Revista Colombiana de Estadística
No. 4 - 1981

UNA APLICACION DEL TEOREMA DE FIELLER

Helmut Knolle
Escuela Superior de Medicina de Hannover

Abstract

Fieller's theorem gives fiducial limits for the ratio of two normally distributed variables. This theorem is applied to the problem of estimating the parameters of the function $y(t) = k(e^{-at}-e^{-bt})$, which is important in pharmacokinetics.

Resumen

El teorema de Fieller da límites fiduciarios para la razón de dos variables distribuídas normalmente. Este teorema se aplica en el problema de estimación de parámetros de la función $y(t)= k(e^{-at} - e^{-bt})$, importante en farmacocinética.

En los estudios de farmacocinética se presenta a menudo el problema de hallar una curva de regresión del tipo $y(t) = k(e^{-at}-e^{-bt})$ para los puntos $(t_1,y_1),\dots,(t_n,y_n)$ dados. Los valores $y_1,\dots,y_n$ se refieren a la concentración de una droga en la sangre de un hombre o de un animal en los tiempos $t_1,\dots,t_n$.

En lugar de tratar este problema con el método de los mínimos cuadrados proponemos el procedimiento siguiente. Supongamos que los datos son suficientes para calcular numéricamente las integrales

$$J_o = \int_o^\infty y(t)dt = k\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{b}\right)$$

$$J_1 = \int_o^\infty t\, y(t)dt = k\left(\frac{1}{a^2} - \frac{1}{b^2}\right)$$

$$J_2 = \int_o^\infty t^2\, y(t)dt = 2k\left(\frac{1}{a^3} - \frac{1}{b^3}\right)$$

Luego tenemos

$$J_1 \div J_o = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} \qquad (J_1 \div J_o)^2 - \frac{1}{2} J_2 \div J_o = \frac{1}{ab}$$

Por lo tanto, a y b se obtienen como las soluciones de una ecuación cuadrática, y luego es fácil obtener k.

En la integración numérica se reemplaza J_o por $\hat{J}_o = \sum_{i=1}^{n} \gamma_i\, y_i$, J_1 por $\hat{J}_1 = \sum_{i=1}^{n} t_i \gamma_i y_i$, etc., donde los γ_i son valores que pertenecen al método de integración. Como los valores medidos $y_1, \ldots, y_n$ levan un cierto error, asimismo $\hat{J}_o$, $\hat{J}_1$, etc., y $\hat{J}_1 = \hat{J}_o$ llevan un error. Al final obtenemos valores estimados $\hat{a}$, $\hat{b}$ de a,b respectivamente, y quisiéramos conocer intervalos de confianza para a y b. Una manera de lograr este en el caso que $a \ll b$ sería determinar un intervalo de confianza $[\mu_1, \mu_2]$ para $J_1 \div J_o = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$ y atribuir a $\frac{1}{a}$ el intervalo de confianza $[\mu_1 - \frac{1}{b}, \mu_2 - \frac{1}{b}]$.

En seguida presentamos el enfoque de Fieller para obtener intervalos de confianza para el cociente de 2 variables aleatorias con distribución normal.

Sean α, β parámetros; sean A y B estimadores con distribución normal tal que $E(A) = \alpha$, $E(B) = \beta$. Se toma $m = \frac{A}{B}$ como estimador de $\mu = \frac{\alpha}{\beta}$. Consideremos la variable $A-\mu B$. Se tiene

$$E(A-\mu B) = \alpha-\mu\beta = 0$$

$$V(A-\mu B) = V(A) - 2\mu\ Cov(A,B) + \mu^2\ V(B)$$

Se supone que la varianza estimada $\hat{V}(A-\mu B)$ se puede escribir como

$$\hat{V}(A-\ B) = s^2(v_{11}-2\mu v_{12} + \mu^2 v_{22})$$

donde s^2 es la media de los errores al cuadrado y los v_{ik} son valores fijos que dependen solo del diseño del experimento. Fieller además suponía que $A-\mu B$ y $\hat{V}(A-\mu B)$ son independientes; de manera que :

$$\frac{A-\mu B}{\sqrt{\hat{V}\ (A - B)}} = \frac{A - \mu B}{\sqrt{s^2\ (v_{11} - 2\ \ v_{12} + {}^2\ \ v_{22})}}$$

tiene la distribución "t" de Student.

En las tablas de esta distribución se puede buscar un t_ε tal que $Prob(|t| \geq t_\varepsilon) = \varepsilon$, donde ε es la probabilidad de error. Luego se resuelve la ecuación

$$(A-\mu B)^2 = t_\varepsilon^2 \quad s^2(v_{11} - 2\,\mu v_{12} + \mu^2\, v_{22})$$

para μ . Las soluciones μ_1, μ_2 son los límites del intervalo de confianza para $\mu = \frac{\alpha}{\beta}$.

Veamos cómo lo anterior se puede aplicar para obtener un intervalo de confianza para $J_1 = J_o$. Usaremos la hipótesis siguiente : Los y_i son independientes y tienen la distribución $N(f(t_i), C_i\sigma^2)$, donde $f(t) = k(e^{-at} - e^{-bt})$.

Por consiguiente, $A = J_1 = \Sigma\, \alpha_i y_i$ tiene la distribución

$$N(\Sigma\, \alpha_i\, f(t_i)\ ,\ \sigma^2\, \Sigma\, \alpha_i^2\, C_i)$$

y $B = J_o = \Sigma\beta_i y_i$ tiene la distribución

$$N(\Sigma\, \beta_i f(t_i)\ ,\ \sigma^2\, \Sigma\, \beta_i\, C_i)$$

Además tenemos

$$\mathrm{Cov}(A,B) = E\left[(\Sigma\alpha_i y_i - \Sigma\alpha_i f(t_i))(\Sigma\beta_i y_i - \Sigma\beta_i f(t_i))\right]$$

$$= \sum_{i,j} \alpha_i \beta_j\, E\left[(y_i - f(t_i))(y_j - f(t_j))\right] = \sigma^2\, \Sigma\, C_i \alpha_i\, \beta_i$$

Reemplacemos σ^2 por el estimador

$$s^2 = \frac{1}{n-1}\, \Sigma\, (y_i - \hat{f}(t_i))^2\, C_i^{-1}$$

donde $\hat{f}(t) = \hat{k}(e^{-\hat{a}t} - e^{-\hat{b}t})$. Entonces se tiene que

$$\hat{V}(A-\mu B) = s^2(v_{11} - 2\mu v_{12} + \mu^2 v_{22})$$

donde en efecto $v_{11} = \Sigma\, \alpha_i^2\, C_i$, $v_{12} = \Sigma \alpha_i \beta_i C_i$ y $v_{22} = \Sigma\, \beta_i^2\, C_i$ son valores fijos.

BIBLIOGRAFIA .

Finney : Statistical Method in Biological Assay.

(El presente artículo es el resumen de una conferencia dictada en la Universidad Nacional el 26 de agosto de 1981).