{\beta}_i$ y covariables individuales $\mathbf{a}_i$.

Diferentes métodos se propusieron para estimar los parámetros en los modelos no lineales mixtos, pero se presentan sólo los basados en la verosimilitud. Debido a que los efectos aleatorios no son observables, la estimación máximo verosímil y la inferencia para estos modelos se basa sobre la densidad marginal de las respuestas, calculada como,

$$\ell(\boldsymbol{\beta},\boldsymbol{\Psi},\boldsymbol{\gamma}\,/\,\mathbf{Y}) = \int p(\,\mathbf{Y}\,/\,\mathbf{b},\boldsymbol{\beta},\boldsymbol{\gamma})\; p(\,\mathbf{b}\,/\,\boldsymbol{\Psi})\; d\mathbf{b}\,.$$

Como la función f es no lineal en los efectos aleatorios, la integral generalmente no tiene una solución analítica simple. Algunos autores para evitar la necesidad de una integración numérica aproximan el integrando con expansiones simples. Lindstrom y Bates (1990) y Sheiner y Beal (1980), emplean una expansión en serie de Taylor de primer orden para aproximar la distribución del vector de respuestas. Los primeros expanden alrededor de los estimadores de los efectos aleatorios ($\hat{\mathbf{b}}_i$), mientras que los otros lo hacen alrededor de la media ($\mathbf{b}_i = \mathbf{0}$). Utilizan un procedimiento iterativo en dos etapas, siendo cada etapa también iterativa. Dado los estimadores de la matriz de covariancias, el primer paso utiliza técnicas de regresión no lineal estándar aplicadas a datos transformados, mientras que el segundo usa una solución iterativa de Newton-Raphson al problema de estimación de un modelo lineal mixto.

En el modelo no lineal mixto, la matriz de covariancia marginal de las respuestas se puede expresar como la suma de dos componentes, una asociada con los efectos aleatorios y otra con los errores intra grupo,

$$\mathrm{Var}(\mathbf{Y}_i) = \boldsymbol{\Sigma}_i = \mathrm{Var}(\boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i,\boldsymbol{\beta},\mathbf{b}_i)) + \boldsymbol{\Lambda}_i\,.$$

La $\mathrm{Var}(\boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i,\boldsymbol{\beta},\mathbf{b}_i))$ depende de $\boldsymbol{\psi}$ y también de $\boldsymbol{\beta}$ y $\mathbf{X}_i$, por lo cual una estimación de esta componente se puede obtener de la expansión de $\boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i,\boldsymbol{\beta},\mathbf{b}_i)$. El método denominado de primer orden, atribuido a Sheiner y Beal (1980), expande alrededor de $\mathbf{b}_i = \mathbf{0}$, dando una estimación aproximada de esta variancia,

$$\mathrm{Var}(\boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i,\boldsymbol{\beta},\mathbf{b}_i)) \approx \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\beta},\mathbf{X}_i)\,\boldsymbol{\Psi}\,\mathbf{Z}_i^{'}(\boldsymbol{\beta},\mathbf{X}_i) \text{ donde, } \mathbf{Z}_i = \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\beta},\mathbf{X}_i) = \left.\frac{\partial \boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i,\boldsymbol{\beta},\mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i}\right|_{\mathbf{b}_i=\mathbf{0}}. \qquad (3.1)$$

Si se utiliza el método condicional de primer orden (Lindstrom y Bates, 1990) con la expansión en $\mathbf{b}_i = \hat{\mathbf{b}}_i$ se obtiene

$$\mathbf{Z}_i = \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\beta},\mathbf{X}_i) = \left.\frac{\partial \boldsymbol{f}(\mathbf{X}_i,\boldsymbol{\beta},\mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i}\right|_{\mathbf{b}_i=\hat{\mathbf{b}}_i} \qquad (3.2)$$

El enfoque condicional intenta explicar la estructura de covariancias via la componente asociada a los efectos aleatorios, mientras que el modelo marginal enfoca sobre la componente dentro del grupo ($\boldsymbol{\Lambda}_i$). No se debe confundir modelo marginal con la estimación de primer orden.

4. APLICACIÓN

En esta sección, mediante una aplicación, se discute porqué se prefieren los modelos con efectos aleatorios a los marginales.

Se evalúan los pesos de ratones hembras y machos pertenecientes a dos cohortes. Estos datos fueron proporcionados por el Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Cada una de las cohortes está constituida por 50 ratones, 25 hembras y 25 machos, a los cuales se les midió el peso en 11 ocasiones equiespaciadas.

La función no lineal de Gompertz se elige para modelar el peso de los ratones y se consideran dos variables ficticias para identificar los niveles de los factores, sexo (S_i) y cohorte (C_i). Se plantea un modelo inicial con tres efectos aleatorios y se realiza una selección de variables resultando el siguiente modelo condicional,

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

$$\begin{aligned} \beta_{0i} &= \beta_0 + \beta_{01} S_i + b_{0i} \\ \beta_{1i} &= \beta_1 + \beta_{11} S_i \\ \beta_{2i} &= \beta_2 + b_{2i} \end{aligned} \quad .$$

$$\mathbf{b}_i = \begin{pmatrix} b_{0i} \\ b_{2i} \end{pmatrix} \overset{\text{i.i.d.}}{\sim} N_2(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Psi}) \text{, siendo } \boldsymbol{\Psi} \text{ no estructurada y } \boldsymbol{\varepsilon}_i \overset{\text{i.i.d}}{\sim} N_{11}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Lambda}(\boldsymbol{\gamma})) \text{, donde}$$

$$\boldsymbol{\Lambda}(\boldsymbol{\gamma}) = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix},$$

siendo,

Y_{ij} el peso del i-ésimo ratón en la j-ésima ocasión de medida (edad), $i = 1,2,\ldots,100$ y $j = 1,2,\ldots,11$, y S_i la variable indicadora de sexo, que vale 1 para los machos y 0 para las hembras.

Los parámetros, $\boldsymbol{\beta}_i = (\beta_{0i}, \beta_{1i}, \beta_{2i})'$, representan la asíntota de la curva (β_{0i}), el inicio del crecimiento poblacional de la curva (β_{1i}) y la tasa de crecimiento poblacional (β_{2i}).

Los efectos aleatorios se usan para representar la correlación intra individuo y la variabilidad de la respuesta. Se utilizan además variancias heterogéneas para explicar la heterocedasticidad remanente en los datos. Este modelo condicional se estima mediante los métodos de linealización de primer orden (PA) y condicional de primer orden (SS).

Además, se utiliza un modelo marginal, sin efectos aleatorios, para representar los datos,

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

$$\beta_{0i} = \beta_0 + \beta_{01}S_i$$
$$\beta_{1i} = \beta_1 + \beta_{11}S_i$$
$$\beta_{2i} = \beta_2$$

$$\boldsymbol{\varepsilon}_i \overset{\text{i.i.d}}{\sim} N_{11}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Lambda}(\boldsymbol{\gamma})).$$

Este modelo tiene los mismos efectos fijos que el anterior, pero la correlación entre las mediciones repetidas se representan mediante las estructuras ($\boldsymbol{\Lambda}(\gamma)$) siguientes:

- **Autorregresiva de orden 1 con variancias heterogénea**

$$\boldsymbol{\Lambda}(\boldsymbol{\gamma}) = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho & \sigma_1\sigma_3\rho^2 & \dots & \sigma_1\sigma_{11}\rho^{10} \\ \sigma_2\sigma_1\rho & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho & \cdots & \sigma_2\sigma_{11}\rho^9 \\ \sigma_3\sigma_1\rho^2 & \sigma_3\sigma_2\rho & \sigma_3^2 & \cdots & \sigma_3\sigma_{11}\rho^8 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{11}\sigma_1\rho^{10} & \sigma_{11}\sigma_2\rho^9 & \sigma_{11}\sigma_3\rho^8 & \cdots & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}$$

- **Toeplitz con variancias heterogénea**

$$\boldsymbol{\Lambda}(\boldsymbol{\gamma}) = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho_1 & \sigma_1\sigma_3\rho_2 & \dots & \sigma_1\sigma_{11}\rho_{10} \\ \sigma_2\sigma_1\rho_1 & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho_1 & \cdots & \sigma_2\sigma_{11}\rho_9 \\ \sigma_3\sigma_1\rho_2 & \sigma_3\sigma_2\rho_1 & \sigma_3^2 & \cdots & \sigma_3\sigma_{11}\rho_8 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{11}\sigma_1\rho_{10} & \sigma_{11}\sigma_2\rho_9 & \sigma_{11}\sigma_3\rho_8 & \cdots & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}$$

- **Simetría compuesta con variancias heterogénea**

$$\boldsymbol{\Lambda}(\boldsymbol{\gamma}) = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho & \sigma_1\sigma_3\rho & \dots & \sigma_1\sigma_{11}\rho \\ \sigma_2\sigma_1\rho & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho & \cdots & \sigma_2\sigma_{11}\rho \\ \sigma_3\sigma_1\rho & \sigma_3\sigma_2\rho & \sigma_3^2 & \cdots & \sigma_3\sigma_{11}\rho \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{11}\sigma_1\rho & \sigma_{11}\sigma_2\rho & \sigma_{11}\sigma_3\rho & \cdots & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}$$

- **Arbitraria**

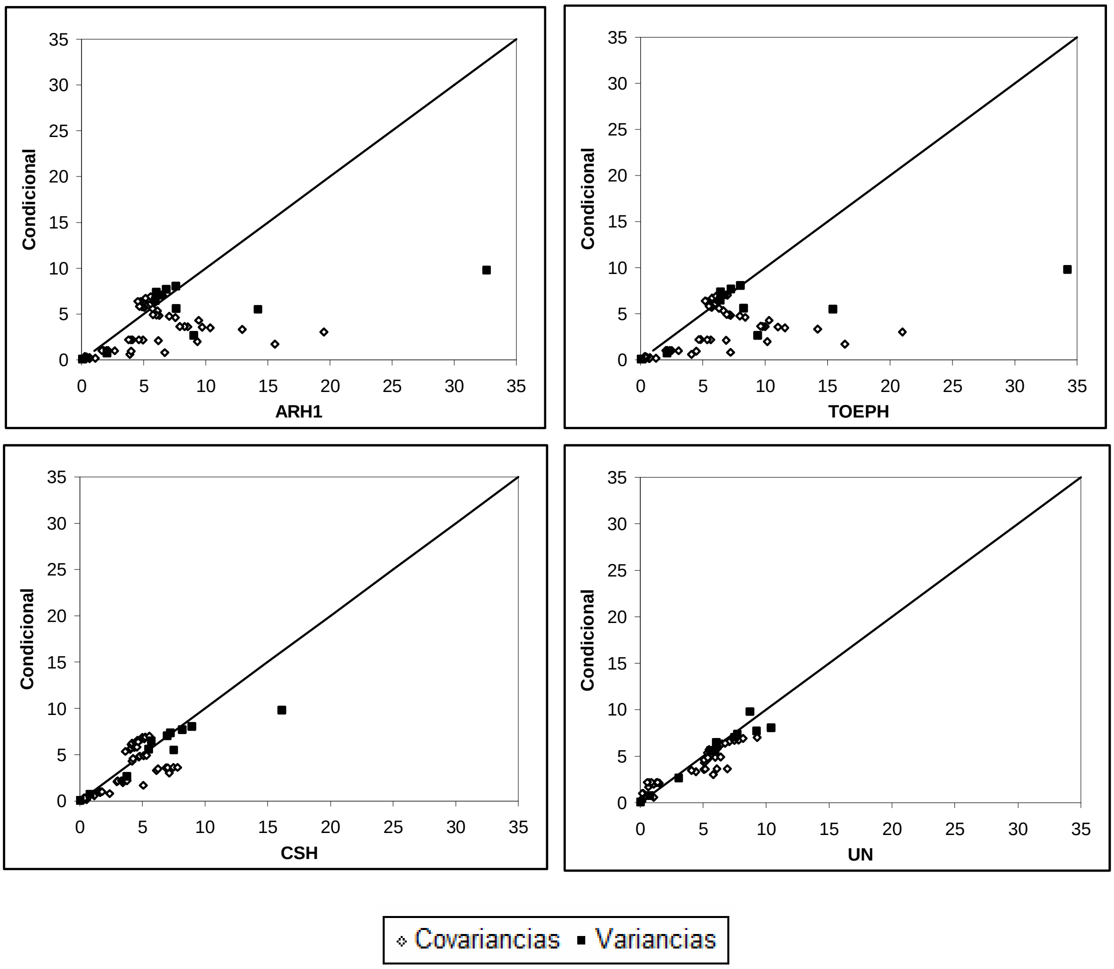
$$\Lambda(\gamma)=\begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{1,2} & \sigma_{1,3} & \cdots & \sigma_{1,11} \\ \sigma_{1,2} & \sigma_2^2 & \sigma_{2,3} & \cdots & \sigma_{2,11} \\ \sigma_{1,3} & \sigma_{2,3} & \sigma_3^2 & \cdots & \sigma_{3,11} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{1,11} & \sigma_{2,11} & \sigma_{3,11} & \cdots & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}$$

Los parámetros del modelo condicional se estiman utilizando los dos métodos de linealización (de primer orden y condicional de primer orden), de la Macro NLINMIX de SAS.

El gráfico 1 presenta los parámetros de covariancia de los modelos marginales y del condicional.

Gráfico 1. Variancias y covariancias estimadas para el modelo condicional y los modelos marginales

.



Los puntos que se alejan de la recta $y = x$ indican que los dos enfoques no son equivalentes. La estructura de covariancia arbitraria (UN) para el modelo marginal es la que presenta menores discrepancias con la del modelo condicional.

A continuación se investiga el desempeño de los métodos de linealización en el modelo condicional y el impacto de los diferentes modelos en la estimación de los efectos fijos. Las tablas siguientes presentan las estimaciones de los efectos fijos

Tabla 1 Estimación de los efectos fijos y sus errores estándares del modelo condicional mediante los dos métodos de linealización.

MODELO CONDICIONAL						
Efectos fijos	Método de primer orden SS			Método de primer orden PA		
	Estimación	Desv.Est.	t	Estimación	Desv.Est.	t
β_0	35.6398	0.3625	98.31*	35.5966	0.3601	98.85*
β_{01}	6.3816	0.4804	13.28*	6.4067	0.4778	13,41*
β_1	3.0404	0.0127	240.11*	3.0352	0.0126	241,05*
β_{11}	0.1741	0.0176	9.89*	0.1751	0.0175	10,02*
β_2	0.0567	0.0004	135.43*	0.0565	0.0004	133.97*

$p<.0001$

Tabla 2 Estimación de parámetros de covariancia del modelo condicional mediante los dos métodos de linealización

MODELO CONDICIONAL		
Parámetros de covariancias	Estimación por el método de primer orden SS	Estimación por el método de primer orden PA
ψ_{11}	7.200413	7.090773
ψ_{12}	-0.004621	-0.004584
ψ_{22}	0.000011	0.000011
σ_1^2	0.028118	0.027742
σ_2^2	0.467972	0.460877
σ_3^2	1.429677	1.393558
σ_4^2	7.298589	7.292720
σ_5^2	1.701155	1.716956
σ_6^2	0.629478	0.645630
σ_7^2	0.638715	0.642520
σ_8^2	0.631159	0.624011
σ_9^2	0.600053	0.596038
σ_{10}^2	0.724032	0.747572

σ_{11}^2	0.969823	1.014001

Los dos métodos producen estimadores similares de los efectos fijos, sin embargo los estimadores de las componentes de variancia presentan pequeñas diferencias.

Tabla 3 Estimación de los efectos fijos y sus errores estándares del modelo marginal con estructuras Autorregresiva y Toeplitz heterogéneas

MODELO MARGINAL						
Efectos fijos	Estructura ARH(1)			Estructura TOEPH		
	Estimación	Desv.Est.	t	Estimación	Desv.Est.	T
β_0	34.9132	0.2841	122.9*	34.7368	0.2806	123.79*
β_{01}	5.9279	0.3976	14.91*	5.9311	0.3949	15.02*
β_1	3.1234	0.0174	179.64*	3.1264	0.0174	180.15*
β_{11}	0.0890	0.0210	4.23*	0.0955	0.0211	4.52*
β_2	0.0523	0.0005	110.81*	0.0523	0.0005	113.92*

* p<.0001

Tabla 4 Estimación de los efectos fijos y sus errores estándares del modelo marginal con estructuras simetría compuesta y arbitraria heterogéneas

MODELO MARGINAL						
Efectos fijos	Estructura CSH			Estructura UN		
	Estimación	Desv.Est.	t	Estimación	Desv.Est.	T
β_0	34.6189	0.2709	127.78*	34.9147	0.3483	100.24*
β_{01}	6.3015	0.3828	16.46*	5.5624	0.4707	11.82*
β_1	3.0596	0.0117	260.53*	3.0340	0.0137	220.73*
β_{11}	0.1828	0.0170	10.74*	0.1322	0.0187	7.07*
β_2	0.0560	0.0003	187.34*	0.0590	0.0003	170.84*

* p<.0001

Existen diferencias notables en los estimadores de los parámetros de covariancia del modelo marginal.

Los estimadores de los efectos fijos obtenidos por los enfoques marginal y condicional son bastante similares y conducen a las mismas inferencias.

5. DISCUSION

Este trabajo presenta los enfoques condicional y marginal para los modelos no lineales mixtos.

Como los efectos aleatorios aparecen generalmente en forma no lineal, los métodos de verosimilitud exactos no se usan a menudo, por razones computacionales. Sin embargo, estos métodos se implementan fácilmente en el enfoque marginal. En consecuencia ambos enfoques no se pueden considerar equivalentes, aunque produzcan inferencias similares sobre los efectos fijos.

Quizás, la diferencia más importante entre los dos enfoques se refiere al objetivo que se persiga con el estudio. Si el interés está sólo en la estimación de los efectos fijos ambos enfoques producen resultados bastante parecidos, dependiendo de la elección de los efectos aleatorios y de la covariancia intra individuo. Sin embargo, si el interés está en predecir los perfiles individuales se debería usar el enfoque condicional.

A partir de los resultados obtenidos se considera que

- el modelo básico que se debería utilizar es el condicional ya que conduce a un modelo marginal específico. Es conveniente trabajar con un modelo condicional y el modelo marginal derivado de él.
- el método condicional de primer orden se debe preferir para estimar los parámetros de los modelos.

6. 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 Reapeated*

Measurements. Marcel Dekker.

Winsor, C. P. (1932) *The Gompertz Curve as a Growth curve*. National Academy of Sciences. Volume 18.