

ANÁLISIS Y DISEÑO DE EXPERIMENTOS APLICADOS A ESTUDIOS DE SIMULACIÓN

ANALYSIS AND DESIGN OF EXPERIMENTS APPLIED TO SIMULATION STUDIES

JUAN CARLOS SALAZAR

Profesor Asociado, Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Colombia, jcsalaza@unalmed.edu.co

ARMANDO BAENA ZAPATA

Profesor, Escuela de Microbiología, Grupo Infección y Cáncer, Universidad de Antioquia, arbaza@udea.edu.co

Recibido para revisar julio 25 de 2008, aceptado octubre 28 de 2008, versión final noviembre 20 de 2008

RESUMEN: Los estudios de simulación, empleados en diversas áreas de la investigación, son de gran utilidad para conocer el comportamiento de ciertos fenómenos bajo diferentes escenarios virtuales propiciados por el investigador a través de algún software especializado. En el campo de la estadística son muy comunes los estudios de robustez, muchos de ellos utilizados para observar el comportamiento de un estimador ante diferentes situaciones hipotéticas que pudieran presentarse en la realidad. Dada la semejanza entre los estudios de simulación y los estudios experimentales, el objetivo de este trabajo es proponer el uso de la metodología y del diseño y análisis de experimentos en los estudios de simulación. Se presenta como ejemplo el estudio de simulación “*Robustez de un modelo de Markov de tres estados bajo distintas especificaciones distribucionales de los tiempos de transición*” realizado bajo el enfoque del diseño experimental y utilizando el análisis de varianza y la regresión múltiple con el fin de probar el efecto del *tamaño muestral*, el *máximo número de visitas* y el *tipo de distribución de los tiempos de transición* sobre la estimación de los parámetros del modelo markoviano de tres estados.

PALABRAS CLAVE: Estudios de Simulación, Diseño de Experimentos, Modelos Lineales Generalizados, Procesos Estocásticos.

ABSTRACT: Simulation studies, when used in several areas of investigation, are quite useful to study the behavior of some phenomena in which different virtual situations are generated by the researcher using some specialized software. Robustness studies are rather common in statistic research; many of them are used to observe the behavior of an estimator under several hypothetical situations that could happen in practice. Due to the similarity among the studies of simulation and the experimental studies, the aim of this work is to propose the use of both the methodology and the design and analysis of experiments in the studies of simulation. As an example it is presented a simulation study called “*Robustness of a three-state Markov model under different distributional specifications of the transition times*” that was completed under the approach of the experimental design and using the analysis of variance and multiple regression model in order to prove the effect of the *sample size*, *maximum number of visits* and the *type of distribution of the transition times* on the estimation of the parameters in a three-state Markov model.

KEY WORDS: Simulation studies, Design of Experiments, Generalized Linear Models, Stochastic Processes.

1. INTRODUCCIÓN

Los estudios experimentales de efectos fijos son utilizados para estudiar el efecto de ciertas variables controladas por el investigador, sobre una o varias variables respuesta que representen

un fenómeno de interés. Esta metodología es la empleada para probar causalidad al fijar los niveles de las variables explicativas, en este caso llamadas factores, y evaluar los cambios

generados sobre la(s) variable(s) respuesta(s) (ver por ejemplo [1] y [2]). A las combinaciones de los niveles de los factores se les conoce como tratamientos. Existen diversos tipos de diseños experimentales de efectos fijos; elegir alguno de ellos depende de la disponibilidad de recursos tales como el tiempo [1]. Una de las ventajas de estos estudios es que no requieren de muchas unidades muestrales (más conocidas como unidades experimentales) o réplicas dado que la fuente de variabilidad es controlada debido a que se garantizan las mismas condiciones en cada corrida o ejecución del experimento y a que la asignación de las unidades experimentales a los tratamientos es aleatoria, equilibrando los sesgos en cada tratamiento. En total, un experimento arrojará $k \times n$ observaciones, donde k es el número de tratamientos y n el número de réplicas. Las herramientas estadísticas utilizadas para analizar los datos que resultan de un experimento son ampliamente conocidas y muchas de ellas se basan en el análisis de varianza y en la regresión múltiple o modelo lineal general aunque también, y de manera más amplia, en los modelos lineales generalizados; en caso de ser necesario, es posible utilizar métodos no paramétricos equivalentes.

Obsérvese que cada tratamiento conformado por la combinación de los diferentes niveles de los factores, genera un escenario en particular. Cuando dicho escenario corresponde a una situación virtual, propiciada por algún software especializado, se habla de los estudios de simulación [3]. Dichos estudios son muy comunes en la investigación estadística [4]; un ejemplo de ello es cuando se quiere estudiar el efecto del *tamaño muestral* en la estimación de cierto parámetro. Normalmente el análisis de los datos que resultan de un estudio de simulación se limita a la descripción de los mismos por medio de gráficos y tablas que contienen medidas de tendencia central y dispersión de la variable(s) respuesta(s) para cada uno de los diferentes escenarios simulados, sin pasar luego por un análisis inferencial. Los análisis realizados son muy descriptivos y no es común emplear técnicas inductivas para establecer diferencias significativas entre los diferentes tratamientos. Esto último le daría más fuerza al análisis y permitiría concluir con más contundencia empleando cierto nivel de significancia.

Una de las diferencias fundamentales entre este tipo de experimentos computacionales y los experimentos físicos es que en los primeros se tiene mayor control sobre los factores que inciden sobre una respuesta ya que estos factores son generados a partir de algoritmos estocásticos predefinidos cuyos parámetros son especificados por el investigador. En contraste, los experimentos físicos generan resultados que dependen de factores que frecuentemente no es posible controlar.

En el presente trabajo se presentan los pasos que comúnmente se siguen en el diseño de un experimento aplicados esta vez a un estudio de simulación. Posteriormente se ilustra como ejemplo la metodología y el análisis del estudio de simulación “*Robustez de un modelo de Markov de tres estados bajo distintas especificaciones distribucionales de los tiempos de transición*” [5]. Finalmente se ofrecen algunas conclusiones.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Como lo explica Montgomery en su libro de diseño de experimentos [1], para utilizar un enfoque estadístico en el diseño y análisis de un experimento es necesario que todas las personas involucradas en el proceso entiendan de qué se trata el problema, qué es lo que exactamente se va a estudiar, cómo se recolectarán los datos y tener una idea del análisis cuantitativo que se llevará a cabo. Lo mismo ocurriría en un estudio de simulación; lo más importante que hay que definir es qué se va a medir (variable(s) respuesta(s)) y en función de qué (factores y bloques). Montgomery [1] presenta en la tabla 1-1 de la página 14 una guía sencilla para diseñar un experimento. La tabla consiste en los siguientes siete pasos: 1) planteamiento del problema, 2) selección de la(s) variable(s) respuesta, 3) elección de factores y niveles, 4) elección del diseño experimental o tipo de experimento, 5) desarrollo del experimento, 6) análisis estadístico de los datos, y 7) conclusiones y recomendaciones.

Obsérvese que el planteamiento del problema lleva a deducir cuáles variables respuesta serán medidas, y a su vez, según la escala de estas

variables, qué tipo de análisis elegir. Los factores y sus niveles, tienen que ver también con el planteamiento del problema ya que de éstos van a depender las variables respuesta. La idea general es observar el comportamiento de la(s) variable(s) respuesta en función de los factores y estimar el efecto de estos últimos sobre la respuesta. Puede ser útil añadir a la lista de Montgomery [1] las variables controlables y las incontrolables. Ambas hacen referencia a variables que estarán presentes y que probablemente afectarán a las variables respuesta. Las primeras, también llamadas covariables, son controlables porque son plenamente identificables y se pueden bien sea fijar (dejar constantes durante el experimento) o medir. Las segundas son aquellas variables que no se pueden ni fijar ni medir y que se sabe harán parte del error o sesgo. En los estudios de simulación es fácil averiguar cuáles podrían ser las variables respuesta, los factores y las covariables. Variables respuesta en muchos estudios de simulación podrían ser por ejemplo el sesgo relativo, una media, una medida de dispersión o una proporción de aciertos. Como factores se tomarían aquellas variables para las cuales se desea ver el efecto sobre la respuesta. Ejemplos de factores podrían ser el tipo de distribución, el tamaño de muestra, etc. En cuanto al tipo de experimento, en términos generales se piensa en un experimento multifactorial de efectos fijos. Es muy probable que el recurso más importante en los estudios de simulación sea el tiempo invertido en las corridas de las simulaciones y que esto lleve a pensar en diseños experimentales de efectos fijos más especiales como lo son los diseños 2^k , 3^k y los diseños fraccionados; por supuesto que esto dependería del criterio del investigador. En cualquier caso es útil presentar la caja o esquema del diseño del estudio como se muestra en la Figura 1.

Una vez estén estos aspectos claros, se procede a correr las simulaciones. Al término de éstas se construye una base de datos con los resultados y se procede al análisis estadístico. Éste comenzaría con los gráficos de cajas y bigotes y en general con el uso de todas las herramientas descriptivas que ayuden a formular posibles hipótesis que serán probadas posteriormente por

medio del análisis de varianza, el análisis de regresión o las comparaciones múltiples, siempre y cuando se cumplan los tres supuestos o requisitos: 1) normalidad, 2) homocedasticidad e 3) independencia de los residuales. En caso de que alguno(s) de estos no se cumplan, habrá que pensar en una prueba o análisis no paramétrico equivalente.

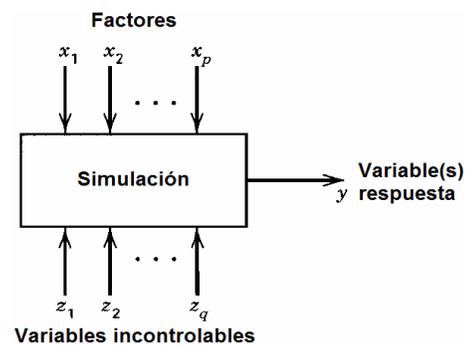


Figura 1. Esquema general de un estudio de simulación. Adaptación del esquema de un diseño experimental presentado en Montgomery [1]

Figure 1. General scheme of a simulation study. Adapted from a scheme presented in Montgomery [1]

3. ESTUDIO DE SIMULACIÓN

A continuación se presenta el planteamiento del problema, la metodología y los resultados del estudio de simulación: *Robustez de un modelo de Markov de tres estados bajo distintas especificaciones distribucionales de los tiempos de transición* [5].

3.1 Planteamiento del problema

Los modelos markovianos pueden jugar un papel muy importante en los estudios que involucran datos longitudinales bien sea de manera prospectiva o retrospectiva [6]. Se sabe que en este tipo de estudios se realizan varias mediciones en un determinado periodo de tiempo o espacio a un conjunto de individuos o elementos muestrales. Se sabe también que las medidas u observaciones repetidas que se tienen de un mismo elemento no son independientes entre sí, que existe una estructura de correlación la cual debe ser tomada en cuenta en el ajuste del modelo. Entre las posibles formas de modelar

dichas estructuras de correlación se encuentran: componentes de varianza CV, simetría compuesta CS, unstructured UN (sin estructura), AR1 (autorregresivo de orden uno), markoviana de primer orden, entre otras. Lo que hace sencilla la estimación de los parámetros cuando se utilizan los modelos markovianos es la propiedad de Markov, la que en palabras dice que *el futuro depende del pasado sólo a través del presente*. Esta propiedad se debe a la *pérdida de memoria* de la distribución Exponencial de los tiempos de transición, lo que en la realidad muchas veces no sucede debido a que los tiempos de transición se pueden distribuir de maneras distintas a la Exponencial.

El objetivo de este estudio de simulación fue estudiar el comportamiento de las estimaciones de los parámetros de las funciones de intensidad en un modelo de Markov de tres estados en presencia de datos longitudinales, como el modelo enfermedad-muerte propuesto por Harezlak et al. [7], con una estructura de correlación markoviana de primer orden [8], cuando se viola el supuesto de exponencialidad de los tiempos de transición y se varía el tamaño muestral y máximo número de visitas. El problema se basa en un modelo como el que se presenta en la Figura 2 con funciones de intensidad dadas por

$$\lambda_{ij} = \lambda_{ij}^* e^{\beta_{1ij} X_1 + \beta_{2ij} X_2} \quad (1)$$

donde λ_{ij}^* representa la función de intensidad no especificada paramétricamente cuando no se tienen en cuenta covariables. La función $e^{\beta_{1ij} X_1 + \beta_{2ij} X_2}$ especifica la forma en que la función de intensidad cambia en función de las covariables X_1 y X_2 . En realidad, β_{1ij} especifica el efecto de la variable continua, y β_{2ij} el efecto de la variable dicótoma.

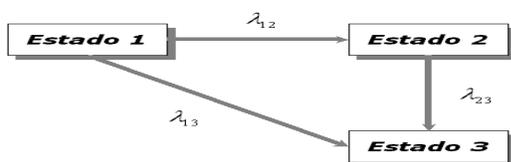


Figura 2. Modelo de tres estados con un estado absorbente (estado 3)

Figure 2. Three state model with an absorbing state (state number 3)

3.2 Metodología

El análisis de los resultados del presente estudio de simulación se llevará a cabo bajo el enfoque de un diseño experimental de efectos fijos, facilitando la presentación e interpretación de los resultados. Para ello se declararon tres factores: a) Distribución de los tiempos de transición, b) Número de individuos o tamaño de la cohorte, y c) Máximo número de visitas.

Los experimentos en este caso consisten en la estimación de los parámetros del modelo presentado en (1) después de generar los posibles escenarios o tratamientos vía simulación. Para estimar dichos parámetros se usó el método de máxima verosimilitud conjuntamente con el sistema de ecuaciones hacia adelante de Kolmogorov [8]. La maximización de la función de verosimilitud se llevó a cabo por medio del Algoritmo Simplex de Nelder y Mead [9].

3.2.1 Factores

Se declararon los siguientes tres factores. 1) *Distribución*. Se utilizaron cinco distribuciones continuas y positivas para los tiempos de transición: Exponencial, Gamma, Weibull, Lognormal y Pareto. 2) *Tamaño de muestra*. Se consideraron seis tamaños muestrales: 100, 200, 400, 800, 1000 y 1500. 3) *Máximo número de visitas*. Los niveles de este factor fueron dos: 4 y 6. En total son $5 \times 6 \times 2 = 60$ tratamientos, para cada uno de los cuales se corrieron 1000 simulaciones.

3.2.2 Variables respuestas

Para estudiar los efectos de la distribución de los tiempos de transición, el tamaño muestral y el máximo número de visitas sobre la estimación de los parámetros del modelo, se declaró como variable respuesta el sesgo relativo cuadrático. En cada tratamiento se obtienen las estimaciones puntuales de los tres parámetros del modelo. Dichas estimaciones corresponden a la media aritmética de las mil simulaciones. Posteriormente se calculó el sesgo relativo de la forma

$$\frac{\hat{\theta} - \theta}{\theta} \quad (2)$$

donde θ puede ser λ_{ij}^* , $\beta_{1,ij}$ ó $\beta_{2,ij}$. Valores cercanos a cero, indican que la estimación es buena. Cuando el sesgo relativo es mayor que cero, se dice que el parámetro fue sobreestimado, lo cual no es bueno; de lo contrario, se dice que fue subestimado, lo cual tampoco es bueno. Luego, tanto valores altos como bajos del sesgo relativo indican que las estimaciones de los parámetros no son buenas. Una manera de mejorar la interpretación de esta variable es elevándola al cuadrado; así, valores pequeños (cerca de cero) del sesgo relativo al cuadrado es indicador de buenas estimaciones, y valores altos (alejados del cero) del sesgo relativo al cuadrado es indicador de malas estimaciones. En la Figura 3 estudio se ilustra el diseño del estudio.

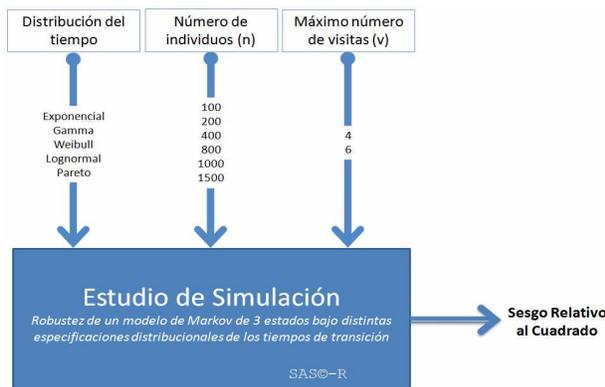


Figura 3. Diseño del estudio de simulación. Efectos fijos de tres factores y dos bloques
Figure 3. Design of a simulation study. Two blocks and three fixed effects

3.2.3 Análisis estadístico

El efecto de los factores sobre la variable respuesta sesgo relativo al cuadrado, se evaluó utilizando un modelo de regresión lineal múltiple y el análisis de varianza, controlando por los bloques tipo de parámetro y tipo de transición. El modelo de efectos fijos a ajustar para el análisis de los resultados es de la forma

$$y_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \tau_j + \gamma_k + (\alpha\tau)_{ij} + (\alpha\gamma)_{ik} + (\tau\gamma)_{jk} + (\alpha\tau\gamma)_{ijk} + \delta_l + (\delta\omega)_{lm} + \varepsilon_{ijklm} \tag{3}$$

donde μ representa la media global del sesgo relativo al cuadrado, α_i el efecto del factor distribución (con $i =$ Exponencial, Gamma, Weibull, Lognormal y Pareto), τ_j el efecto del tamaño de muestra (con $j = 100, 200, 400, 800, 1000$ y 1500), γ_k el efecto del máximo número de visitas (con $k = 2$ y 6); $(\alpha\tau)_{ij}$, $(\alpha\gamma)_{ik}$, $(\tau\gamma)_{jk}$ y $(\alpha\tau\gamma)_{ijk}$ corresponden a las interacciones entre los tres factores; δ_l y ω_m representan el efecto de los bloques tipo de parámetro y tipo de transición, respectivamente (con $l = \lambda_{ij}^*, \beta_{1,ij}$ y $\beta_{2,ij}$, y $m = 1-2, 1-3$ y $2-3$, respectivamente); finalmente, $(\delta\omega)_{lm}$ representa la interacción entre los bloques, y ε_{ijklm} el componente de error. Para todas las pruebas se consideró un nivel de significancia de 0.05. Las simulaciones fueron realizadas utilizando el software SAS/IML [10], y para el análisis de los datos se usó el paquete estadístico de dominio público R [11].

3.3 Resultados

Con el fin de simetrizar la distribución del sesgo relativo al cuadrado y homogeneizar la varianza, se utilizó la transformación logaritmo natural. Por medio de las pruebas de Bartlett y Levene [12] se probó el supuesto de homogeneidad de varianza; asimismo, la prueba Shapiro-Wilk fue utilizada para probar el supuesto de normalidad. Como se mencionó previamente, un resultado del sesgo relativo cuadrático que tienda a cero es un indicador de buenas estimaciones de los parámetros de (1). Después de emplear el algoritmo paso a paso (hacia adelante y hacia atrás), se realizó un análisis de varianza el cual se presenta en la Tabla 1. En este caso, el intercepto representa los niveles referencia de las categorías *distribución Exponencial*, *máximo número de visitas 4*, *parámetro λ_{ij}^** , y *transición 1 a 2*. Luego, los signos de las categorías restantes se interpretan tomando en cuenta tales referencias. Del análisis de varianza se puede apreciar que de los tres factores del estudio de simulación, sólo la distribución del tiempo de transición y el número máximo de visitas resultaron significativos ($P << 0.01$). Por otro lado, el bloque tipo de parámetro resultó ser

significativo explicando gran cantidad de variabilidad ($P < 0.01$). Mientras tanto, pese a que el bloque tipo de transición no es significativo ($P = 0.1$), su interacción con el bloque tipo de parámetro sí lo es ($P < 0.01$).

Tabla 1. Análisis de varianza del modelo de efectos del sesgo relativo cuadrático (3)

Table 1. Analysis of variance for the quadratic relative bias effect model (3)

Factor	G.L.	Suma de cuadrados	Media cuadrática	F	P
Distribución	4	357.9	89.5	26.7	0.0
Número visitas	1	50.5	50.5	15.0	0.0
Parámetro	2	3798.8	1899.4	565.8	0.0
Transición	2	14.2	7.1	2.1	0.1
Parámetro* Transición	4	207.4	51.9	15.4	0.0
Residuales	526	1765.7	3.4		

El hecho de que bloque tipo de parámetro resultara significativo, implica que el sesgo relativo cuadrado difiere en la estimación de por lo menos uno de los tres parámetros del modelo (1). La misma interpretación se haría para los factores distribución y máximo número de visitas. Para establecer tales diferencias, en las Figuras 4 a 9 se presentan los efectos de los factores y de los bloques por medio de gráficos de cajas y bigotes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% para la mediana del logaritmo del sesgo relativo cuadrático. A su vez, en la Tabla 2 se presentan los valores P de los niveles de los factores y de los bloques que resultaron significativos.

Al estudiar el efecto de la distribución sobre el sesgo relativo cuadrático, se aprecia claramente que es la distribución Weibull la que aporta la significancia sobre la variable respuesta. En este caso, tanto de la Figura 4 como del modelo (ver Tabla 2), se observa que el sesgo relativo fue en promedio mayor en tal distribución ($P < 0.0001$). En cuanto a las distribuciones restantes, el comportamiento del sesgo fue similar. De la Figura 5, se observa la disminución del sesgo relativo cuadrático cuando el máximo número de visitas es seis. Según el modelo, tal diferencia es significativa ($P = 0.0001$). De la Figura 6 se aprecia el comportamiento del sesgo relativo a diferentes tamaños muestrales, donde no se percibe diferencia alguna.

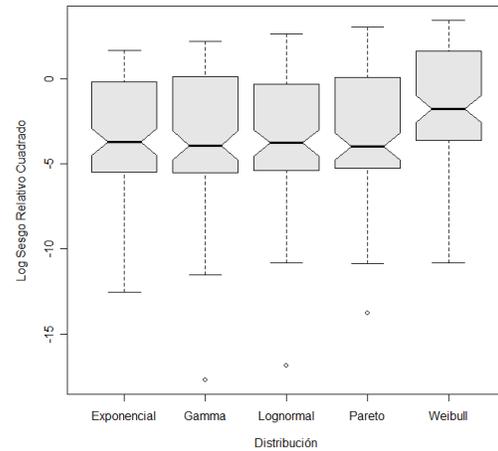


Figura 4. Efecto del factor distribución de los tiempos de transición sobre el sesgo relativo cuadrático

Figure 4. Effect of the transition times distribution factor on the quadratic relative bias

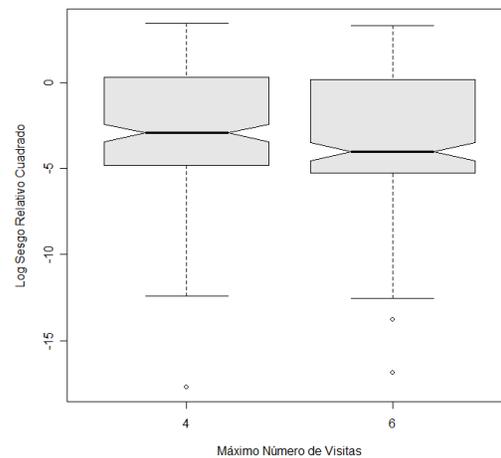


Figura 5. Efecto del factor máximo número de visitas sobre el sesgo relativo cuadrático

Figure 5. Effect of the maximum number of visits factor on the quadratic relative bias

En cuanto al efecto de los bloques, se aprecian diferencias entre el tipo de parámetro a estimar. El caso más desfavorable fue para la estimación del parámetro $\beta_{2_{ij}}$, cuyo sesgo relativo fue significativamente mayor al del parámetro referencia ($P < 0.0001$) y al del parámetro $\beta_{1_{ij}}$, según el gráfico de la Figura 7 donde se pueden observar claramente tales diferencias.

Tabla 2. Significancia de los factores y de los bloques obre el sesgo relativo cuadrático
Table 2. Statistical significance of factors and blocks on the quadratic relative bias

Factor o Bloque	Estimación	Error estándar	Valor t	Valor P
(Intercepto)	-3.8718	0.295	-13.12	0.0000
Distribución				
Gamma	-0.0470	0.249	-0.19	0.8513
Lognormal	-0.0745	0.249	-0.30	0.7651
Weibull	2.0013	0.249	8.03	0.0000
Pareto	-0.0101	0.249	-0.04	0.9678
Máximo número de visitas				
6	-0.6115	0.158	-3.88	0.0001
Tipo de parámetro				
β_{1ij}	-1.6226	0.334	-4.85	0.0000
β_{2ij}	4.5284	0.334	13.54	0.0000
Tipo de transición				
1 a 3	-0.5180	0.334	-1.55	0.1221
2 a 3	0.3061	0.334	0.92	0.3605
Tipo de parámetro * Tipo de transición				
β_{1ij} * 1 a 3	0.9270	0.473	1.96	0.0506
β_{2ij} * 1 a 3	-0.5128	0.473	-1.08	0.2788
β_{1ij} * 2 a 3	-1.8967	0.473	-4.01	0.0001
β_{2ij} * 2 a 3	0.1135	0.473	0.24	0.8104

R² ajustado: **0.71**

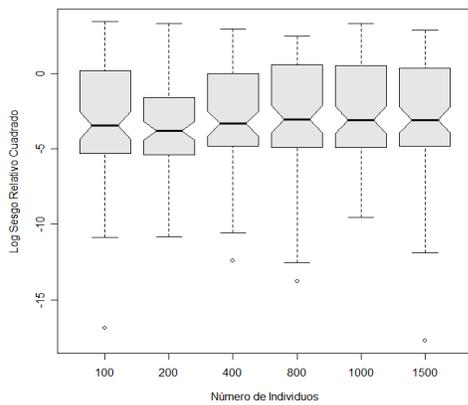


Figura 6. Efecto del factor tamaño de muestra sobre el sesgo relativo cuadrático

Figure 6. Effect of the sample size factor on the quadratic relative bias

En cambio, el comportamiento del parámetro β_{1ij} fue el mejor, dado que el sesgo relativo cuadrático cometido en esta estimación fue significativamente menor ($P < 0.0001$). En cuanto al factor tipo de transición, se observó que el comportamiento del sesgo relativo cuadrático fue similar en las tres transiciones (Figura 8). Sin embargo, de la Figura 9 se puede observar el efecto de la interacción entre los bloques tipo de parámetro y tipo de transición donde se aprecia que tal efecto es aportado por el

parámetro β_{1ij} en las transiciones 1-3 y 2-3, cuyo comportamiento fue diferente en los otros dos parámetros.

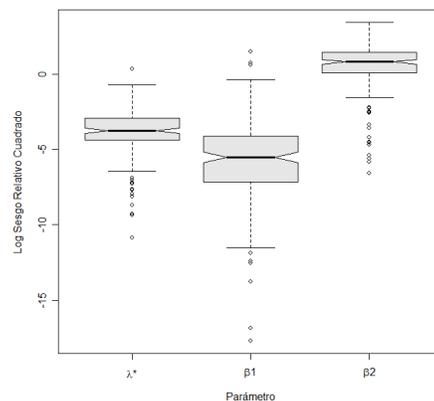


Figura 7. Efecto del bloque tipo de parámetro sobre el sesgo relativo cuadrático

Figure 7. Effect of the parameter type block on the quadratic relative bias

En resumen, se destaca el efecto desfavorable sobre el sesgo relativo de la distribución Weibull, el efecto favorable de realizar máximo 6 visitas, y las diferencias en media del sesgo relativo cuadrático entre las estimaciones de los tres parámetros del modelo (1).

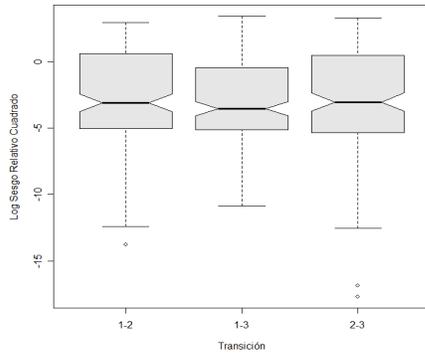


Figura 8. Efecto del bloque tipo de transición sobre el sesgo relativo cuadrático

Figure 8. Effect of the transition type block on the quadratic relative bias

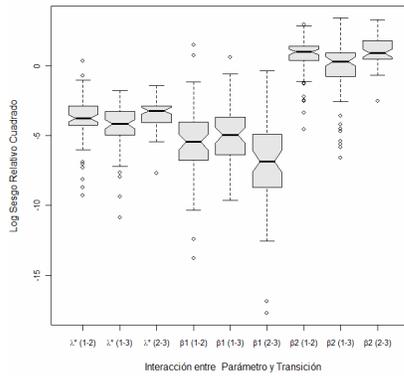


Figura 9. Efecto de la interacción entre los bloques tipo de parámetro y tipo de transición

Figure 9. Effect of the parameter type block transition type block interaction

3.4 Conclusiones del estudio de simulación

1. De las cinco distribuciones de los tiempos de transición estudiadas, se encontró que sólo la Weibull se diferencia de las demás distribuciones de manera desfavorable. El comportamiento de las otras distribuciones fue muy similar entre sí. Luego, hasta ahora se podría pensar que en el caso de que los tiempos de transición se distribuyeran Weibull, las estimaciones de los parámetros se verían seriamente afectadas. De otro lado, si la distribución de los tiempos de transición no siguen una distribución Exponencial, pero sí una Gamma, Lognormal o Pareto, no habrían problemas con dichas estimaciones.

2. Observar a un sujeto de la cohorte más frecuentemente, mejora las estimaciones de los parámetros. Esto fue lo que reveló el estudio cuando se observó que tales estimaciones mejoraban cuando el máximo número de visitas era 6 en vez de 4, lo cual tiene su lógica en el sentido de que observar a un individuo más veces, equivale a capturar mayor cantidad de información.
3. Contrario a lo que suele pensarse, el tamaño muestral o número de individuos en este tipo de modelos, no resultó relevante en la estimación de los parámetros. Del estudio se observó que el sesgo relativo no se vio afectado al variar el número de individuos. Esto hace pensar que para estudiar un fenómeno por medio de un modelo de Markov de tres estados como el que se presenta en este trabajo, no se requieren cohortes grandes, basta con una que cuente con 100 individuos y ésta equivaldría a una con 1000 ó 1500.
4. La estimación de los parámetros en el modelo markoviano de tres estados depende más del tipo de parámetro a estimar, que del tipo de transición. Como se vio, existen marcadas diferencias en cuanto al sesgo relativo en la estimación de λ_{ij}^* y los coeficientes de las variables estudiadas en cierto fenómeno, en este caso β_{1ij} y β_{2ij} . Las deficiencias en la estimación de λ_{ij}^* no deberían representar mayor preocupación, pues al calcular una razón de funciones de intensidad (razón de riesgos), éste se cancela. Por su lado, las diferencias en la estimación de los coeficientes β_{1ij} y β_{2ij} , puede deberse muy seguramente al tipo de variable en cuestión. Así lo deja ver el hecho de que el sesgo cometido en la estimación del coeficiente β_{2ij} , el cual corresponde al efecto de una variable dicótoma, es mayor que el cometido en la estimación del coeficiente β_{1ij} , que corresponde al efecto de una variable continua.

4. DISCUSIÓN

Se pudo apreciar las ventajas de emplear la metodología del diseño experimental en los estudios de simulación. Al realizar el análisis de los resultados de la simulación por medio de

métodos inferenciales, se pudo concluir con cierto nivel de significancia sobre los efectos que los factores ejercen sobre la variable respuesta, en este caso: logaritmo del sesgo relativo cuadrado. En muchas de las interpretaciones realizadas sobre esta variable respuesta no se enfatizó sobre la transformación logaritmo ya que al tratarse de una función monótona la interpretación es idéntica.

Al parecer, emplear este tipo de análisis mejora la calidad de las conclusiones (siendo éstas más contundentes) y la presentación de los resultados de los estudios de simulación. De otro lado, considerar estudios de simulación bajo el enfoque de diseños factoriales 2^k , 3^k o fraccionados podría llevar a pensar en estudiar muchos factores a la vez optimizando de tal manera el tiempo que se invierte en la corrida de las simulaciones. Hasta ahora sólo se ha comentado sobre diseños de efectos fijos, pero podría ser útil valorar la utilización de los diseños de efectos aleatorios como un método de identificación de posibles factores relevantes que deberían ser tenidos en cuenta. La invitación con este manuscrito es motivar a los investigadores que trabajan en el área de la estadística a implementar la metodología del diseño y análisis de experimentos en los estudios de simulación; en otras palabras, aplicar de lo que sabemos, en este tipo de análisis.

5. AGRADECIMIENTOS

Al Grupo Infección y Cáncer de la Universidad de Antioquia y a la Escuela de Microbiología de la misma universidad. A la Escuela de Estadística de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

REFERENCIAS

- [1] MONTGOMERY, DOUGLAS. Design and analysis of experiments. Fifth Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997.
- [2] NETER, J; KUTNER, M; NACHTSHEIM, C; WASSERMAN, W. Applied linear

statistical models. Fourth Edition. McGraw Hill, 1996.

[3] LAW, A.; KELTON, W. Simulation Modeling and Analysis. Third edition. New York: Mc Graw Hill , 2000.

[4] ROBERT, C. and CASELLA, G. Monte Carlo Statistical Methods. New York: Springer. 2004.

[5] BAENA ZAPATA, ARMANDO. Robustez de un modelo de Markov de tres estados bajo distintas especificaciones distribucionales de los tiempos de transición. [Tesis de Maestría]. Medellín: Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, Escuela de Estadística, 2007.

[6] SALAZAR URIBE, JUAN CARLOS. Multi-state Markov models for longitudinal data [PhD thesis]. Lexington, KY: University of Kentucky, 2004.

[7] HAREZLAK, J., GAO, S., HUI, SL. An illness death stochastic model in the analysis of longitudinal dementia data. Statistics in Medicine. 2003, vol 22, núm. 9, p. 1465 1475.

[8] BHAT, U. NARAYAN. Elements of Applied Stochastic Processes. Second Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1984. 685.

[9] NELDER, JA AND MEAD, R. A simplex method for function maximization. The computer Journal. 1965, vol 67, p. 308 313.

[10] SAS Institute Inc. SAS IML Software: Usage and Reference. Cary, NC, USA. 1990.

[11] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. [Vienna, Austria]. Disponible en Web: <<http://www.R-project.org>>

[12] CONOVER, W., JOHNSON, M.E., and JOHNSON, M. A comparative study of test of homogeneity of variances, with applications to the Outer Continental Shelf Bidding Data. Technometrics 23, 351-361.