



CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN  
MATEMÁTICAS, A. C.

---

Comparación de distribuciones estadísticas  
para tiempos de espera en Neurobiología

TESIS

Para obtener el título de

Maestro en Ciencias con Orientación en

Probabilidad y Estadística.

Presenta:

Luis Cornelio Castillo Cabay

Directora: Dra. Eloísa Díaz-Francés Murguía

Guanajuato, Gto. México, Julio de 2010



## Centro de Investigación en Matemáticas, A.C.

### Acta de Examen de Grado

Acta No.: 020

Libro No.: 002

Foja No.: 020

En la Ciudad de Guanajuato, Gto., siendo las 16:00 horas del día 14 de julio del año 2010, se reunieron los miembros del jurado integrado por los señores:

**DR. JOSÉ ANDRÉS CHRISTEN GRACIA**  
**DR. ENRIQUE RAÚL VILLA DIHARCE**  
**DRA. ELOÍSA DÍAZ-FRANCÉS MURGUÍA**

(CIMAT)  
(CIMAT)  
(CIMAT)

bajo la presidencia del primero y con carácter de secretario el segundo, para proceder a efectuar el examen que para obtener el grado de



**MAESTRO EN CIENCIAS  
CON ESPECIALIDAD EN PROBABILIDAD Y ESTADÍSTICA**

sustenta

**LUIS CORNELIO CASTILLO CABAY**

en cumplimiento con lo establecido en los reglamentos y lineamientos de estudios de posgrado del Centro de Investigación en Matemáticas, A.C., mediante la presentación de la tesis

**"COMPARACIÓN DE DISTRIBUCIONES ESTADÍSTICAS  
PARA TIEMPOS DE ESPERA EN NEUROBIOLOGÍA".**

Los miembros del jurado examinaron alternadamente al (la) sustentante y después de deliberar entre sí resolvieron declararlo (a):

*Aprobado*

**DR. JOSÉ ANDRÉS CHRISTEN GRACIA**  
Presidente

**DR. ENRIQUE RAÚL VILLA DIHARCE**  
Secretario

**DRA. ELOÍSA DÍAZ-FRANCÉS MURGUÍA**  
Vocal

**DR. OSCAR ADOLFO SÁNCHEZ VALENZUELA**  
Director General

# Agradecimientos

Quiero manifestar mi deuda inconmensurable con el Centro de Investigaciones Matemáticas, A. C. (CIMAT) por recibirme en su programa de Maestría en Probabilidad y Estadística, a más de brindarme sus comodidades para un desarrollo confortable de los estudios. Igualmente, debo reconocer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT por el sustento económico durante el tiempo de permanencia en el programa de estudios y finalmente una gratitud especial a México por haberme acogido junto con mi familia en esta ciudad de Guanajuato.

Dejo constancia del apoyo incansable, la ayuda invaluable y la sobreprotección que demostró en el proceso de ingreso al CIMAT, en clases y en la dirección de esta tesis, a la Dra. Eloísa Díaz Francés Murguía.

Por otro lado, honrando a mis mayores que de una u otra manera me inculcaron a dar el “pai papá y pai mamá”, aprovecho este espacio para la obediencia, más aún luego de este “retiro académico”:

A la Vida	Por darme el tiempo de cumplir sueños.
A la Valentina	Por el acolite.
A la Ivanna	Por ser la princesa.
Al Felipe	Por ser un autentico hijo de su padre y madre.
A mamá Lucha	Por sus bendiciones, que siempre han sido recibidas.
A papá Vitos	Por los 4 dedos de frente.
Al Víctor Hugo	Por considerarme su 4to hijo.
Al Gonzalo	Un tenaz cuchinbolo, el cuñado propio.
A los Castillos	Por mimarme demasiado y convertirme en el “más querido”
A los panas de Ecuador	Por el “si se puede”.

# Prefacio

Los modelos de cualquier área del conocimiento, en particular los modelos estadísticos son aproximaciones simplificadoras de la realidad, que es compleja, a la que buscan describir para tratar de entenderla mejor y en ocasiones predecirla. En tal sentido, a la luz de datos observados de algún fenómeno aleatorio de interés, los modelos resultan susceptibles de ser planteados, estimados, validados y/o mejorados o cambiados para describir mejor la realidad observada.

En este trabajo, se proponen modelos estadísticos paramétricos para describir tiempos de espera de ratas para realizar tareas específicas relacionadas con el aprendizaje y la memoria en experimentos de Neurobiología. Por una parte se adopta aquí un enfoque mecanista en donde se plantean modelos estadísticos que históricamente han mostrado explicar la génesis de tiempos de espera en general, como son los modelos Lognormal, Exponencial y Weibull. Por otra parte también se adopta en parte un enfoque de modelación empírica, pues se ajustan y comparan estos modelos para los datos observados y se elige un modelo razonable que ajuste bien a los datos según criterios visuales gráficos, con base en dos criterios de optimalidad, que son la razón de verosimilitudes y el criterio de Akaike. Así, el carácter de los modelos planteados tiene un poco de los dos enfoques.

Debido a que había seis tratamientos de interés, se formaron con base en ellos grupos independientes de datos, algunos con censura, en tres momentos distintos de tiempo que interesaban modelar y comparar. El reto de este trabajo fue modelar los tiempos de espera con una misma familia de modelos que permitiera incorporar los datos censurados y que perteneciendo a una sola familia se facilitaran así realizar las comparaciones de interés. Se encontró que la misma familia de modelos Weibull resultó razonable para todos los grupos y para la comparación se aplicaron diversas herramientas estadísticas de manera

innovadora en el área de Neurobiología.

En el Capítulo 1, se describen los datos de tiempos de espera que se analizarán, su contexto y relevancia en Neurobiología. También se presenta el problema estadístico asociado de comparación de grupos sujetos a tratamientos distintos. Se menciona además algunas de las técnicas estadísticas utilizadas por los investigadores en Neurobiología y las pruebas de hipótesis no paramétricas sobre medias y medianas que suelen plantear para comparar grupos de datos.

En el Capítulo 2, se resumen los conceptos y modelos estadísticos principales que se usaron. Se explica como se pueden comparar varios modelos razonables para unos datos y elegir al que los describa mejor, según ciertos criterios. Se destaca en este capítulo los conceptos de estimación de parámetros de manera puntual y por intervalos de verosimilitud.

En el Capítulo 3 se presenta la modelación estadística de los grupos de datos de interés así como la comparación de dichos grupos a través de las distribuciones estadísticas que se estimaron. Finalmente en el Capítulo 4 se presentan las conclusiones generales.

Las aportaciones principales de esta tesis fueron: a) Encontrar una familia paramétrica de modelos estadísticos para describir los datos de interés en Neurobiología, b) Presentar las herramientas estadísticas pertinentes para comparar las distribuciones estimadas de los grupos de interés y c) Contrastar los resultados obtenidos en este trabajo con los tradicionales que se dan en Neurobiología al usar pruebas de comparación de medias y medianas no paramétricas.

Es importante resaltar que los resultados de modelos estadísticos paramétricos cuando éstos son adecuados siempre serán mucho más informativos que los resultados de métodos no paramétricos. Eso ocurrió con el problema de interés que aquí se describe.

El problema trabajado en la tesis y los datos experimentales nos fueron amablemente proporcionados por la Lic. Sofía González Salinas quien trabaja en el equipo de investigación en Neurobiología del Dr. Roberto Prado Alcaclá del Instituto de Neurobiología de la UNAM, en Querétaro.

Los métodos estadísticos que se describen aquí se programaron en el lenguaje matricial de cómputo gratuito R que se puede descargar del Internet en [www.r-project.org](http://www.r-project.org).

Elaboré esta tesis durante mi estancia en el Centro de Investigación en Matemáticas, mientras cursaba los últimos dos semestres de la Maestría en Ciencias con orientación en Estadística del CIMAT.

# Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>III</b>
<b>Prefacio</b>	<b>IV</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Descripción del problema. . . . .	1
<b>2. Modelación de tiempos de espera.</b>	<b>7</b>
2.1. Conceptos estadísticos básicos. . . . .	7
2.1.1. La función de verosimilitud. . . . .	8
2.1.2. Desigualdad estocástica. . . . .	11
2.1.3. Curva ROC. . . . .	12
2.1.4. Validación de modelos. . . . .	13
2.1.5. Comparación y selección de modelos para una muestra. . . . .	20
2.2. Distribuciones para tiempos de espera. . . . .	21
2.2.1. Distribución Exponencial. . . . .	21
2.2.2. Distribución Weibull. . . . .	22
2.2.3. Distribución Lognormal. . . . .	22
<b>3. Modelación estadística</b>	<b>24</b>
3.1. Descripción de los datos . . . . .	24
3.1.1. El peso . . . . .	25
3.1.2. La dosis . . . . .	27
3.1.3. Los tiempos de entrada . . . . .	29

---

3.1.4. Los tiempos de escape . . . . .	30
3.1.5. Los tiempos de retención . . . . .	32
3.2. Estimación y validación de modelos para tiempos de entrada . . . . .	36
3.3. Estimación y validación de modelos para tiempos de escape . . . . .	38
3.4. Estimación y validación de modelos para tiempos de retención . . . . .	41
3.5. Comparación de distribuciones para grupos . . . . .	43
3.6. Comparación de distribuciones para tiempos de entrada . . . . .	50
3.7. Comparación de distribuciones para tiempos de escape . . . . .	54
3.7.1. Comparación por amperajes . . . . .	55
3.7.2. Comparación por fármaco . . . . .	67
3.8. Comparación de distribuciones para tiempos de retención . . . . .	77
3.8.1. Comparación por amperajes . . . . .	78
3.8.2. Comparación por fármaco . . . . .	95
3.9. Conclusiones sobre las comparaciones de tratamientos . . . . .	103
<b>4. Conclusiones Generales</b>	<b>106</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>108</b>



# Capítulo 1

## Introducción

En este trabajo se proponen modelos estadísticos paramétricos para los tiempos de espera de ratas (algunos con censura) obtenidos como parte de un conjunto de experimentos sobre memoria y aprendizaje, realizados por el grupo de trabajo del Dr. Roberto Prado Alcalá y la Lic. Sofía González Salinas del Instituto de Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla en Querétaro. El enfoque de verosimilitud usado simplifica notablemente el análisis de los datos, en particular de los censurados. En la literatura de Neurobiología no se han considerado comparaciones paramétricas para tiempos de espera con anterioridad debido a la falta de conocimiento del manejo estadístico actual para datos censurados.

Además, aquí se presentan varias formas analíticas y gráficas para comparar las distribuciones estadísticas estimadas de interés que resultan ser muy informativas.

### 1.1. Descripción del problema.

En el ámbito de Neurobiología, a menudo se requiere evaluar el efecto de diferentes drogas en la memoria o en el aprendizaje. Los experimentos diseñados para el efecto conllevan, entre otros, el medir y comparar los tiempos que les toma a las unidades experimentales la realización de alguna tarea. Sin embargo, en no pocas ocasiones, varias de las unidades experimentales no completan la tarea dentro de un plazo máximo de espera, esto trae consigo, el registro de un dato censurado.

Los métodos de comparación utilizados generalmente son no paramétricos como los

de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney (Díaz-Trujillo, et al, 2009, González Salinas, 2009). También se comparan las medianas de los grupos de interés (Cobos, 1996, Prado-Alcalá, 2003) o se usan pruebas de comparaciones múltiples como las de Tukey y Scheffè. Incluso, bajo ciertas condiciones suele emplearse el ANOVA. Evidentemente, todas estas pruebas se limitan a rechazar, o no, la hipótesis de igualdad del parámetro de interés (media o mediana) en los distintos grupos de estudio.

Así, este trabajo pretende comparar los tiempos de espera pero incorporando también a los tiempos censurados, que se presentan en Neurociencias. Se utilizarán modelos estadísticos paramétricos para describir la distribución de los tiempos de espera. Para esto, se propone:

1. Plantear modelos paramétricos razonables para los datos.
2. Elegir el modelo estadístico que mejor describa a los datos bajo el contexto del experimento.
3. Ensayar métodos alternativos de comparación de los modelos seleccionados para los tiempos  $X$ ,  $Y$  de cada grupo de estudio: Comparar las distribuciones y densidades estimadas, las curvas de contornos de verosimilitud de los parámetros, las curvas ROC (Curvas características operativas del receptor, *Receiver Operating Characteristic Curves*) y el área bajo dicha curva que corresponde a  $P[X < Y]$  (Alonzo y Sullivan-Pepe, 2002).

Los datos de interés para este trabajo corresponden a tiempos de espera de ratas obtenidos como parte de un conjunto de experimentos sobre memoria y aprendizaje, realizados por el grupo de trabajo del Dr. Prado-Alcalá de la UNAM. Acorde con González (2009), el proceso de obtención de los datos puede esquematizarse de la siguiente manera:

A) *Delimitación.-*

- Se trata de un estudio del aprendizaje y memoria
- Para el experimento se utilizaron ratas de la cepa Wistar, las cuales se emplean por su fácil manipulación, constitución cerebral similar a la del humano y por su capacidad de aprender tareas sencillas.



Figura 1.1: Rata tipo Wistar.

- El experimento al cual se someten las ratas recibe el nombre de “Tarea de Evitación Inhibitoria” que utilizan tareas donde el animal tiene que asociar una acción con un castigo o un incentivo.
- Las ratas seleccionados son en general hembras de la misma edad y peso, entre 250 y 300 gramos.

*B) Preparación.-*

- Inicialmente se tiene un periodo de liberación de tensión, tres días antes de la prueba y que consiste manipular y acariciar a la rata.
- Las ratas son asignadas al azar a uno de dos grupos de estudio, según el fármaco que se les inyecte: (a) La Cicloheximida (*Chx*), que es la sustancia que se desea evaluar como Inhibitoria; (b) El Vehículo (*Veh*), que es una sustancia inerte sin efecto. La inyección del fármaco ocurre 30 minutos antes de llevar a cabo el experimento.
- El ambiente de trabajo adaptado es una habitación libre de ruido en la cual se prepara la cámara de ensayos. Esta cámara consta de dos compartimentos: El compartimento del lado izquierdo es un ambiente que puede ser iluminado y por ende puede convertirse en un medio hostil para la rata ya que este tipo de ratas (albinas) no soportan la luz. El compartimento del lado derecho es un ambiente oscuro pero susceptible de transmitir corriente eléctrica a voluntad del experimentador, la corriente eléctrica se la mide en miliamperios (*mA*).
- Naturalmente, se cuida que no haya influencia de agentes externos al experimento.



Figura 1.2: Cámara de ensayos.

*C) Fases.-*

El experimento en sí, consiste en medir el tiempo que le toma a la rata completar tres fases: Entrada, Escape y Retención.

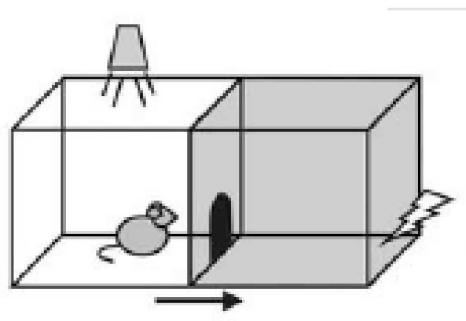


Figura 1.3: Esquema de las fases del experimento.

■ *Medición del tiempo de entrada*

Una vez que la rata ha sido preparada e inyectada, se procede a depositarla en el lado izquierdo de la cámara y cerrar la compuerta superior, se enciende la luz y se inicia con el registro del tiempo que le tome a la rata cruzar al lado derecho que está oscuro.

Una vez que la rata cruce el umbral entre cámaras, se cierra la compuerta y se establece el tiempo de entrada.

- *Medición del tiempo de escape*

Cerrada la compuerta entre cámaras, se aplica por 5 segundos una descarga eléctrica, que puede ser de distintos amperajes: 0.8 mA, 2.4 mA o 3.2 mA. Luego de ello se abre la compuerta entre cámaras y se contabiliza el tiempo que le tome a la rata salir del compartimento. Este tiempo se denomina tiempo de escape.

- *Medición del tiempo de retención*

Cuando hayan pasado 24 horas de la medición de tiempos de entrada y escape, se procede a la prueba de retención, que consiste en depositar nuevamente al animal en el lado izquierdo de la cámara, cerrar la puerta superior, encender la luz y esperar a que la rata cruce al compartimento oscuro. Sin embargo, no todas las ratas cruzan el umbral y a lo más se espera un tiempo máximo de 600 segundos para dar por terminada la prueba.

El tiempo de retención será entonces el tiempo que le tome a la rata cruzar el umbral o el tiempo máximo de espera. Hay que notar que en esta etapa, no se realiza descarga eléctrica, únicamente se espera a que la rata cruce el umbral o que finalice el tiempo máximo de 600 segundos.

El hecho de que varias ratas no crucen el umbral y que se suspenda el experimento a los 600 segundos, genera observaciones censuradas por la derecha. No se sabe con certeza el tiempo que les hubiera tomado a estas ratas cruzar el umbral. Solamente se sabe que es mayor a los 600 segundos.

Un detalle que llamó la atención, en el desarrollo de este trabajo, es que cuando el choque eléctrico había sido fuerte, la rata permanecía en el centro de la cámara sin moverse por un periodo de tiempo, dando una impresión de susto. Después de este momento, procedía como en el experimento de entrada, a explorar su entorno.

- *Análisis estadísticos*

Una vez que se tienen los tiempos de entrada, escape y retención de cada animal, se procede a realizar los análisis estadísticos usualmente no paramétricos que buscan establecer diferencias entre los tiempos que les toma cruzar el umbral a las ratas, según se les haya inyectado Chx y Veh y aplicado alguno de los amperajes.

En el caso de este trabajo, el proceso experimental conlleva el problema estadístico de comparar distribuciones estimadas de los tiempos de espera para grupos de ratas que interese contrastar según fármaco, amperaje y fármaco-amperaje (*tratamiento*). Por ejemplo, si el fármaco Chx tiene efecto inhibitorio en la memoria, se esperaría que las ratas que lo hayan recibido, a pesar de recibir descargas eléctricas fuertes, tuvieran tiempos de retención estocásticamente menores, que las ratas que no recibieron el fármaco.

# Capítulo 2

## Modelación de tiempos de espera.

En el ámbito de la Confiabilidad (Meeker y Escobar, 1988, Secciones 1.1.3 y 4.8; Kalbfleisch y Prentice, 2002, Sección 2.2.2 y Lawless, 2003, Sección 1.3.2); se sugiere considerar entre otros modelos para los tiempos de espera, las distribuciones Exponencial, Weibull y Lognormal. Estos modelos se han usado con anterioridad para modelar tiempos de espera en contextos diferentes a los tratados en este trabajo.

Adicionalmente, es necesario considerar un método de estimación de parámetros del modelo que permita la inclusión de la censura junto con un criterio de selección del modelo más plausible para el fenómeno estudiado. Así, se estimaran por máxima verosimilitud los parámetros y se darán los intervalos de verosimilitud para ellos. Las razones de verosimilitud y el criterio de Akaike se usará para la selección del modelo más razonable.

Una vez elegido el modelo, se puede proceder a comparar los grupos de datos de interés. Esto permitirá concluir acerca de las diferencias o similitudes existentes entre los grupos de estudio.

### 2.1. Conceptos estadísticos básicos.

A continuación se enlistan algunos de los conceptos básicos que se utilizan en este trabajo y que pueden ampliarse en las referencias dadas.

### 2.1.1. La función de verosimilitud.

**Definición 1** Sea  $t_1, t_2, \dots, t_n$  una muestra de variables aleatorias continuas, independientes e idénticamente distribuidas (i.i.d) con función de distribución  $F(t; \theta)$  y densidad  $f(t; \theta)$ . El producto de las densidades evaluadas en cada tiempo observado resulta ser la aproximación continua de la función de verosimilitud (Kalbfleisch, 1985, Sección 9.4).

$$L(\theta; \underline{t}) = \prod_{i=1}^n f(t_i, \theta). \quad (2.1)$$

A esta aproximación se llama aquí “función de verosimilitud” como lo hacen muchos libros de texto estadísticos.

**Definición 2** La Log-Verosimilitud se define como el logaritmo natural ( $\log$ ) de la función de verosimilitud dada en 2.1,

$$l(\theta; \underline{t}) = \log L(\theta; \underline{t}) = \sum_{i=1}^n \log f(t_i, \theta). \quad (2.2)$$

Generalmente conviene utilizar esta función para optimizarla.

**Definición 3** El estimador de máxima verosimilitud (EMV) se define como el valor que maximiza la función de log-verosimilitud 2.2:

$$\hat{\theta} = \arg \left\{ \max_{\theta} l(\theta; \underline{t}) \right\}. \quad (2.3)$$

Este es el valor de los parámetros que maximiza la probabilidad de haber tenido la muestra observada.

En términos generales, encontrar los valores de  $\hat{\theta}$  no siempre es posible hacerlo algebraicamente, por lo cual hay que hacerlo numéricamente. En este trabajo se realizaron programas en el lenguaje R, utilizando funciones optimizadoras como OPTIM para maximización y UNIROOT para determinar raíces univariadas. Para la resolución de sistemas no lineales de ecuaciones se usó el paquete BB. Hay que destacar que el software R tiene funciones FITDISTR y MLE que permiten estimar los parámetros de varios modelos



(Ricci, 2005, Sección 4) usando criterios de máxima verosimilitud pero que no incluyen la estimación con datos censurados.

Cuando se usa aproximaciones numéricas, se requiere dar valores iniciales que permitan encontrar rápidamente los valores óptimos. En el software R se utilizó el paquete TCLK para proponer valores iniciales razonables para los algoritmos de optimización de la función de log-verosimilitud. Este paquete permite visualizar gráficamente los cambios en las funciones deseadas según se cambien los parámetros.

Una propiedad relevante del *EMV* es que es invariante bajo reparametrizaciones uno a uno  $\varphi = g(\theta)$  donde  $g$  es continua y monótona. Es decir, si  $\hat{\theta}$  es el *EMV* de  $\theta$ , entonces  $\hat{\varphi} = g(\hat{\theta})$  es el *EMV* de  $\varphi$ .

**Definición 4** *Verosimilitud para muestras censuradas.*

*Supóngase que se tienen  $t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(r)}$  datos observados y  $t_{(r+1)}, t_{(r+2)}, \dots, t_{(n)}$  datos censurados por la derecha en un tiempo común  $t_c$ , donde  $r > 1$  es el número de datos observados y  $n - r$ , el número de valores censurados. Las funciones de verosimilitud y log-verosimilitud se definen como:*

$$L(\theta; \underline{t}) = \prod_{i=1}^r f(t_i; \theta) \prod_{i=r+1}^n P(T > t_c), \quad (2.4)$$

$$= \prod_{i=1}^r f(t_i; \theta) \{ [1 - F(t_c; \theta)]^{n-r} \}, y \quad (2.5)$$

$$l(\theta; \underline{t}) = \sum_{i=1}^r \log f(t_i; \theta) + (n - r) \log [1 - F(t_c; \theta)]. \quad (2.6)$$

Cabe resaltar que en el caso de no tener datos censurados, es decir, cuando  $n = r$ , en la ecuación 2.6 el segundo término se anula ya que  $n - r = 0$ . Así, esta definición generaliza la Definición dada en 2.2.

**Definición 5** *La Verosimilitud Relativa (Sprot, 2000, Sección 2.4 y Kalbfleisch, 1985, Sección 10.2) es el resultado de estandarizar la función de verosimilitud con respecto a su*

máximo:

$$R(\theta; \underline{t}) = \frac{L(\theta; \underline{t})}{L(\hat{\theta}; \underline{t})} = \exp \left( l(\theta; \underline{t}) - l(\hat{\theta}; \underline{t}) \right). \quad (2.7)$$

Esta forma relativa de la verosimilitud permite tener una representación única que no involucra constantes arbitrarias. Nótese que  $R(\theta; \underline{t})$  yace en el intervalo  $[0, 1]$  para todo valor del parámetro  $\theta$ , de hecho,  $R(\hat{\theta}; \underline{t}) = 1$ . Esto sin duda, permite evaluar la plausibilidad de cualquier valor del parámetro  $\theta$  con respecto del máximo verosímil  $\hat{\theta}$ , basado en la muestra observada.

**Definición 6** *Los intervalos o regiones de verosimilitud,  $IV(c)$ , para  $\theta$  de nivel  $c$ , permiten hacer inferencia sobre el parámetro de interés pues cualquier valor del parámetro dentro de ellos hace más plausible a los datos observados que los valores de parámetros fuera de estas regiones. Se definen como*

$$IV(c) = \{\theta \mid R(\theta; \underline{t}) \geq c\}, \quad (2.8)$$

donde  $0 \leq c \leq 1$ .

Para el caso que  $\theta$  sea unidimensional o bidimensional, es común considerar un nivel de  $c = 0.15$ .

Nótese que el intervalo de verosimilitud para  $\theta$ , su curva de nivel o contorno de nivel  $c$  se encuentra como la solución de la ecuación  $R(\theta; \underline{t}) = c$ .

**Definición 7** *La Verosimilitud Perfil o maximizada.*

Para hacer inferencias por separado de un parámetro de interés  $\theta_1$  en presencia de otros de estorbo  $\theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k$ , la verosimilitud perfil o maximizada (Sprott, 2000, Sección 4.1) de  $\theta_1$  se define como:

$$L_p(\theta_1; \underline{t}) = \max_{(\theta_2, \dots, \theta_k) | \theta_1} L(\theta; \underline{t}). \quad (2.9)$$

No siempre es posible encontrar una expresión algebraica cerrada y simple para la verosimilitud perfil. En esos casos es necesario utilizar procedimientos numéricos para determinarla.

### 2.1.2. Desigualdad estocástica.

Una idea importante cuando se desea comparar las distribuciones de dos variables aleatorias es plantear la relación  $X < Y$ . Esto implica considerar que una variable  $Y$  es estocásticamente más grande que una variable  $X$ , lo cual se da si la función de distribución de  $Y$  nunca es mayor que la de  $X$ . Es decir, se dice que  $X$  es estocásticamente menor que  $Y$ ,  $X < Y$ , sí y solamente sí  $F_Y(t) < F_X(t)$  para todo  $t$ .

Se puede ejemplificar la desigualdad estocástica para variables aleatorias tipo exponencial con parámetros  $\alpha = 15$  y  $\beta = 150$  a través de las siguientes gráficas:

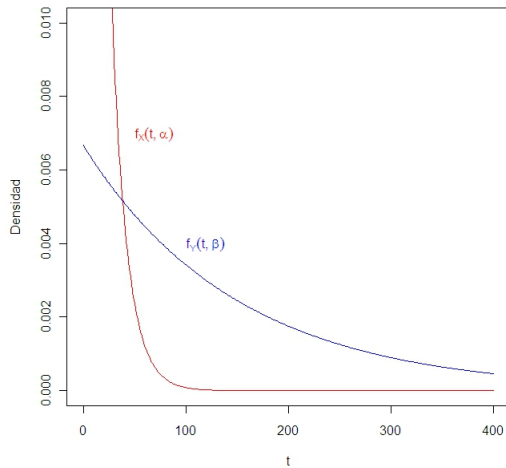


Figura 2.1: Densidades exponenciales de parámetros  $\alpha=15$  y  $\beta=150$ .

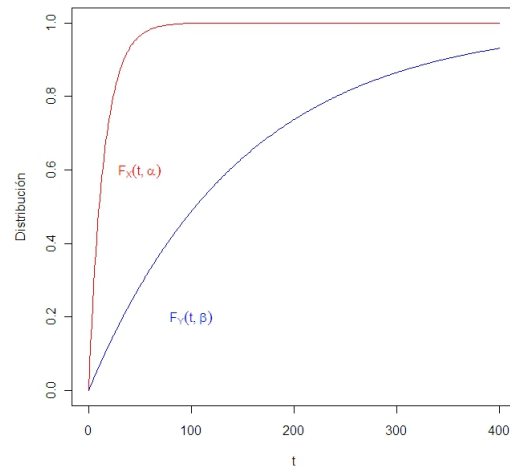


Figura 2.2: Distribuciones exponenciales de parámetros  $\alpha=15$  y  $\beta=150$ .

Acorde con la definición, la variable  $X \sim \exp(\alpha=15)$  es menor estocásticamente que la variable  $Y \sim \exp(\beta=150)$ .

En este caso, se plantea la estimación del parámetro  $\theta = P(X < Y; \alpha, \beta)$ , (Kotz, 2003, Capítulo 2, Montoya, 2008, Sección 4.2) que se define como:

$$\begin{aligned}
\theta = P(X < Y; \alpha, \beta) &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f_{X,Y}(x, y; \alpha, \beta) I_{\{x < y\}} dx dy. & (2.10) \\
&= \int_{-\infty}^{\infty} F_X(t; \beta) f_Y(t; \alpha) dt. \\
&= \int_{-\infty}^{\infty} (1 - F_Y(t; \alpha)) f_X(t; \beta) dt.
\end{aligned}$$

Hay que notar que este tipo de estimación supone entre otras, las siguientes condiciones:

- Las variables  $X$  y  $Y$  de interés son continuas y no necesariamente siguen la misma distribución.
- En tanto  $\theta = P(X < Y)$  sea cercana a  $\frac{1}{2}$ , las distribuciones serán semejantes; si en cambio se acerca a cero o a uno, indica claramente una discrepancia entre ellas.

Para el ejemplo de variables exponenciales, presentado anteriormente, resulta relativamente sencillo calcular algebraicamente el valor de  $\theta = P(X < Y; \alpha, \beta) = \frac{\beta}{\alpha + \beta} = 0.909$ . Sin embargo, para distribuciones más complejas, como la Weibull, la estimación del parámetro  $P(X < Y)$  puede requerir de aproximaciones numéricas (Kotz, 2003, sección 3.1.6).

### 2.1.3. Curva ROC.

Las siglas en inglés representan Receiver Operating Characteristic Curve que se traduce al español como curva característica operativa del receptor.

Cuando se cuenta con las funciones de distribución de las variables  $X$  y  $Y$ , se puede graficar las parejas ordenadas  $[F_X(t), F_Y(t)]$  para todo  $t \in \mathbb{R}$ . Dicha gráfica, se denomina curva ROC (Krazanowski y Hand, 2009, Sección 1.4) y significa que yace en el cuadrado unitario  $[0, 1] \times [0, 1]$ .

También se puede definir a la curva ROC en términos de las funciones de supervivencia  $[1 - F_X(t), 1 - F_Y(t)]$ .

En medicina (Zhou, Xiao-Hua, 2002, Sección 2.3 ), suele definirse una curva ROC en términos de la sensibilidad (eje y) y especificidad (eje x) de una prueba diagnóstica para evaluarla.

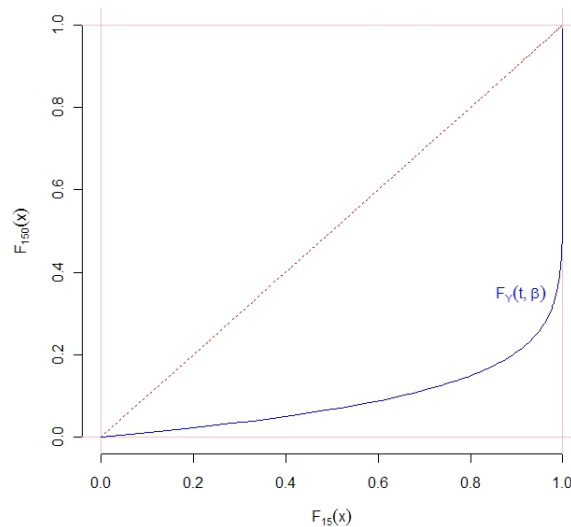


Figura 2.3: Curva ROC para el ejemplo de variables exponenciales  $\alpha = 15$  y  $\beta = 150$ .

La interpretación de esta gráfica se da al comparar la curva  $[F_X(t; \alpha), F_Y(t; \beta)]$  (línea continua en 2.3) con respecto de la recta de  $45^\circ$  (línea de guiones en 2.3). En la medida en que las curvas se parezcan, las distribuciones de  $X$  y  $Y$  serán similares. Análogamente si  $[F_X(t; \alpha), F_Y(t; \beta)]$  se ubica por debajo (o por encima) de la recta de  $45^\circ$ , se tendrá evidencia a favor de que  $F_X(t; \alpha)$  sea menor que  $F_Y(t; \beta)$ , lo cual implicaría que  $Y < X$  estocásticamente.

El área bajo la curva ROC, resulta ser el parámetro  $\theta$  de 2.10 y cuando las distribuciones sean similares, esta área sea cercana al valor  $1/2$ .

#### 2.1.4. Validación de modelos.

Los siguientes son conceptos que se utilizarán en este trabajo para validar el ajuste de un modelo a los datos observados. La estimación de Nelson para la distribución empírica

en el caso de datos censurados será considerada así como los diagramas P-P y Q-Q con los modelos teóricos estimados.

- Distribución empírica para datos con censura

Para el caso de muestras con datos censurados, existen extensiones de la distribución empírica  $F_n(t)$  (Lance, 1992) que permiten estimar la distribución de los datos. Una de estas definiciones es la dada por Kaplan-Meier (Meeker y Escobar, 1998, Capítulo 3), la cual asigna el valor 0 al primer dato observado y el valor 1 al valor más grande. Otro ejemplo es la estimación dada por Nelson (Lance, 1992) y que se presenta enseguida. Además de aproximarse a la estimación empírica en el caso de datos sin censura, computacionalmente es más sencilla de trabajar y no necesariamente asigna el valor de 1 a alguno de los datos observados o censurados.

**Definición 8** *Estimador de la distribución de Nelson.*

Supóngase que  $t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(n)}$  son los valores ordenados, con o sin censura por la derecha, de una muestra de  $n$  variables aleatorias *i.i.d.* con una distribución continua  $F(t; \theta)$ . El estimador de la distribución de Nelson,  $G_n(t)$ , se define como:

$$G_n(t) = 1 - \exp \left[ - \sum_{i:t_{(i)} \leq t} \frac{\delta_i}{n - i + 1} \right]. \quad (2.11)$$

$$\text{donde } \delta_i = \begin{cases} 0 & \text{El } i - \text{ésimo dato es censurado} \\ 1 & \text{El } i - \text{ésimo dato es observado} \end{cases}.$$

- Diagnósticos gráficos de modelos estimados.-

Para una muestra ordenada de variables aleatorias *i.i.d.* con distribución  $F(t, \theta): t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_n$ , con o sin censura, las gráficas de probabilidades P-P y de cuantiles Q-Q permiten apreciar el ajuste del modelo estimado con los datos observados (Lance, 1992).

Denotando  $\hat{F}(t) = F(t, \hat{\theta})$ , donde  $\hat{\theta}$  es el *EMV* de  $\theta$ ; las gráficas P-P o Q-Q quedan definidas al graficar las siguientes coordenadas que involucran a la muestra observada, según el siguiente cuadro:

Gráfico	Abscisa	Ordenada
P-P	$\hat{F}(t_{(i)})$	$G_n(t_{(i)})$
Q-Q	$\hat{F}^{-1}[G_n(t_{(i)})]$	$t_{(i)}$

Cuadro 2.1: Métodos gráficos de prueba de bondad de ajuste.

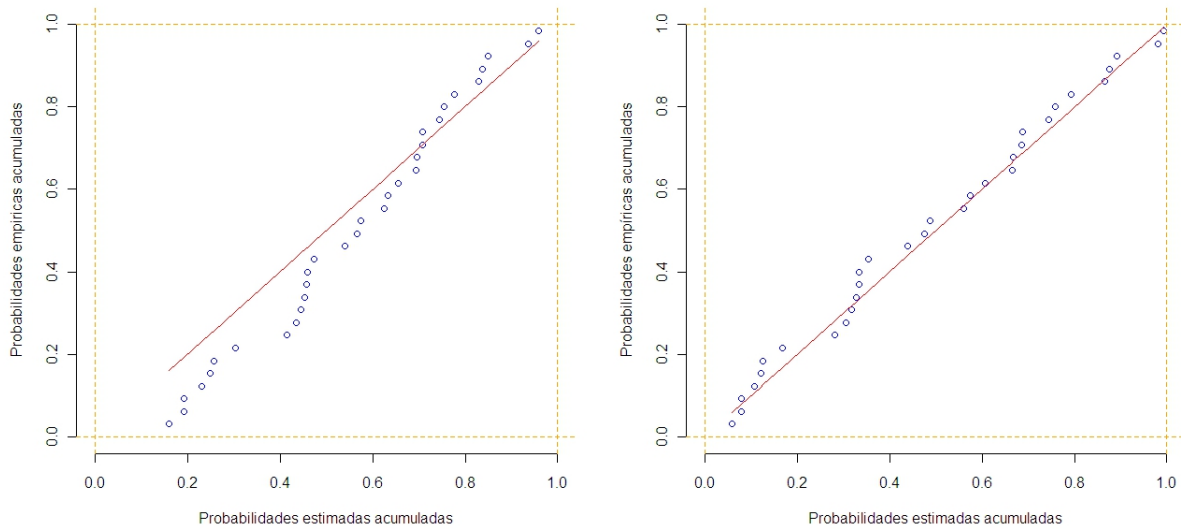
$\hat{F}(t_{(i)})$  representa la distribución estimada de la distribución teórica en el valor  $t_{(i)}$ , mientras que  $G_n(t_{(i)})$ , representa la estimación de Nelson de la distribución empírica en el valor  $t_{(i)}$ . Por otro lado,  $\hat{F}^{-1}[G_n(t_{(i)})]$  representa el cuantil estimado de la distribución empírica evaluada en  $t_{(i)}$ .

Así, al igual que la curva ROC, el diagrama P-P, se construye con las parejas ordenadas  $[\hat{F}(t_{(i)}), G_n(t_{(i)})]$ , en el cuadrado unitario. Para interpretarlo se compara la curva graficada con la recta de  $45^\circ$ . En la medida de que los puntos graficados se aproximen a la recta de  $45^\circ$ , hay mayor evidencia a favor de que los datos siguen la distribución  $F(t)$  propuesta.

Para la gráfica Q-Q, la interpretación es similar a la gráfica P-P, salvo que en este caso, se grafican los cuantiles del modelo teórico estimado contra los cuantiles empíricos observados.

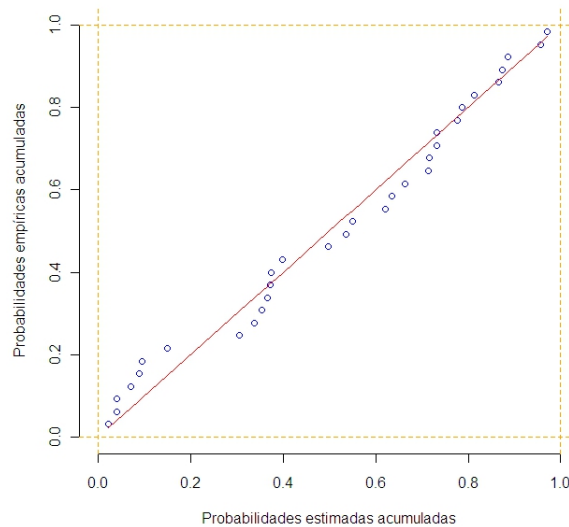
Las siguientes son las gráficas (2.4) P-P y Q-Q para los tiempos de entrada de las ratas, considerando las estimaciones (ver 3.8) de los modelos Exponencial, Weibull y Lognormal.

Una ventaja de los diagramas Q-Q es que los cuantiles teóricos estimados y los observados son colocados en la misma escala de los datos. Por su parte, el gráfico P-P permite visualizar el ajuste en una escala estandarizada, cuadrado unitario, lo cual salvaría la presencia de datos con valores grandes.



(a) Exponencial

(b) Weibull



(c) Lognormal

Figura 2.4: Tiempos de entrada con Veh. Gráficas P-P para los modelos considerados.

En el Figura 2.4 se puede apreciar que los mejores modelos serían el Weibull y el Lognormal debido a que en el diagrama P-P para el modelo Exponencial, los tiempos de menor probabilidad se alejan de la recta de  $45^\circ$ . En los otros diagramas, los valores tienden a oscilar alrededor de la recta de  $45^\circ$ .



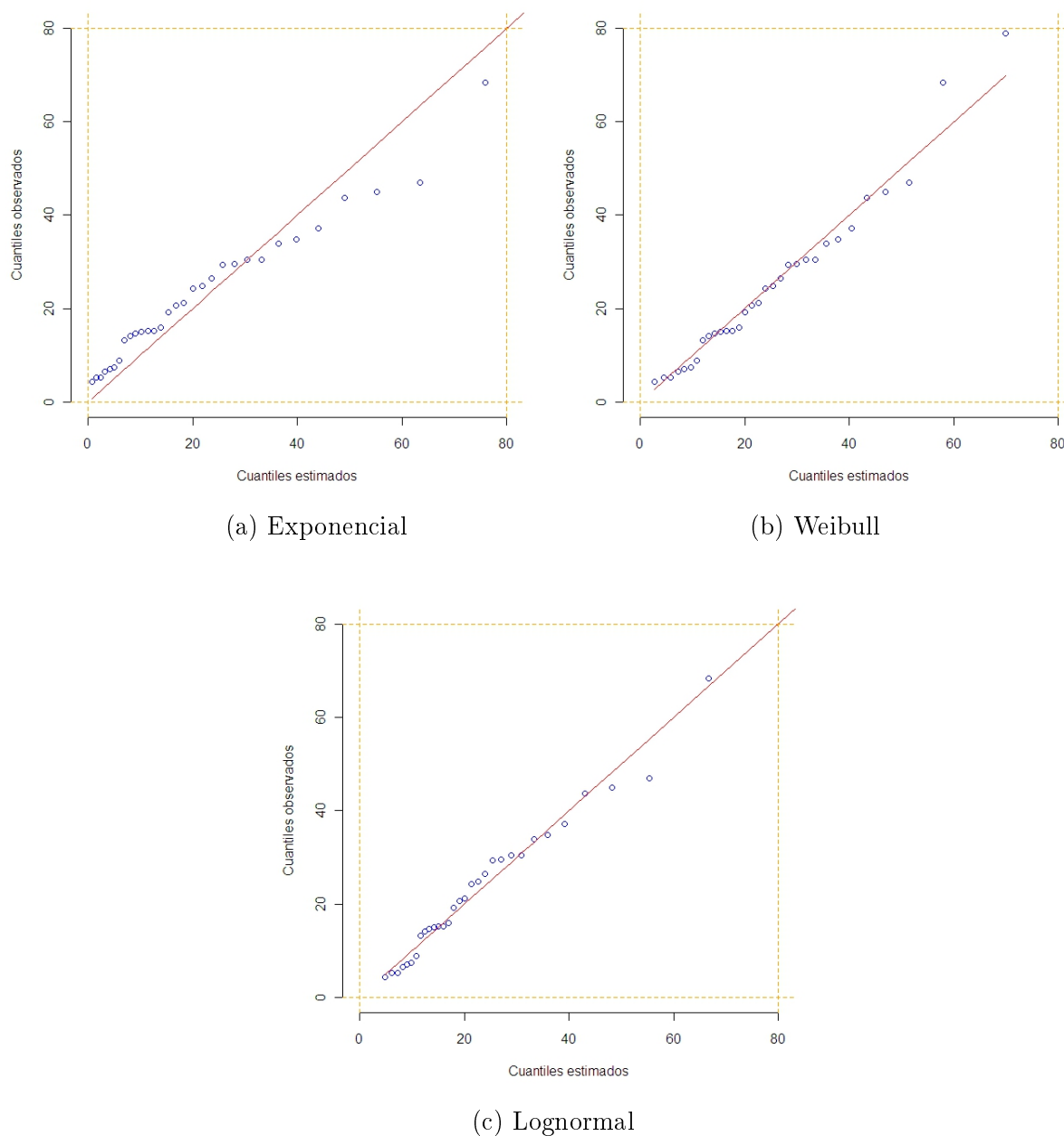


Figura 2.5: Tiempos de entrada con Veh. Gráficas Q-Q para los modelos considerados.

En esta figura se confirma como el modelo Exponencial no sería una buena opción ya que los cuantiles más altos se alejan de la recta de  $45^\circ$  más que los alejamientos bajo los modelos Weibull y Lognormal.

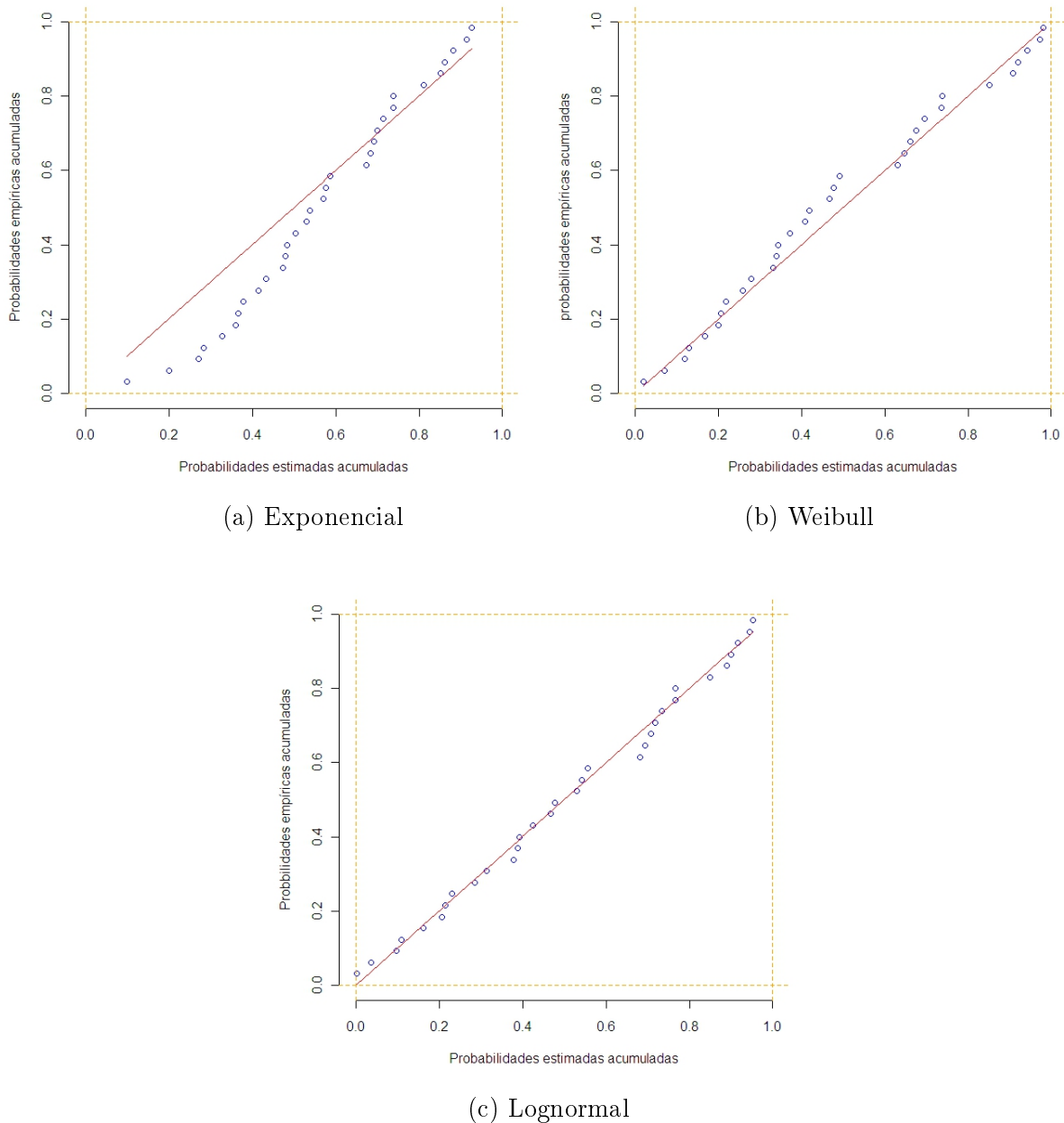


Figura 2.6: Tiempos de entrada con Chx. Gráficas P-P para los modelos considerados.

Al igual que para los tiempos de entrada con Veh, En el figura se puede apreciar que los mejores modelos serían el Weibull y el Lognormal debido a que en el diagrama P-P para el modelo Exponencial, los tiempos de menor probabilidad se alejan de la recta de  $45^\circ$ . En los otros diagramas, los valores tienden a oscilar alrededor de la recta de  $45^\circ$ .

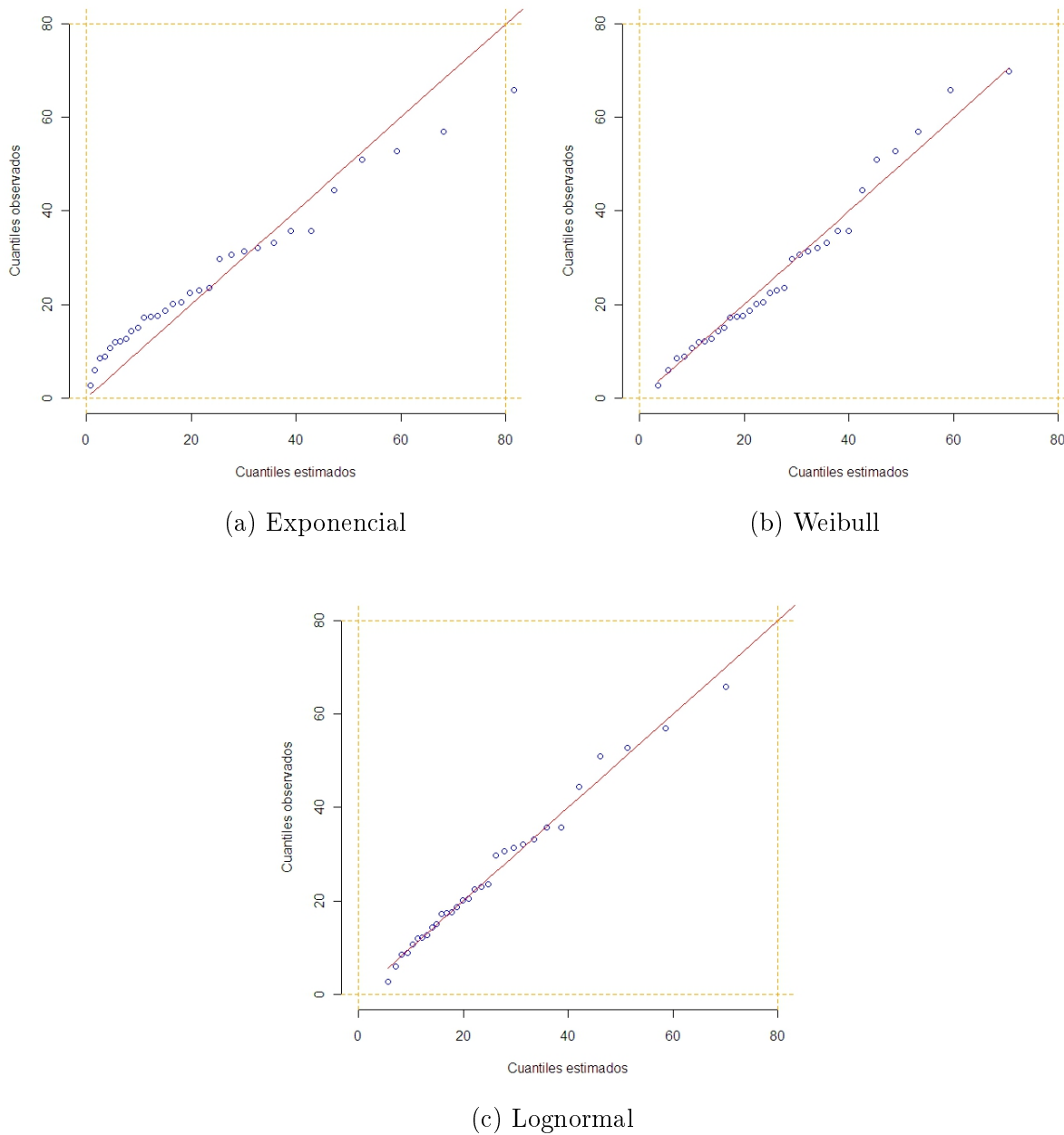


Figura 2.7: Tiempos de entrada con Chx. Gráficas Q-Q para los modelos considerados.

Similarmente, se confirma como el modelo Exponencial no sería una buena opción ya que los cuantiles más altos se alejan de la recta de  $45^\circ$  más que los otros modelos.

### 2.1.5. Comparación y selección de modelos para una muestra.

Encontrar un modelo razonable es importante para describir bien el comportamiento aleatorio del fenómeno de interés. Pawitan (2001 Capítulo 3) presenta métodos de comparación de modelos, de los cuales utilizaremos aquí la razón de verosimilitudes y el criterio de Akaike.

- *Razón de verosimilitud*

Cuando se desea contrastar dos modelos que se suponen razonables para los datos, cuyas log-verosimilitudes evaluadas en los *EMV* correspondientes son  $l_1(\hat{\theta}_1; \underline{t})$  y  $l_2(\hat{\theta}_2; \underline{t})$ , el modelo que arroje el mayor valor describirá mejor a los datos observados.

Esto equivale a considerar la Razón de Verosimilitud definida por:

$$RV = \frac{L_1(\hat{\theta}_1; \underline{t})}{L_2(\hat{\theta}_2; \underline{t})} = \exp \left( l_1(\hat{\theta}_1; \underline{t}) - l_2(\hat{\theta}_2; \underline{t}) \right) = K.$$

En general, si  $K > 1$  se preferirá el modelo 1 o si  $K < 1$  se preferirá el modelo 2.

Hay que notar que si  $K$  cae en una vecindad del 1, realmente los dos modelos son igualmente razonables para la muestra observada. Lo amplio de esta vecindad dependerá del problema en cuestión. Usualmente si  $K \in [0.15, 7]$  se dice que ambos modelos pueden ser razonables para los datos.

- *Criterio de Akaike*

Supóngase que  $t_1, \dots, t_n$ , es una muestra *i.i.d.* de una densidad desconocida  $f(t, \theta)$  y  $\hat{\theta}$  es el *EMV* de  $\theta$  correspondiente. Suponiendo que el vector de parámetros  $\theta$  es de dimensión  $p$ , se define el criterio de Akaike (AIC) como:

$$AIC = -2 \sum_i \log f(t_i, \hat{\theta}) + 2p = -2l(\hat{\theta}; \underline{t}) + 2p. \quad (2.12)$$

De tal suerte que el modelo a elegirse será aquel con el menor AIC.

La interpretación de (2.12) suele hacerse en el sentido de que el primer término del lado derecho (la log-verosimilitud) es una medida del ajuste de los datos y el segundo término (parámetros) es una medida de la penalidad de la complejidad del modelo ya que

un modelo con menos parámetros es preferible a otro con mayor número de parámetros. Por ello, modelos con más parámetros tendrán una penalización mayor a los más simples.

Por otro lado, cuando se comparan modelos con el mismo número de parámetros, es equivalente a comparar únicamente la verosimilitud a través de la razón de verosimilitudes.

## 2.2. Distribuciones para tiempos de espera.

Dado el contexto de los datos, se desea describir bien el comportamiento aleatorio de los tiempos de espera a través de un modelo razonable. Históricamente se han considerado para ellos modelos como: Exponencial, Weibull, Lognormal, Loglogístico, Gamma, Inversa Gauseana (Lawless, 2003), Logística (Meeker y Escobar 1998)

Para los tiempos de Entrada y Escape se consideraron las distribuciones Exponencial (Exp), Weibull de mínimos con 2 parámetros (W2) y la Lognormal (LN).

Para el caso de los tiempos de Retención, además de los modelos mencionados, se consideró el modelo asociado a la variable suma de una variable normal con una exponencial. Al observar el comportamiento de las ratas en la fase de retención, se nota que al colocarlas en la cámara iluminada se quedan quietas por un momento (tal vez por miedo) y ya después comienzan a explorar su entorno. Hay que recordar que si las ratas no cruzan el umbral al cabo de  $t_c = 600$  segundos, se retira a la rata del experimento y se registra el tiempo como censurado.

Los resultados más relevantes de las distribuciones mencionadas se reseñan en las siguientes secciones.

### 2.2.1. Distribución Exponencial.

La función de densidad de una variable aleatoria Exponencial es  $f(t; \lambda) = \frac{1}{\lambda} \exp\left(-\frac{t}{\lambda}\right)$ . El tiempo de vida media es  $E[T] = \lambda$  y la log-verosimilitud correspondiente para una muestra observada con  $r$  datos observados y  $n - r$  datos censurados por la derecha en el tiempo de  $t_c = 600$  segundos es:

$$l(\lambda; \underline{t}) = -r \log(\lambda) - \frac{1}{\lambda} \sum_{i=1}^r (t_i) - (n - r) \frac{t_c}{\lambda}.$$

### 2.2.2. Distribución Weibull.

La función de densidad Weibull de mínimos de dos parámetros es

$$f(t; \sigma, \beta) = \frac{\beta}{\sigma^\beta} t^{\beta-1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\sigma}\right)^\beta\right), \quad (2.13)$$

donde  $\sigma$  es el parámetro de escala y  $\beta$  el parámetro de forma. El tiempo de vida media es  $E[T] = \sigma\Gamma\left(1 + \frac{1}{\beta}\right)$  y la log-verosimilitud correspondiente para una muestra observada con  $r$  datos observados y  $n - r$  datos censurados por la derecha al tiempo de  $t_c = 600$  segundos es:

$$l(\sigma, \beta; \underline{t}) = r [\log \beta - \beta \log \sigma] + (\beta - 1) \sum_{i=1}^r \log(t_i) - \frac{1}{\sigma^\beta} \sum_{i=1}^r t_i^\beta - (n - r) \left(\frac{t_c}{\sigma}\right)^\beta.$$

El cuantil  $Q_\alpha$  de probabilidad  $\alpha$  se relaciona con los parámetros de la siguiente manera:

$$Q_\alpha = \sigma [-\log(1 - \alpha)]^{1/\beta},$$

donde  $\alpha = P[T \leq Q_\alpha]$ .

El parámetro de forma  $\beta$  es muy importante puesto que:

- Si  $\beta \leq 1$ , la densidad Weibull es convexa.
- Si  $\beta = 1$ , la distribución Weibull coincide con una distribución Exponencial y es también convexa.
- Si  $\beta > 1$ , la densidad es cóncava y unimodal.

### 2.2.3. Distribución Lognormal.

La función de densidad de una variable aleatoria Lognormal es

$$f(t; \mu, \sigma) = \frac{1}{t\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(\log t - \mu)^2}{2\sigma^2}\right). \quad (2.14)$$

La log-verosimilitud correspondiente para una muestra observada con  $r$  datos observados y  $n - r$  datos censurados por la derecha al tiempo de  $t_c = 600$  segundos es:

$$l(\mu, \sigma; \underline{t}) = - \sum_{i=1}^r \log t_i - r \log (\sqrt{2\pi}\sigma) - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^r (\log t_i - \mu)^2 + (n - r) \log \left[ 1 - \Phi \left( \frac{\log t_c - \mu}{\sigma} \right) \right],$$

donde  $\Phi(t)$  es la distribución normal estándar.

# Capítulo 3

## Modelación estadística

El proceso de modelación abarca a las tres etapas del experimento descrito.

En lo que viene de este trabajo, primero se presenta un análisis exploratorio de los datos a nivel descriptivo. Después se consideran los modelos mencionados en la Sección 2.2 para los tiempos de espera y se estiman los parámetros. Se valida cada modelo y se elige un modelo razonable para el grupo de datos según los criterios descritos.

Finalmente se comparan los grupos de datos con base en las distribuciones estimadas elegidas.

### 3.1. Descripción de los datos

Se evaluaron 64 ratas en el experimento. De ellas la mitad se asignaron al azar al fármaco Cicloeximida (*Chx*) y la otra mitad a Vehículo (*Veh*). También fueron asignadas previamente de manera aleatoria al amperaje. Algunos de los tiempos de retención fueron censurados. Adicionalmente se registró el peso de la rata y la dosis del fármaco suministrada.

El siguiente cuadro resume el número de ratas evaluadas en cada fase del experimento:



Fármaco	Amperaje	# Ratas estudiadas	Número de tiempos de espera de retención		
			Sin Censura ( $r$ )	Con Censura ( $n - r$ )	% Censura
Veh	0.8	12	5	7	58.3
	2.4	10	2	8	80.0
	3.2	10	3	7	70.0
Chx	0.8	12	12	0	0.0
	2.4	10	5	5	50.0
	3.2	10	3	7	70.0

Cuadro 3.1: Tamaños de muestras para las fases del experimento.

Los principales resultados descriptivos de los datos recabados se resumen enseguida.

### 3.1.1. El peso

El peso se midió en gramos (g) y se destacan los siguientes estadísticos básicos:

Fármaco	Amperaje	# Ratas	Mínimo	Máximo	Q <sub>25</sub>	Q <sub>50</sub>	Q <sub>75</sub>	Media	Desv.Est.
Veh	0.8	12	240	317	258	300.5	312	286.7	28.5
	2.4	10	284	337	288	300.0	314	301.9	16.7
	3.2	10	251	315	258	278.0	291	277.1	19.7
	Total	32	240	337	270	290.5	307	288.4	24.1
Chx	0.8	12	235	324	268	304.5	314	291.4	30.6
	2.4	10	299	323	303	307.5	314	308.5	7.3
	3.2	10	253	301	263	283.5	292	279.3	16.5
	Total	32	235	324	277	300.5	308	293.0	23.8
Total		64	235	337	275	298.0	308	290.7	23.9

Cuadro 3.2: Pesos de las ratas con Veh y Chx por amperaje. Estadísticas descriptivas.

Se nota que hay diferencia de hasta de 100 g entre la rata más pesada y la menos pesada. También se observa que el grupo de 2.4 mA consistió de ratas pesadas, a diferencia de los otros amperajes. Las medianas, cuantiles y medias varían entre los grupos. Esto se percibe visualmente en en la figura 3.1.

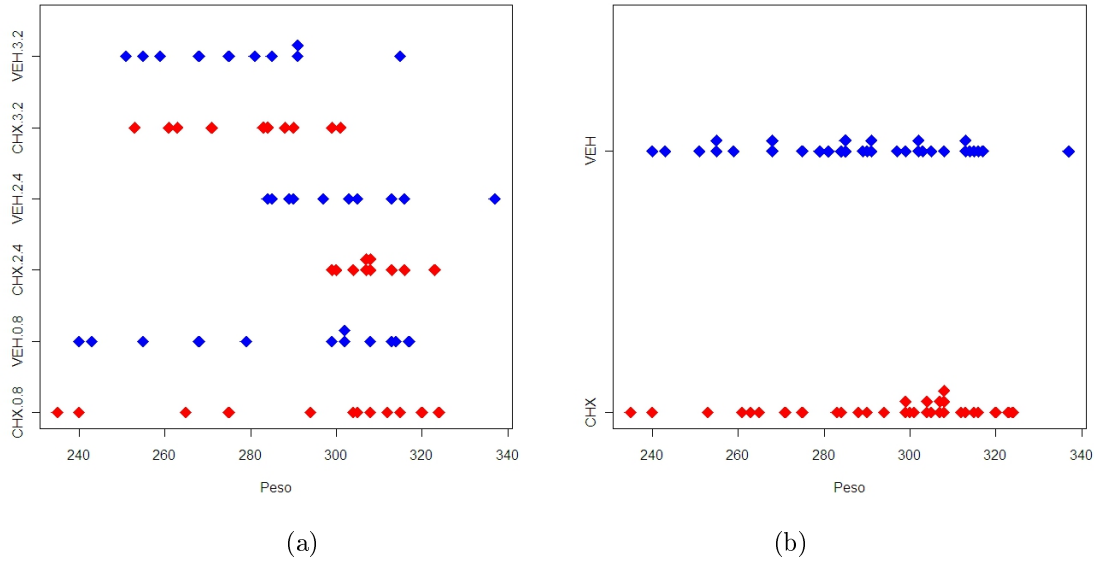


Figura 3.1: Peso según tratamiento y fármaco.

A excepción del amperaje 2.4, en general se observa que hay tanto ratas ligeras, medias y pesadas en todos los tratamientos.

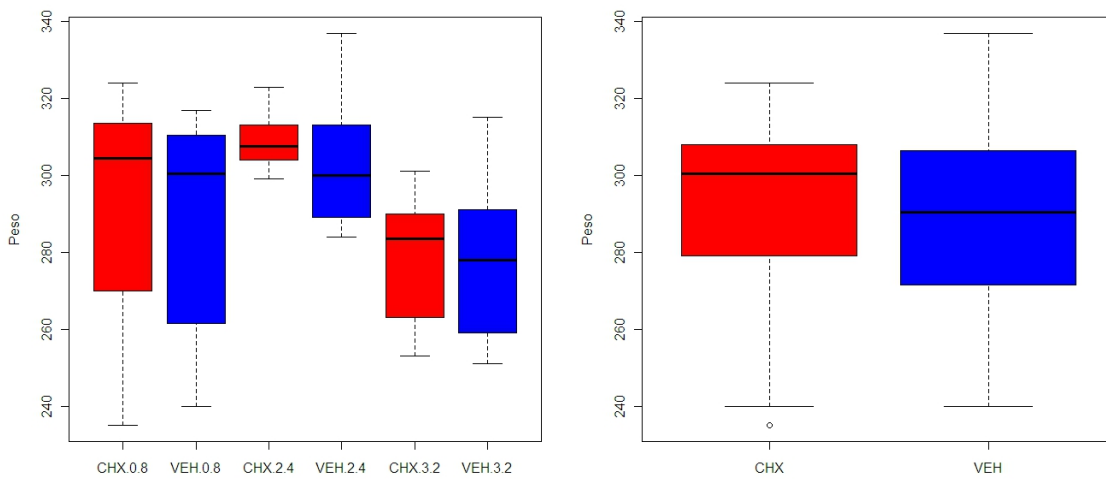


Figura 3.2: Distribución de los pesos por tratamiento y fármaco.

Esta tendencia se confirma al observar los diagramas de caja de los pesos según el fármaco y amperaje utilizados. Aquí, es más evidente que a aquellas ratas que se les suministró Chx y aplicó 2.4 mA de corriente, fueron ratas que tuvieron pesos altos. Una tendencia similar, si bien no tan marcada, se nota en aquellas ratas que usaron Veh y que recibieron 2.4 mA. Hay que notar además que en las ratas que se utilizó 0.8 mA existe mayor variabilidad en el peso que en los otros tratamientos.

Si no se considera el amperaje, la distribución de pesos de las ratas se ve similar y con la misma variabilidad para los dos fármacos utilizados.

Según comunicación personal con Sofía González, una explicación de las tendencias que se observaron es que las ratas no son asignadas al azar por completo a los tratamientos, sino que se reciben lotes de 10 o 20 animales por día y éstas se asignan al azar a los tratamientos planificados para el día.

### 3.1.2. La dosis

El volumen de fármaco que se inyectó a las ratas, se mide en mililitros (ml) y se caracteriza por los siguientes estadísticos descriptivos:

Fármaco	Amperaje	# Ratas	Mínimo	Máximo	Q <sub>25</sub>	Q <sub>50</sub>	Q <sub>75</sub>	Media	Desv.Est.
Veh	0.8	12	24	32	26	30.0	31	28.6	2.9
	2.4	10	28	34	29	30.0	31	30.1	1.9
	3.2	10	25	31	26	27.5	29	27.5	1.9
	Total	32	24	34	27	29.0	31	28.7	2.5
Chx	0.8	12	23	32	26	30.0	31	28.8	3.1
	2.4	10	30	32	30	31.0	31	30.8	0.8
	3.2	10	25	30	26	28.0	29	27.8	1.8
	Total	32	23	32	27	30.0	31	29.1	2.4
Total		64	23	34	27	30.0	31	28.9	2.5

Cuadro 3.3: Dosis suministradas de Veh y Chx por amperaje. Estadísticas descriptivas.

La dosis suministrada a las ratas fue proporcional al peso de las mismas y en términos generales se suministraron volúmenes entre 23 y 34 ml. Así, se observa que existe una

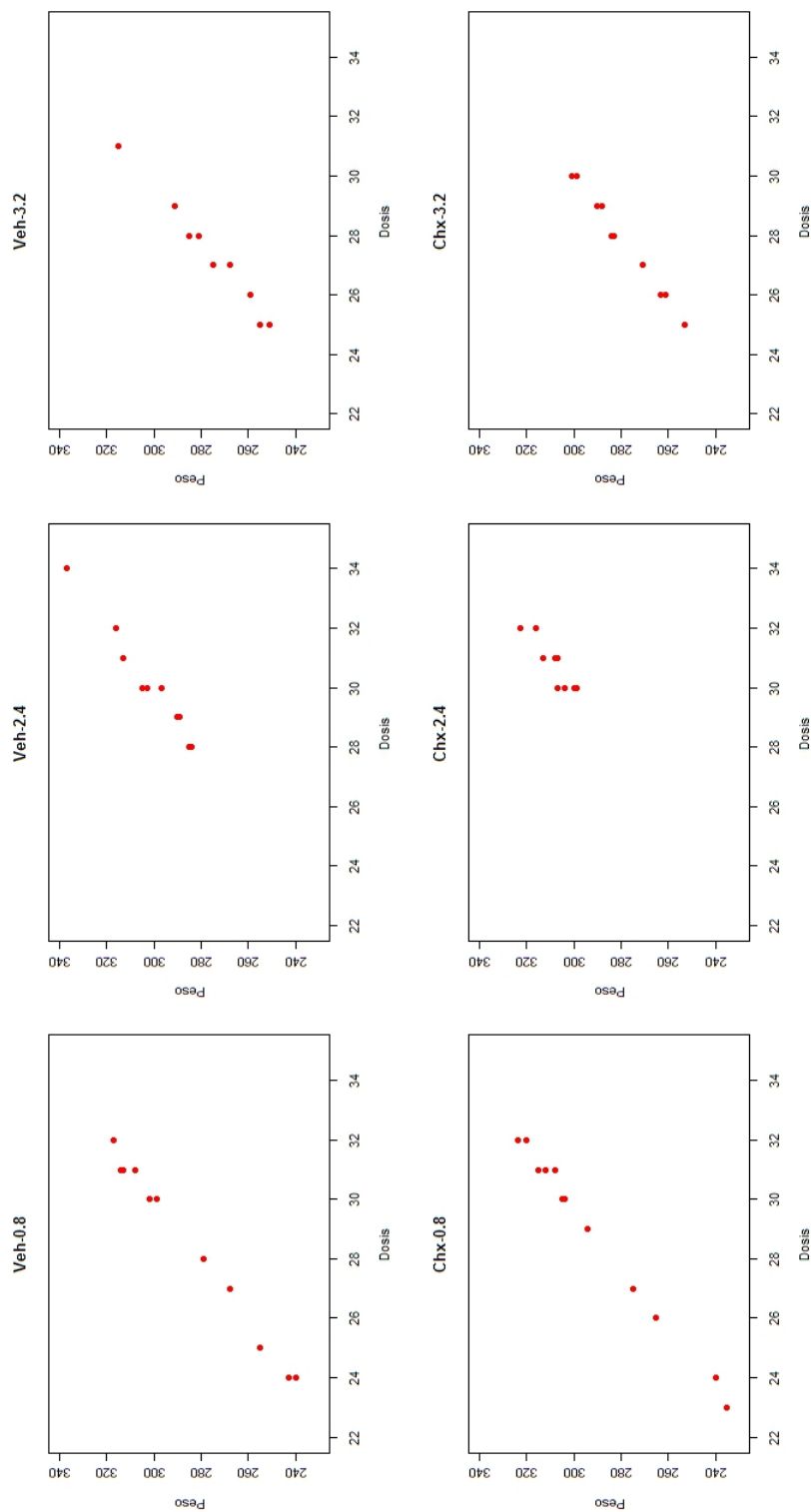


Figura 3.3: Relación Peso-Dosis según tratamiento.

asociación lineal casi perfecta entre peso y dosis, sin importar el amperaje o el fármaco que se utilizó en el experimento, como muestra la Figura 3.3

La correlación lineal Peso-Dosis es consecuentemente muy alta, por ello se puede llegar a las mismas conclusiones al tomar en cuenta solamente a una de estas dos variables. Sin embargo, conviene considerar mejor el peso, pues la dosis está discretizada como se observa en la Figura 3.4

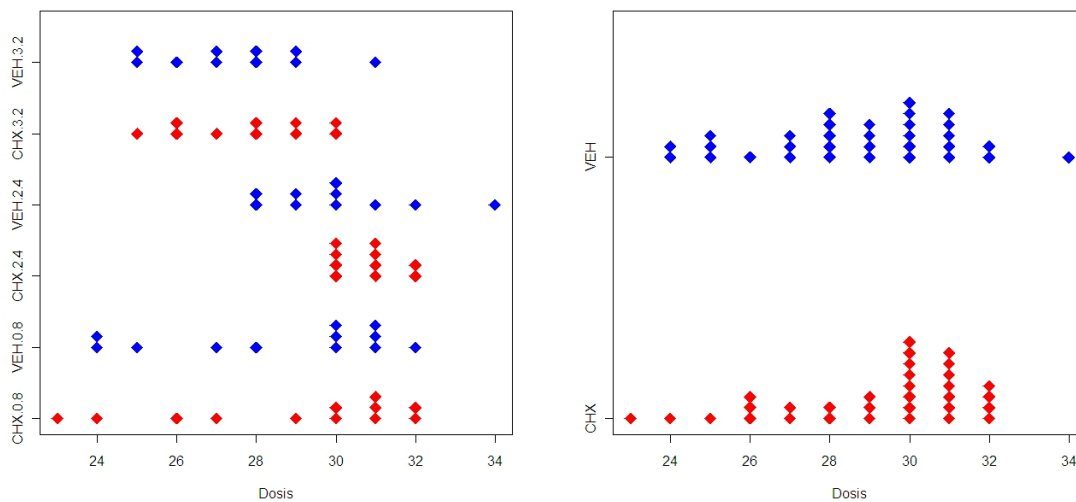


Figura 3.4: Dosis según tratamiento y fármaco.

### 3.1.3. Los tiempos de entrada

Los tiempos que tomaron las ratas en cruzar el umbral en la primera fase del experimento fueron de 2.77 a 78.90 segundos, con un promedio de 25.72s. La variabilidad es alta en los tiempos registrados y las marcadas diferencias entre media, mediana y moda, sugieren una distribución de los tiempos asimétrica.

Fármaco	# Ratas	Mínimo	Máximo	Q <sub>25</sub>	Q <sub>50</sub>	Q <sub>75</sub>	Moda	Media	Desv.Est.
Veh	32	4.32	78.90	13.48	20.92	33.04	4.32	24.79	17.367
Chx	32	2.77	69.74	13.05	21.50	35.09	2.77	26.64	17.45
Total	64	2.77	78.90	13.48	20.92	33.73	2.77	25.72	17.44

Cuadro 3.4: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Estadísticas descriptivas.

Analizando la dispersión de los tiempos de entrada representada en la Figura 3.5, se nota que la mayoría de los tiempos de las ratas con Veh están más concentrados alrededor de su mediana que los de Chx; sin embargo hay unos pocos datos extremos en Veh que se alejan de los bigotes. Estos datos caracterizan y causan que la distribución sea asimétrica para los tiempos en Veh.

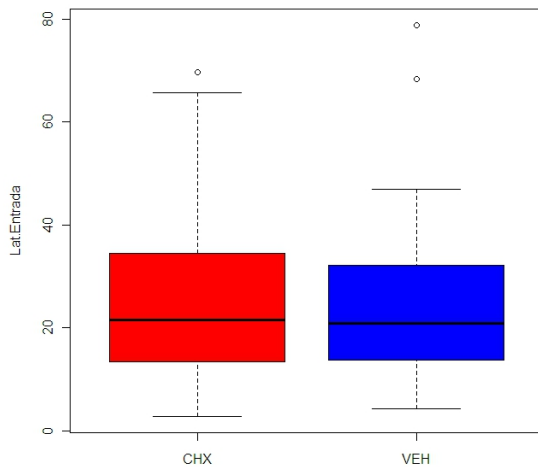


Figura 3.5: Tiempos de entrada. Distribución según fármaco.

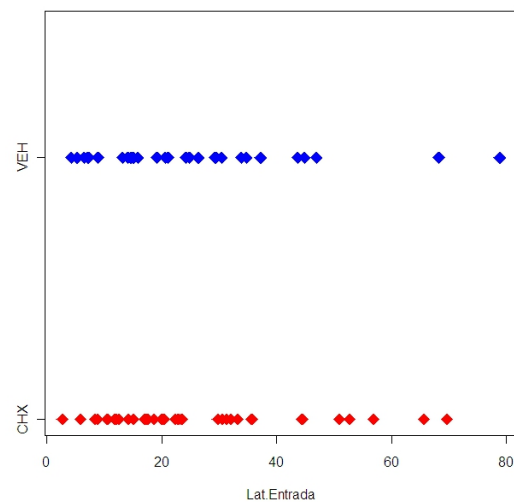


Figura 3.6: Tiempos de entrada según fármaco.

La asimetría de la distribución de tiempos de entrada se muestra en la Figura 3.6.

### 3.1.4. Los tiempos de escape

En general los tiempos que tomaron las ratas para escapar de la cámara luego de recibir la descarga eléctrica, estuvieron todos entre 0.1 y 12.74 segundos. En casi todos los grupos formados según fármaco y amperaje, el mínimo fue similar, indicando que al menos una rata de cada grupo salió inmediatamente que se abrió la compuerta. Se nota, por otro lado, que los valores promedio de tiempos de escape y las desviaciones estándar varían mucho de grupo a grupo. Además, las discrepancias numéricas entre media, mediana y moda dan a entender que se tratan de distribuciones asimétricas.

Fármaco	Amperaje	# Ratas	Mínimo	Máximo	Q <sub>25</sub>	Q <sub>50</sub>	Q <sub>75</sub>	Moda	Media	Desv.Est.
Veh	0.8	12	0.10	3.93	0.34	2.04	2.86	0.10	1.75	1.37
	2.4	10	0.10	1.80	0.10	0.40	1.51	0.10	0.72	0.71
	3.2	10	0.24	5.13	0.62	1.10	1.68	0.24	1.45	1.41
Chx	0.8	12	0.10	5.48	0.14	1.83	4.72	0.10	2.15	2.15
	2.4	10	0.10	12.74	0.10	1.42	3.09	0.10	2.60	3.80
	3.2	10	0.10	1.63	0.10	0.56	0.94	0.10	0.59	0.54

Cuadro 3.5: Tiempos de escape con Veh y Chx por amperaje. Estadísticas descriptivas.

Los tiempos de escape son claramente mucho menores que los de entrada para todos los grupos de tratamientos (2 fármacos por 3 amperajes). Las ratas tienden a escapar rápidamente del medio hostil, incluso aquellos a quienes se les aplicó el fármaco Chx que es un inhibidor de la memoria.

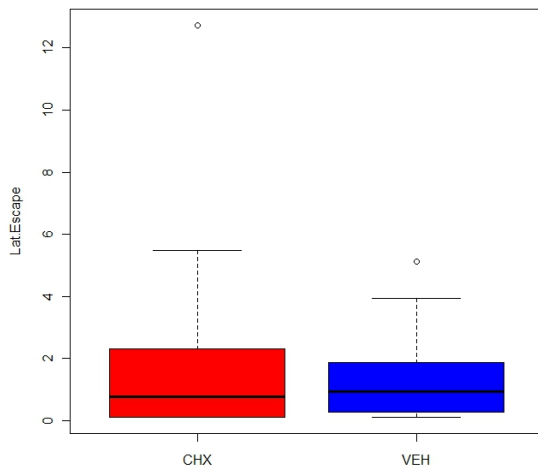


Figura 3.7: Tiempos de escape. Distribución según fármaco.

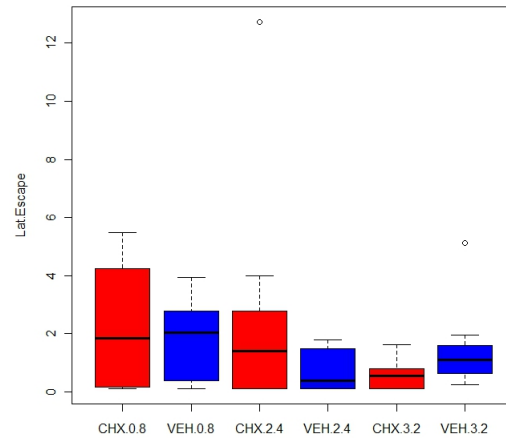


Figura 3.8: Tiempos de escape. Distribución según tratamiento.

En general, la distribución de los tiempos de escape según fármaco muestra que los tiempos más grandes de escape se dan en ratas con Chx, con el amperaje más bajo véase la Figura 3.8. En contraste, los tiempos más cortos se dan también en Chx con el amperaje más alto.

Una interpretación posible es que el Chx inhibe la memoria solamente si el amperaje es bajo o moderado, como si a las ratas se les hubiera olvidado que acabaran de recibir una descarga eléctrica. Cuando el amperaje es alto, las ratas aún con Chx salen rápidamente del medio hostil.

A pesar de la presencia de datos extremos como 12.74s en una rata al cual se le aplicó Chx con un voltaje de 2.4 mA y 5.22s en una rata al cual se le aplicó Veh con 3.2 mA, la gráfica anterior muestra que las ratas con Chx tienden a escapar más rápidamente con amperajes altos.

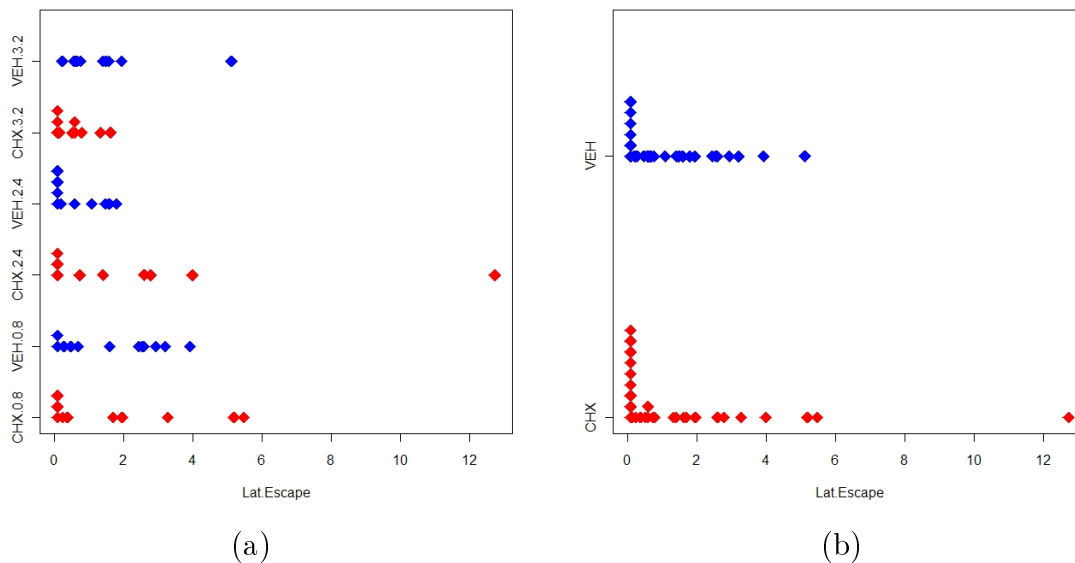


Figura 3.9: Tiempos de escape según tratamiento y fármaco.

La Figura 3.9(b), muestra mayor acumulación de tiempos de escape en valores pequeños, cercanos a cero, para ratas con Chx que con Veh. Esto da evidencia a favor de que las ratas a las que se aplica Chx, tienden a salir más rápido.

### 3.1.5. Los tiempos de retención

El Cuadro 3.1 muestra el número de datos observados y censurados luego de colocar a la rata, por segunda vez en la cámara. En todos los casos excepto por ratas a las que se



aplicó Chx y 0.8 mA en donde no hubo censura, se presenta al menos 50 % de observaciones censuradas. Es decir, más de la mitad de las ratas no cruzan el umbral en el tiempo que se observó de 10 minutos. En muchos casos el porcentaje de censura es mayor en el caso de Veh que en Chx, aunque no en todos los amperajes. Esto indica que hubo una mayor proporción de ratas que no pasaron a la cámara oscura con Veh, en contraste a las que tomaron el inhibidor de memoria Chx.

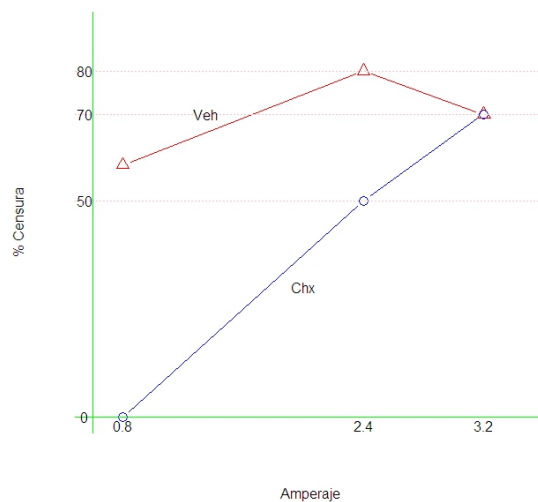


Figura 3.10: Tiempos de retención. Porcentaje de censura según fármaco y amperaje.

Para las ratas que sí cruzaron el umbral en esta fase del experimento, se nota que las estadísticas de los tiempos de retención resultan más grandes (en general) que los estadísticos de los tiempos de entrada. Es decir, en retención las ratas se toman más tiempo para entrar a la cámara oscura. La Figura 3.11 muestra como los tiempos de retención siempre están sobre la recta de  $45^\circ$ , es decir, son mayores a los de entrada.

El Cuadro 3.6 muestra los tiempos de las ratas que si cruzaron el umbral en retención muestran diferencias entre los estadísticos de uno a otro grupo de datos. Se notan también distribuciones de cola pesada y posibles discrepancias entre los tiempos de retención para Chx y Veh.

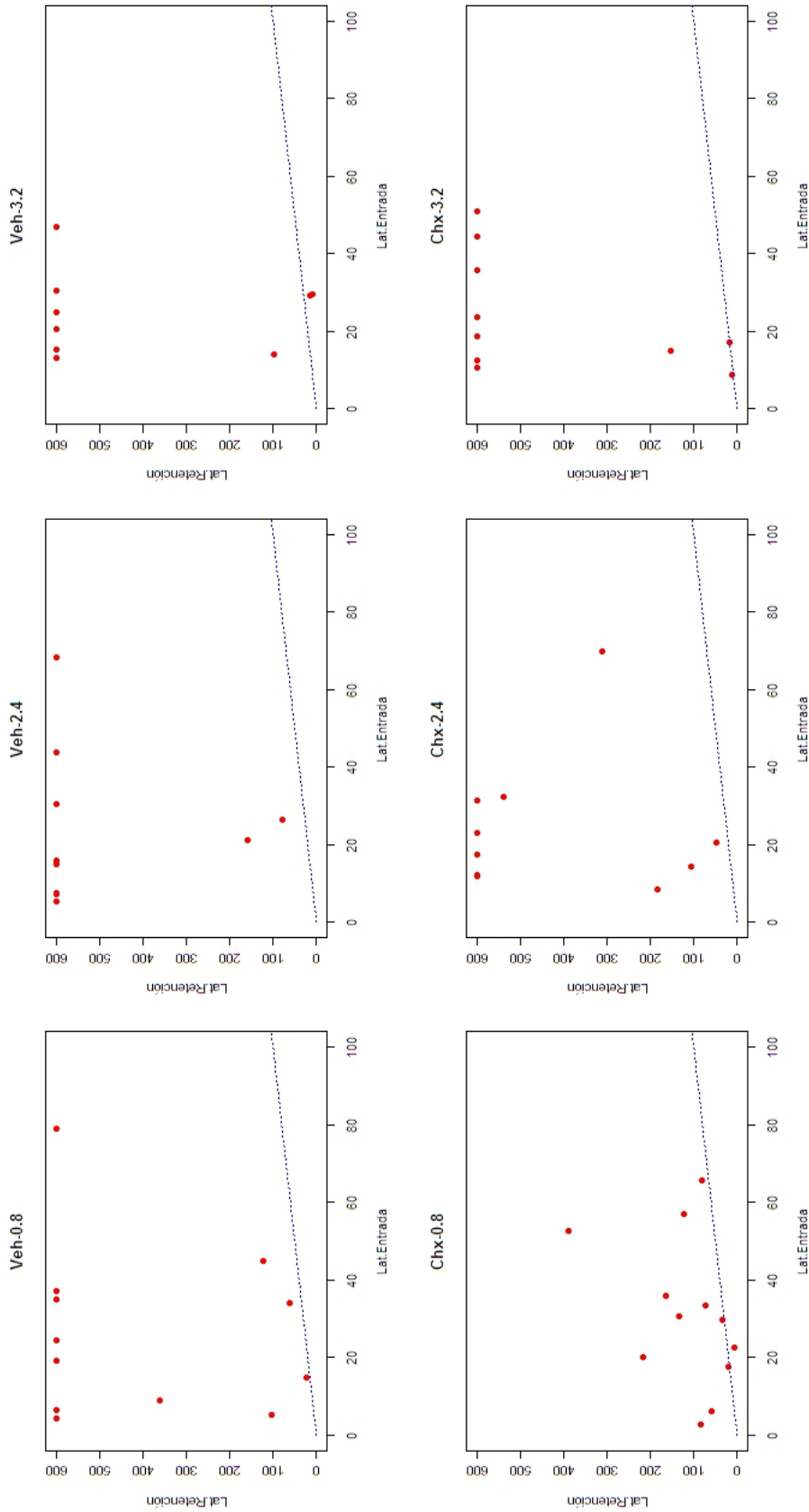


Figura 3.11: Relación de tiempos de retención con tiempos de entrada respecto de la recta identidad de 45° según tratamiento.

Fármaco	Amperaje	# Ratas	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv.Est.
Veh	0.8	5	24.18	361.38	103.56	134.92	132.30
	2.4	2	78.31	158.98	118.65	118.65	57.04
	3.2	3	8.43	97.50	15.12	40.35	49.61
Chx	0.8	12	6.15	389.17	81.61	115.49	105.80
	2.4	5	47.26	538.60	184.71	237.30	195.21
	3.2	3	12.56	154.13	16.66	61.12	80.58

Cuadro 3.6: Tiempos de retención con Veh y Chx por amperaje. Estadísticas descriptivas.

Por otro lado, el Cuadro 3.7 muestra los cuartiles de los tiempos de retención, considerando todas la ratas, varios cuartiles empíricos son el tiempo de censura. A nivel del primer cuartil y ciertas medianas, se notan diferencias entre los fármacos y amperajes.

Fármaco	Amperaje	# Ratas	Q <sub>25</sub>	Q <sub>50</sub>	Q <sub>75</sub>
Veh	0.8	12	108.61	600	600
	2.4	10	489.75	600	600
	3.2	10	76.91	600	600
Chx	0.8	12	41.07	81.61	157.27
	2.4	10	164.88	569.30	600
	3.2	10	119.76	600	600

Cuadro 3.7: Cuantiles muestrales para los tiempos (segundos) de retención.

En la Figura 3.12(b) se aprecia que la mayor cantidad de datos censurados se dan en los casos en que se aplicó Veh; sin embargo, con amperajes altos, el porcentaje de censura al de Chx es muy parecido como también mostró la Figura 3.10. Esto parece indicar que Chx efectivamente inhibe la memoria de la rata pero solamente si el amperaje no es alto.

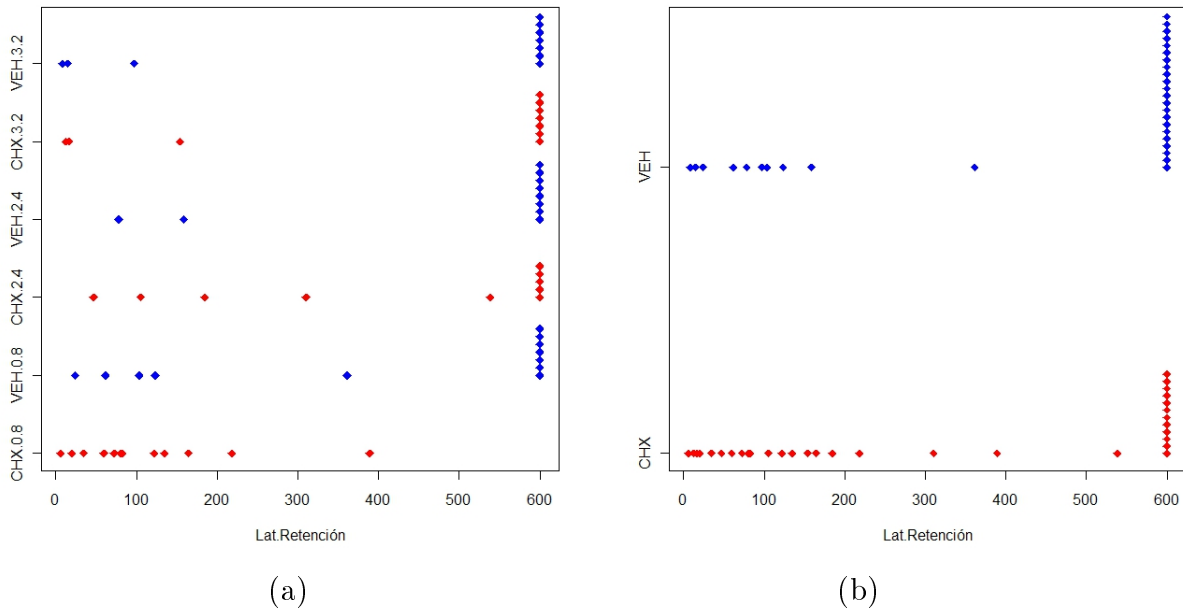


Figura 3.12: Tiempos de retención según tratamiento y fármaco.

En las siguientes secciones, se propondrá un modelo estadístico paramétrico para los tiempos de espera bajo para cada tratamiento (Fármaco×amperaje).

### 3.2. Estimación y validación de modelos para tiempos de entrada

Los *EMV* de los parámetros bajo cada modelo considerado (Exponencial, Weibull y Lognormal) para los tiempos de entrada fueron los siguientes:

Fármaco	Modelo				
	Exponencial	Weibull		Lognormal	
	$\hat{\lambda}$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$
Veh	24.79	27.63	1.51	2.96	0.74
Chx	26.64	29.89	1.63	3.06	0.71

Cuadro 3.8: *EMV* de los parámetros de modelos considerados para tiempos de entrada.

Con estos valores estimados, se construyeron los diagramas P-P y Q-Q para evaluar la bondad de ajuste del modelo estimado a los datos observados los cuales se muestran en las Figuras 2.4 y siguientes. De acuerdo con estos gráficos, los modelos que parecen describir bien a los datos son el Weibull y el Lognormal; en contraste, el modelo Exponencial no ajusta bien pues los puntos se despegan mucho de la recta de 45°.

Las razones de verosimilitud y el AIC, correspondientes se muestran en el Cuadro 3.9 y se resalta el mejor de acuerdo a cada criterio.

Tratamiento	Modelo	Log-Vero	RV	1/RV	AIC
Veh	Exponencial	-134.74	0.016	63.79	271.48
	Weibull	-130.88	0.744	1.344	265.76
	Lognormal	-130.58	1.000	1.000	265.17
Chx	Exponencial	-137.13	0.005	182.363	276.26
	Weibull	-131.92	1.000	1.000	267.85
	Lognormal	-132.48	0.574	1.741	268.96

Cuadro 3.9: Comparación de modelos considerados para tiempos de entrada.

En todos los casos, tanto con el criterio de razón de verosimilitudes como con el AIC, se descarta el modelo Exponencial.

Para Veh el mejor modelo, según la razón de verosimilitudes es el Lognormal, aunque el modelo Weibull es también adecuado pues  $RV = 0.74$  es cercano a 1. Es decir, el Lognormal hace a la muestra observada 1.34 ( $1/RV$ ) veces más probable que el modelo Weibull por lo que ambos modelos dan una opción razonable. Según el AIC la diferencia entre estos modelos es pequeña.

Por otro lado, para Chx, el modelo Weibull es el más plausible según los dos criterios, aunque la diferencia con el modelo Lognormal sea mínima según el AIC .

A la luz de que el modelo Weibull, como se verá en las siguientes secciones, ajustó razonablemente bien en todos los tratamientos para todos los tiempos y que por otra parte, el modelo Lognormal no ajustó nada bien a los tiempos de retención, se decidió elegir el modelo Weibull para los tiempos de entrada. Elegir una misma familia de modelos que sea

razonable para los datos resulta muy conveniente para fines de comparar las distribuciones asociadas.

### 3.3. Estimación y validación de modelos para tiempos de escape

Al igual que con los tiempos de entrada, se presentan primero los *EMV* de los parámetros para los modelos considerados. Sin embargo, dado que se cuenta con muestras muy chicas en cada grupo generado según fármaco y amperaje, los diagramas P-P y Q-Q no se consideraron informativos para estos datos y no se presentan aquí.

Tratamiento		# Ratas	Modelo				
Fármaco	Amperaje		Exponencial	Weibull		Lognormal	
			$\hat{\lambda}$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$
Veh	0.8	12	1.75	1.80	1.08	-0.003	1.291
	2.4	10	0.72	0.69	0.93	-0.980	1.233
	3.2	10	1.45	1.57	1.24	0.043	0.799
Chx	0.8	12	2.15	1.92	0.80	-0.096	1.570
	2.4	10	2.60	2.07	0.71	-0.059	1.630
	3.2	10	0.59	0.62	1.12	-0.992	1.048

Cuadro 3.10: EMV de los parámetros de modelos considerados para tiempos de escape.

Con las estimaciones de los parámetros, se obtuvieron los siguientes resultados de Log-verosimilitud, razones de verosimilitud y AIC:

Amperaje	Fármaco	Modelo	Log-Vero	RV	1/RV	AIC
0.8	Veh	Exponencial	-18,71	0.95	1.051	39.42
		Weibull	-18,66	1.00	1.000	41.32
		Lognormal	-20,06	0.25	4.053	44.12
	Chx	Exponencial	-21,17	0.63	1.580	44.34
		Weibull	-20,71	1.00	1.000	45.43
		Lognormal	-21,29	0.57	1.771	46.57
2.4	Veh	Exponencial	-6,67	0.82	1.214	15.35
		Weibull	-6,64	0.86	1.168	17.27
		Lognormal	-6,48	1.00	1.000	16.96
	Chx	Exponencial	-19,56	0.32	3.126	41.12
		Weibull	-18,42	1.00	1.000	40.84
		Lognormal	-18,48	0.94	1.060	40.96
3.2	Veh	Exponencial	-13,70	0.26	3.783	29.4
		Weibull	-13,31	0.39	2.546	30.61
		Lognormal	-12,37	1.00	1.000	28.74
	Chx	Exponencial	-4,79	0.91	1.097	11.58
		Weibull	-4,70	1.00	1.000	13.4
		Lognormal	-4,74	0.96	1.038	13.47

Cuadro 3.11: Comparación de modelos considerados para tiempos de escape.

Del Cuadro 3.11, se observa que el modelo Weibull o es el mejor modelo o resulta razonable también con respecto al mejor modelo según el criterio AIC. Como se mencionó en la sección anterior, se elige la familia Weibull para los tiempos de escape por las ventajas que tiene para fines comparativos de todos los grupos de tratamientos.

Un caso particular resultan los datos de tiempos para Veh con 3.2 mA en que de acuerdo a los dos criterios de comparación, el modelo Lognormal sería el más adecuado. Para ampliar el criterio de comparación se presentan las gráficas P-P y Q-Q para estos datos.

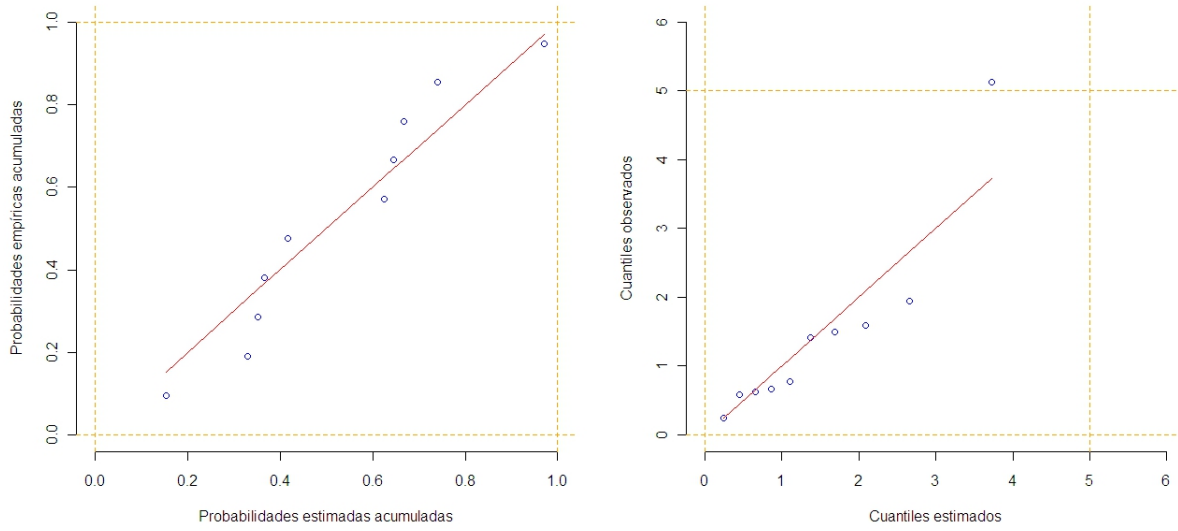


Figura 3.13: Tiempos de escape con Veh a 3.2 mA. Gráficas P-P y Q-Q bajo modelo Exponencial.

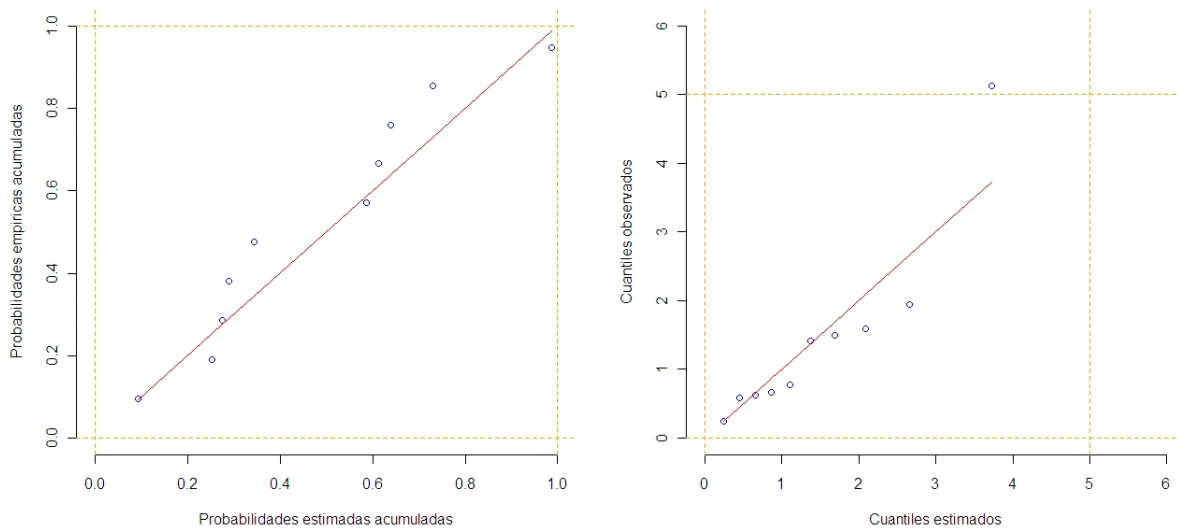


Figura 3.14: Tiempos de escape con Veh a 3.2 mA. Gráficas P-P y Q-Q bajo modelo Weibull.



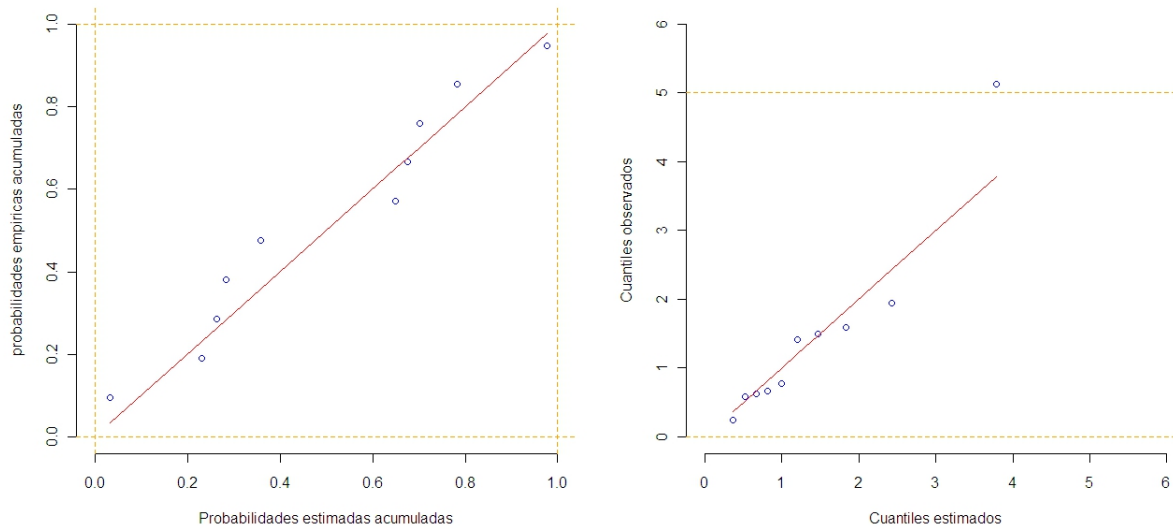


Figura 3.15: Tiempos de escape con Veh a 3.2 mA. Gráficas P-P y Q-Q bajo modelo Lognormal.

Los diagramas P-P y Q-Q para tiempos de escape de Veh con 3.2 mA muestran que tanto el modelo Weibull como Lognormal son razonables para estos datos.

Nótese que para el caso de datos Chx con 3.2 mA, cualquiera de los 3 modelos considerados es razonable; se elige al Weibull por las razones mencionadas.

### 3.4. Estimación y validación de modelos para tiempos de retención

En este caso se incluyó también al modelo de la suma de Normal con Exponencial ( $Z$ ). Se tomó en cuenta que existen datos censurados y se obtuvieron primero las  $EMV$  para los parámetros de los cuatro modelos considerados. Debido a que son muy pocos los datos observados en cada grupo generado según fármaco y amperaje, los diagramas P-P y Q-Q no se presentan.

Un detalle operativo respecto de la estimación de parámetros para el modelo suma de Normal con Exponencial, implicó considerar que los tiempos son estrictamente positivos,

y por tanto se impuso la restricción de que la media normal  $\mu_Z$  sea estrictamente positiva y además que la probabilidad de observaciones negativas  $P[Z < 0]$ , sea muy pequeña o despreciable en todos los casos. Los *EMV* del modelo suma ( $Z$ ) resultaron ser dominados por completo por la parte exponencial; de hecho,  $\hat{\lambda}_Z$  fue muy cercana a  $\hat{\lambda}_E$ . Además, el estimador de la media normal  $\mu_Z$ , resultó ser en todos los casos el valor mínimo de los datos (o muy cercano a este). Además, los estimadores de la desviación estándar normal  $\sigma_Z$  fueron sumamente pequeños, indicando una normal casi degenerada en la media  $\mu_Z$ . Por otro lado, simulaciones realizadas mostraron cómo una densidad Weibull con  $\beta > 1$  puede aproximar razonablemente bien a la densidad suma ( $Z$ ) por lo que elegir el modelo Weibull para estos casos es más eficiente. El modelo Weibull tiene solamente dos parámetros y también describe adecuadamente a todos los otros grupos de tiempos de espera.

Así para futuros experimentos valdría tener en cuenta este fenómeno de adaptación de las ratas al medio para registrar los tiempos de miedo o parálisis de la rata. Tal vez con esta información adicional, el modelo suma ( $Z$ ) pudiera ser incluso un mejor modelo para los tiempos de retención.

Los resultados de la estimación se presentan en el siguiente cuadro:

Tratamiento		Modelo								
		Exponencial	Weibull		Lognormal		Z = Normal + Exponencial			
Fárm.	Amp.	$\hat{\lambda}_E$	$\hat{\sigma}_W$	$\hat{\beta}_W$	$\hat{\mu}_{LN}$	$\hat{\sigma}_{LN}$	z Mínimo	$\hat{\mu}_Z$	$\hat{\sigma}_Z$	$\hat{\lambda}_Z$
Veh	0.8	974.92	1463.5	0.63	6.55	2.11	24.18	24.18	0.0006246	916.99
	2.4	2518.65	5995	0.64	6.98	0.96	78.31	78.30	0.0000011	2126.61
	3.2	1440.35	10320.1	0.35	7.8	3.51	8.43	8.12	0.0000025	1308.82
Chx	0.8	115.49	121.7	1.16	4.31	1.07	6.15	6.15	0.0000002	109.72
	2.4	837.30	858.7	0.95	6.37	1.49	47.26	47.24	0.0070355	744.76
	3.2	1461.12	8000.2	0.38	6.4	1.76	12.56	6.91	0.0000035	977.00

Cuadro 3.12: EMV de los parámetros de modelos considerados para tiempos de retención.

Se consideran así, solamente tres modelos para el ajuste de los tiempos de retención: Lognormal, Weibull y Exponencial. El Cuadro 3.13 muestra los valores de los criterios de selección de modelos.

Amperaje	Fármaco	Modelo	Log-Vero	RV	1/RV	AIC
0.8	Veh	Exponencial	-39.412	0.476	2.102	80.82
		Weibull	-38.669	1.000	1.000	81.34
		Lognormal	-49.764	0.000	65806.902	103.53
	Chx	Exponencial	-68.991	0.820	1.219	139.98
		Weibull	-68.793	1.000	1.000	141.59
		Lognormal	-69.538	0.475	2.106	143.08
2.4	Veh	Exponencial	-17.663	0.781	1.281	37.33
		Weibull	-17.415	1.000	1.000	38.83
		Lognormal	-26.447	0.000	8366.7	56.89
	Chx	Exponencial	-38.651	1.000	1.000	79.30
		Weibull	-38.784	0.875	1.143	81.57
		Lognormal	-44.943	0.002	540.5	93.89
3.2	Veh	Exponencial	-24.818	0.057	17.640	51.64
		Weibull	-21.948	1.000	1.000	47.90
		Lognormal	-37.379	0.000	5033670.5	78.76
	Chx	Exponencial	-24.861	0.105	9.543	51.72
		Weibull	-22.605	1.000	1.000	49.21
		Lognormal	-34.839	0.000	205734.1	73.68

Cuadro 3.13: Comparación de modelos considerados para tiempos de retención.

Los resultados mostrarían que en ninguno de los casos y bajo ningún criterio, el modelo Lognormal ajustaría a los datos de retención.

El criterio AIC identifica al modelo Exponencial como mejor modelo en contraste con el Weibull, por tener un parámetro menos. Sin embargo, como el modelo Exponencial es un caso particular de la familia Weibull, se considera al modelo Weibull como la mejor opción en todos los casos. Además, ambos modelos en esos casos tienen valores de  $RV$  relativamente cercanos a 1.

### 3.5. Comparación de distribuciones para grupos

Entre las herramientas estadísticas presentadas en la Sección 2.1 se destacan por la facilidad de interpretación, las gráficas verosimilitudes perfil relativas de parámetros de interés y las curvas ROC; también se utilizan las gráficas de las funciones de densidad,

funciones de distribución estimadas y las gráficas de contornos de verosimilitud para los parámetros de un modelo .

### Comparación con gráficas de verosimilitud.

Con las **gráficas de verosimilitud** perfil relativas de grupos que interesa comparar, se presentan tres casos típicos de resultados posibles.

#### Caso I: Similitud entre grupos

Los dos grupos dan evidencia a favor de valores similares del parámetro de interés.

Notar el gran traslape de los intervalos del 15% de verosimilitud. Un ejemplo se presenta en la Figura 3.16 con las verosimilitudes relativas para de los parámetros de forma del modelo Weibull de los tiempos de retención de ratas con los fármacos Veh y Chx. En este caso, el traslape de las curvas es evidente y en este sentido, se puede interpretar como evidencia a favor de que los parámetros de forma son similares.

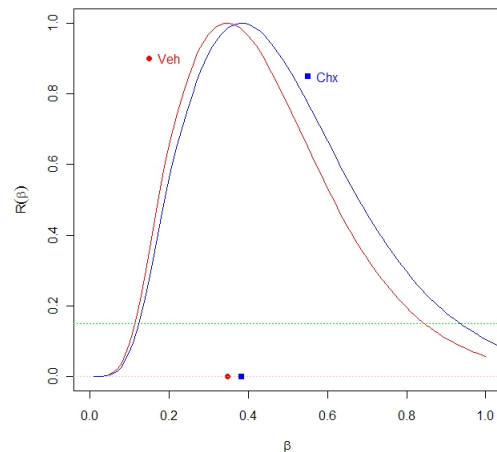


Figura 3.16: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Verosimilitudes perfil para  $\beta$ .

**Caso II: Discrepancia clara entre dos grupos**

La figura contigua muestra el caso de la verosimilitud relativa para la mediana, el cuantil de probabilidad 50,  $Q_{50}$ , de los tiempos de retención de ratas con los fármacos Veh y Chx.

En este caso, el traslape traslape es nulo entre los perfiles al nivel 15% de verosimilitud.

Los datos dan evidencia a favor de que las medianas son distintas.

Algo adicional que muestra este tipo de gráficas es la dirección de la discrepancia detectada, en el caso particular que se muestra, para amperajes de 0.8 mA, se puede afirmar que las medianas de los tiempos de retención para ratas con Veh son mayores a las de los tiempos de retención para ratas con Chx.

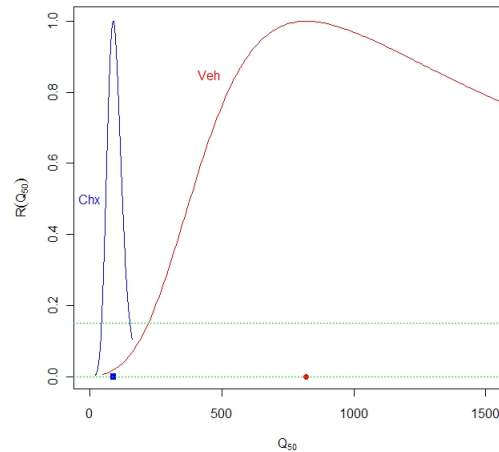


Figura 3.17: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{50}$ .

**Caso III: Sugerencia de discrepancia entre dos grupos sin descartar la similitud**

Los siguientes gráficos muestran casos especiales de situaciones intermedias a los dos casos anteriormente descritos; así se sugiere una posible discrepancia entre los dos grupos en una dirección dada. En la Figura 3.18 se nota un fuerte traslape de las verosimilitudes, al nivel 15%. Sin embargo, el intervalo de 15% de verosimilitud del parámetro de escala de los tiempos escape de ratas con Chx y 2.4 mA, está más a la derecha que el de Veh. Esto sugiere que el parámetro de escala para Chx puede ser mayor al parámetro de escala para Veh. Si bien podría coincidir con el de Veh en la zona de traslape de los intervalos.

Igualmente, en la Figura 3.19, se puede notar que la verosimilitud perfil de Veh está prácticamente inmersa en la verosimilitud de Chx. Es decir, existe un traslape completo, sin embargo, los datos sugieren que el cuantil  $Q_{90}$  de los tiempos de escape asociados a Chx puede ser mayor que el de Veh. Es decir, no se puede descartar la similitud de los cuantiles, pero los datos sugieren que bajo Chx el cuantil 0.90 podría ser mayor.

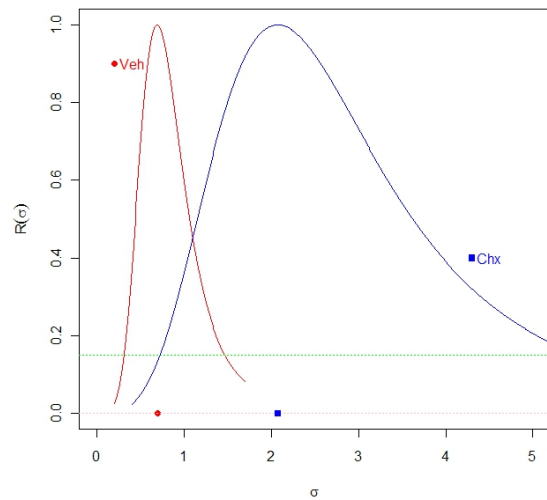


Figura 3.18: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitud perfil para  $\sigma$ .

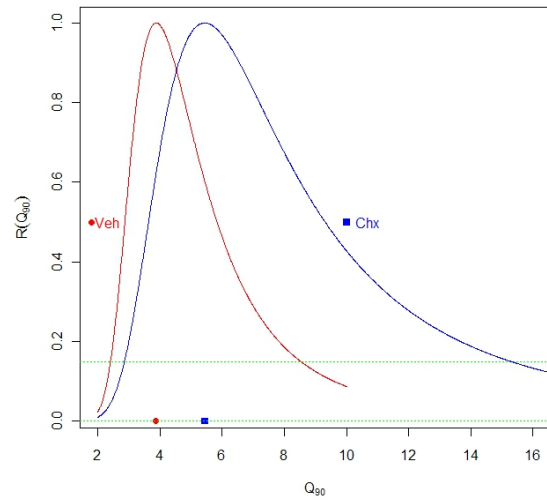


Figura 3.19: Tiempos de escape con Veh y Chx a 08 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

### Comparación con curvas ROC.

Al igual que en el caso de las verosimilitudes perfil, con las **curvas ROC**, se destacan 3 tipos de gráficos que aportan al análisis de la relación existente entre distribuciones.

**Caso I: Similitud entre grupos**

Este tipo de conclusiones se logra cuando la curva ROC está muy cercana a la recta de 45°. El ejemplo de la gráfica contigua muestra como las distribuciones de los tiempos de entrada para ratas con Chx y Veh no discrepan mayormente y por tanto se interpreta como evidencia a favor de que las distribuciones son similares.

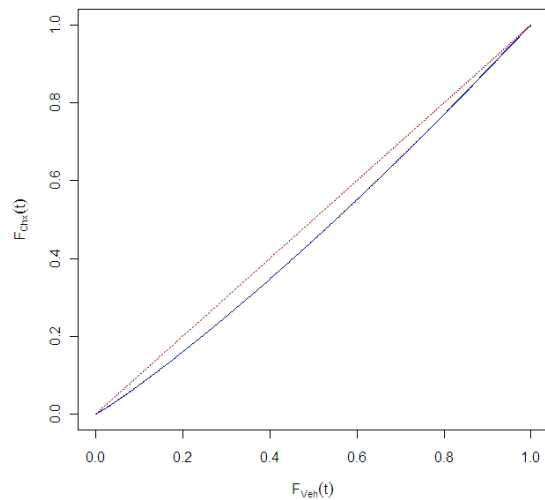


Figura 3.20: Tiempos de entrada. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

**Caso II: Discrepancia clara entre dos grupos**

La presencia de evidentes discrepancias entre las distribuciones se muestran en los siguientes ejemplos. La Figura 3.21, en la que no solo se nota la discrepancia sino además el sentido de la discrepancia, es decir, se muestra que los tiempos de escape relacionados con Veh son menores a los tiempos de escape con Chx, para ratas a las que se les aplicó 2.4 mA; Contrariamente la Figura 3.22 muestra que los tiempos de escape relacionados con Chx son menores a los tiempos de Veh cuando a las ratas se les aplicó 3.2 mA.

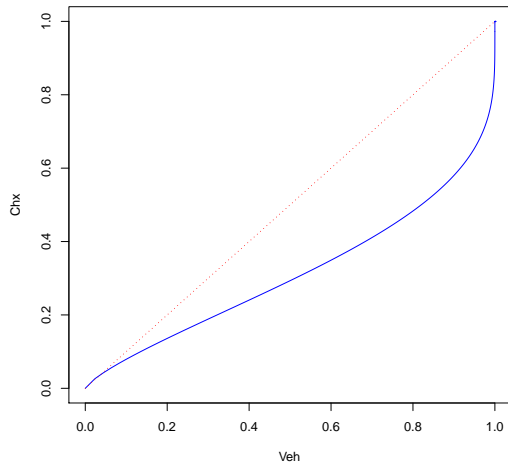


Figura 3.21: Tiempos de escape a 2.4 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

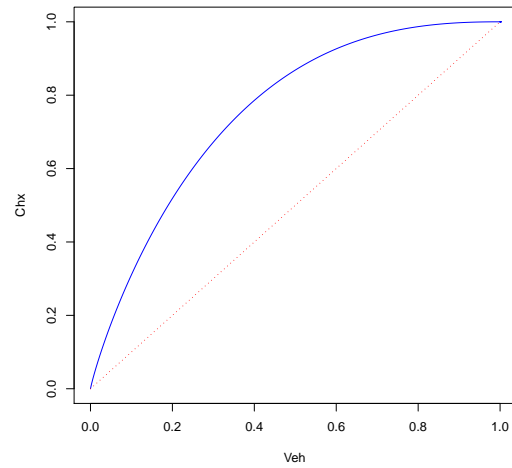


Figura 3.22: Tiempos de escape a 3.2 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

### Caso III: Sugerencia de discrepancia entre dos grupos sin descartar la similitud

Un caso particular de curvas ROC es aquella que sale muy cercana a la recta de  $45^\circ$ ; sin embargo, como se muestra en la figura siguiente, la curva ROC adopta una forma sigmoideal junto a la recta de  $45^\circ$  dando a entender que la evidencia a favor de la similitud de las distribuciones se da en una parte central de los tiempos, tiempo mediano, pero para valores bajos o altos de los tiempos las distribuciones se sugieren diferentes.



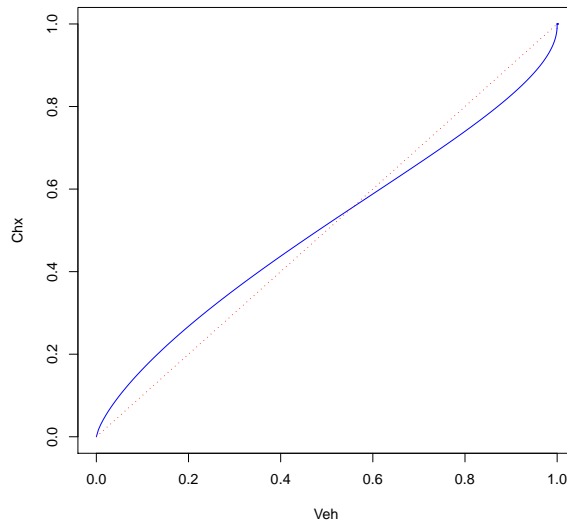


Figura 3.23: Tiempos de escape a 0.8 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Una conclusión inmediata que resulta de este caso es que si las distribuciones son similares y por tanto la curva ROC se ubica cerca a la recta de  $45^\circ$ , el área bajo la curva ROC será cercana a 0.5; contrariamente, el hecho de que el área bajo la curva ROC sea cercana a 0.5 no garantiza que las distribuciones sean similares. Es decir:

$$\text{Para } t \in \mathbb{R}, F_X(t) = F_Y(t) \Rightarrow \theta = P[X < Y] = 1/2 ,$$

pero no es cierta la implicación opuesta.

Con estos antecedentes, en las siguientes secciones se hace uso de los modelos Weibull estimados y elegidos para analizar los tiempos de entrada, escape y retención. Además, se utilizan las herramientas descritas con la finalidad de establecer la relación existente entre los distintos grupos de datos.

Una primera preocupación referente a los parámetros está relacionada con los valores del parámetro de forma  $\beta$  ya que, en caso de que este parámetro pueda ser considerado como 1, se podría considerar un modelo más sencillo como es el modelo exponencial. Sin embargo, si bien en varios casos los intervalos de 15 % de verosimilitud para  $\beta$ , incluyen el

valor de 1, se opta por considerar siempre el modelo Weibull con la finalidad de facilitar el análisis o por que el modelo Weibull resulta ser más adecuado.

### 3.6. Comparación de distribuciones para tiempos de entrada

Los *EMV* de los parámetros para este caso y sus correspondientes intervalos de 15 % de verosimilitud se presentan en la siguiente cuadro:

Fármaco	$\hat{\sigma}$	I.V. del 15 % para $\sigma$	$\hat{\beta}$	I.V. del 15 % para $\beta$
Veh	27.63	(21.43, 35.20)	1.51	(1.14, 1.93)
Chx	29.89	(23.62, 37.41)	1.63	(1.23, 2.09)

Cuadro 3.14: Tiempos de entrada con Veh y Chx. *EMV* e intervalos del 15 % de verosimilitud para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Los altos traslapes existentes entre los intervalos de verosimilitud del 15 % para  $\sigma$  y  $\beta$  de los dos fármacos dan evidencia a favor de que las distribuciones de los tiempos de entrada no discrepan.

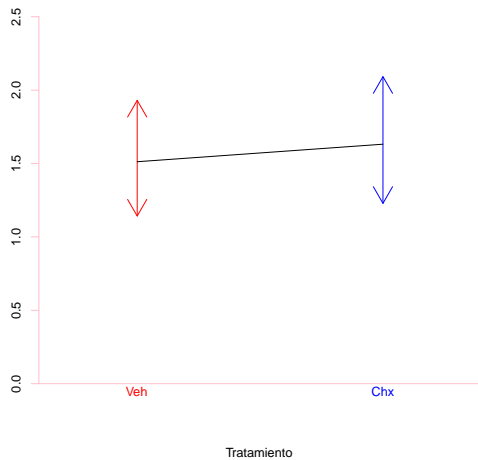


Figura 3.24: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Intervalos del 15 % de verosimilitud para  $\beta$ .

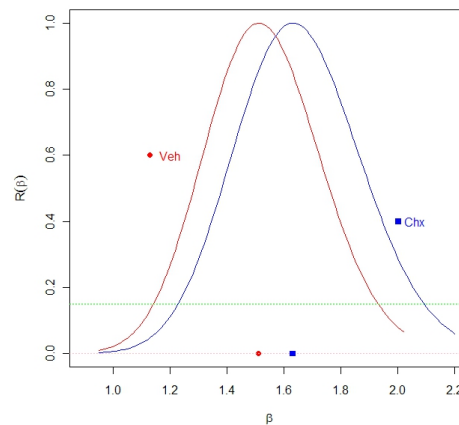


Figura 3.25: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Verosimilitudes perfil para  $\beta$ .

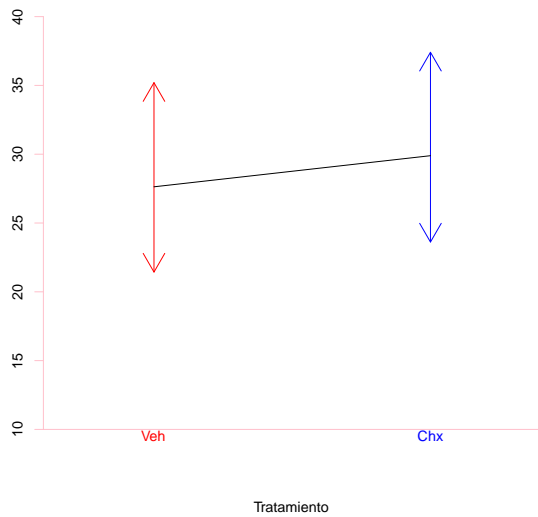


Figura 3.26: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Intervalos del 15% de verosimilitud para  $\sigma$ .

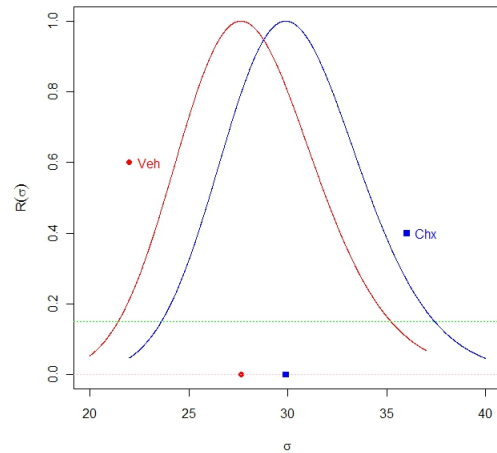


Figura 3.27: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$ .

En la Figura 3.28 se muestran los contornos de 15% de verosimilitud. En ella se representan también (puntos resaltados) los valores de los  $EMV$   $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ , además, se marcan las trayectorias asociadas a las verosimilitudes perfil. Es decir, para un valor fijo de  $\sigma$ , correspondientemente de  $\beta$ , esta trayectoria indica donde se alcanzó el  $EMV$  restringido  $\hat{\beta}(\sigma)$ , correspondientemente  $\hat{\sigma}(\beta)$ .

Adicionalmente, se puede notar que los contornos tienen un fuerte traslape, lo cual indica que los valores más plausibles de los parámetros de las distribuciones de Veh y Chx no discrepan. Esto implica que para la fase de entrada no hay evidencia de discrepancias fuertes en los tiempos que les toma a las ratas cruzar el umbral.

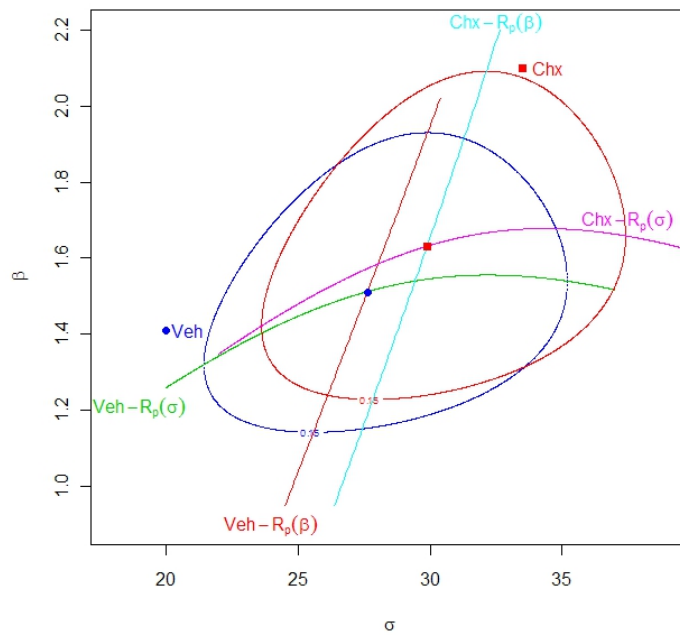


Figura 3.28: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Contornos del 15% de verosimilitud para  $(\sigma, \beta)$ .

Considerando a la curva ROC asociada y el área bajo esta curva, calculada por el método de los trapecios de Simpson,  $\theta = P[X < Y] = 0.464$ , se aprecia también la no existencia de discrepancias marcadas entre los tiempos de entrada ya que la distribución de los tiempos son similares.

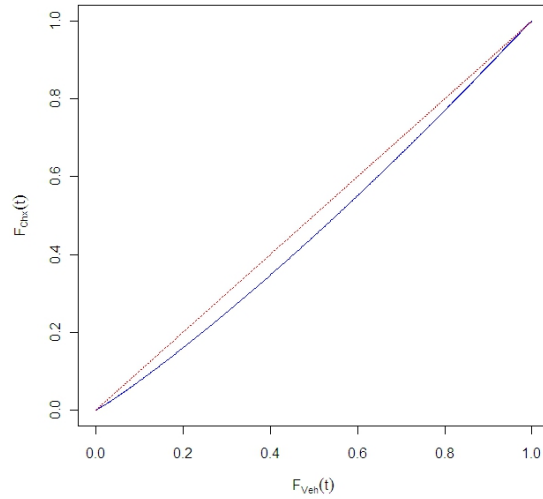


Figura 3.29: Tiempos de entrada. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Las funciones de densidad y distribución de las siguientes figuras, no muestran discrepancias mayores entre ellas.

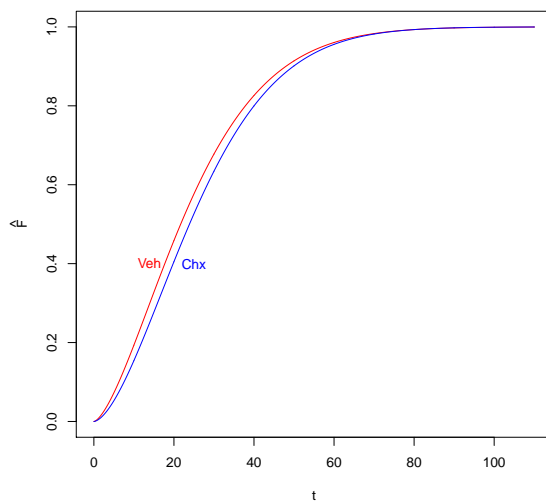


Figura 3.30: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Funciones de distribución estimadas.

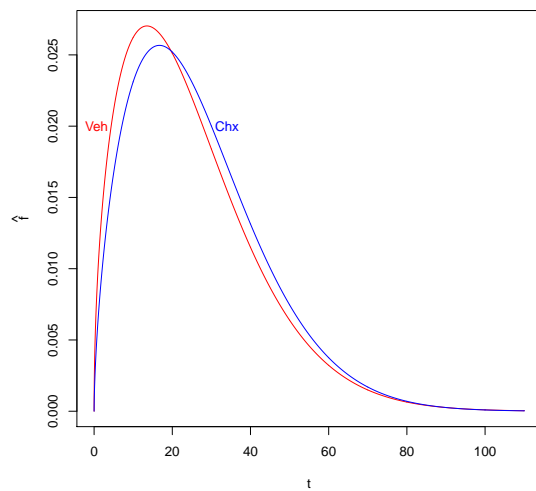


Figura 3.31: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Funciones de densidad estimadas.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, mostrados en el cuadro siguiente, se puede notar que los valores no se alejan sustancialmente.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	36.99	6.23	21.68	48.00
Chx	43.71	7.52	23.87	49.86

Cuadro 3.15: Tiempos de entrada con Veh y Chx. Estadísticas estimadas.

Esto sería un indicio más de que las distribuciones de tiempos de entrada son similares para Veh y Chx.

### 3.7. Comparación de distribuciones para tiempos de escape

El modelo elegido para estos tiempos corresponde a un modelo Weibull de dos parámetros y los  $EMV$  junto con sus intervalos de 15 % de verosimilitud se presentan en el Cuadro 3.16.

Fármaco	Amperaje	$\hat{\sigma}$	I.V. del 15 % para $\sigma$	$\hat{\beta}$	I.V. del 15 % para $\beta$
Veh	0.8	1.796	(0.96, 3.23)	1.083	(0.64, 1.70)
	2.4	0.694	(0.31, 1.47)	0.932	(0.54, 1.47)
	3.2	1.566	(0.87, 2.74)	1.241	(0.74, 1.84)
Chx	0.8	1.924	(0.83, 4.22)	0.803	(0.48, 1.24)
	2.4	2.073	(0.73, 5.53)	0.712	(0.41, 1.09)
	3.2	0.619	(0.32, 1.16)	1.118	(0.64, 1.75)

Cuadro 3.16: Tiempos de escape con Veh y Chx por amperaje.  $EMV$  e Intervalos del 15 % de verosimilitud para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Al comparar los intervalos del 15 % de verosimilitud, se puede apreciar que en el parámetro de escala podría haber algún tipo de diferencia, más no en el parámetro de forma. Esto se aprecia mejor en la siguiente figura de los intervalos de 15 % de verosimilitud para los parámetros de escala y forma.

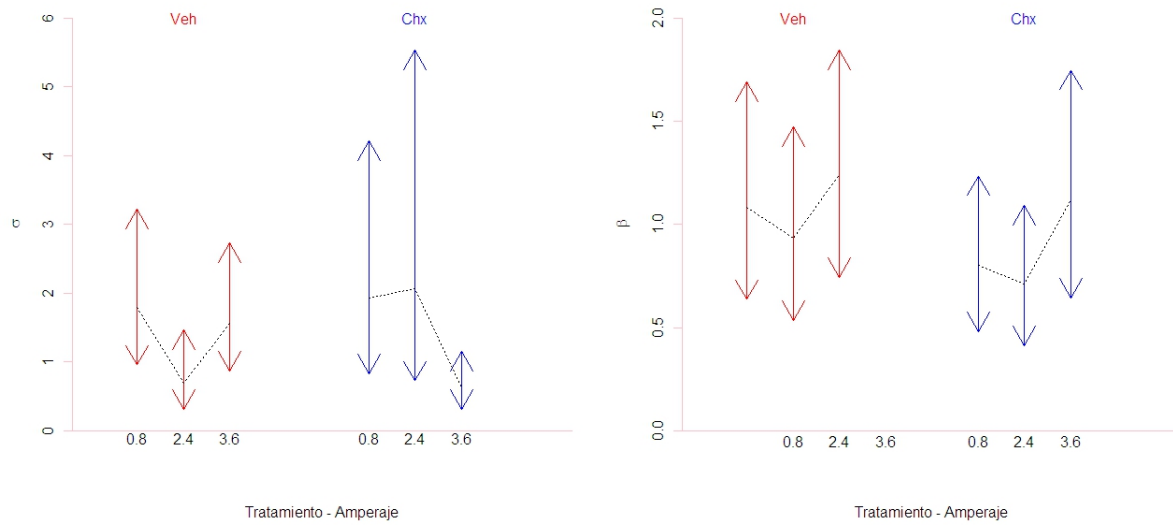


Figura 3.32: Tiempos de escape con Veh y Chx por amperaje. Intervalos del 15% de verosimilitud para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Se van a comparar los 6 tratamientos de dos maneras: 1) Para cada amperaje se comparan las distribuciones estimadas de los tiempos de espera para Veh y Chx y 2) Para cada fármaco se comparan las distribuciones estimadas de los tiempos de escape para los tres amperajes.

### 3.7.1. Comparación por amperajes

Inicialmente se compara Veh vs. Chx para cada uno de los amperajes.

#### Para 0.8 mA.

La Figura 3.33 siguiente, muestra los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa de ratas con Veh y Chx a los que se aplicó 0.8 mA. Se representan también los puntos en donde se ubicarían los valores de los  $EMV \hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ .

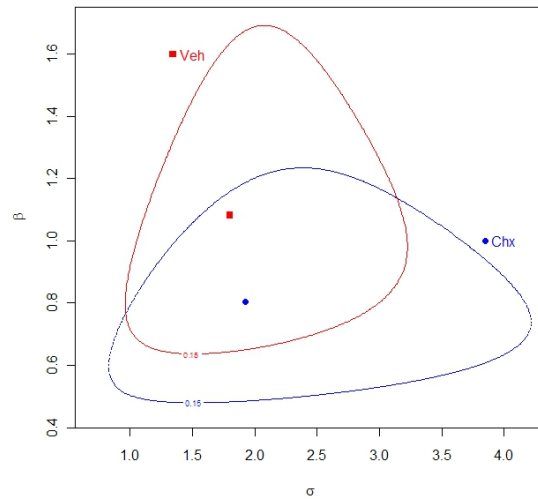


Figura 3.33: Tiempos de escape con Veh y Chx a 0.8 mA. Contornos del 15 % de verosimilitud para  $(\sigma, \beta)$ .

Se nota que los contornos tienen un traslape no tan fuerte, sobre todo en la dirección del parámetro  $\beta$ , pero es notorio que los estimadores máximo verosímiles quedan dentro de la zona de traslape, se observa que los intervalos de verosimilitud de  $\sigma$  y  $\beta$  tienen un fuerte traslape. Sin embargo, la gráficas de verosimilitud perfil de los parámetros, siguientes, sugieren que para el parámetro de forma la verosimilitud de Chx abarca a la Veh y para el parámetro de escala la verosimilitud de Veh está a la derecha de Chx.



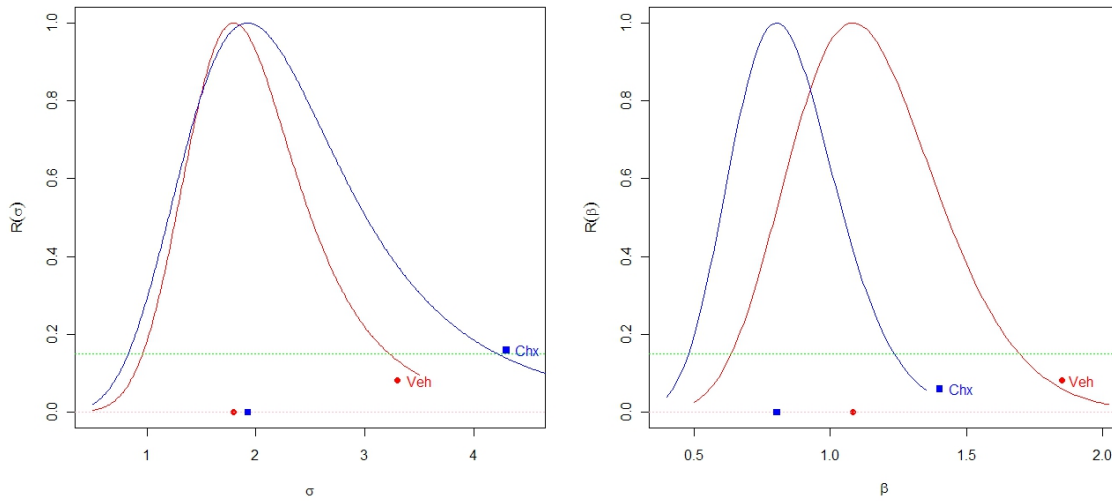


Figura 3.34: Tiempos de escape con Veh y Chx a 0.8 mA. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Si bien el área bajo la curva ROC  $\theta = P(X < Y) \approx 0.504$ , se nota que la gráfica de la curva oscila al rededor de la recta de  $45^\circ$  dando a entender que para tiempos medianos no existiría discrepancia entre las distribuciones pero para tiempos lejanos a la mediana podría haber discrepancias.

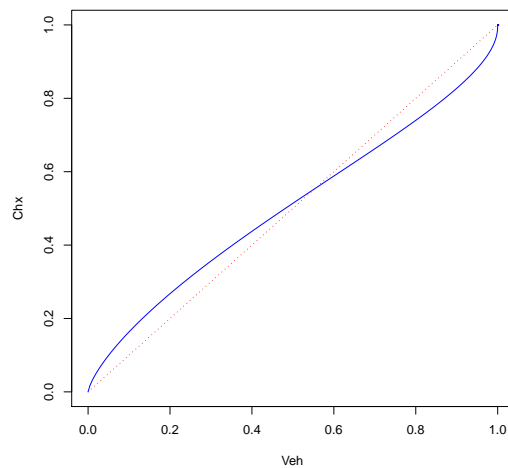


Figura 3.35: Tiempos de escape a 0.8 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Si bien las distribuciones se notan cercanas, es evidente el cambio de sentido de las probabilidades asignadas a tiempos bajos o altos. La Figura 3.37 muestra una discrepancia en la forma de las densidades estimadas. La de Chx es convexa, mientras que la de Veh es cóncava y más ligera.

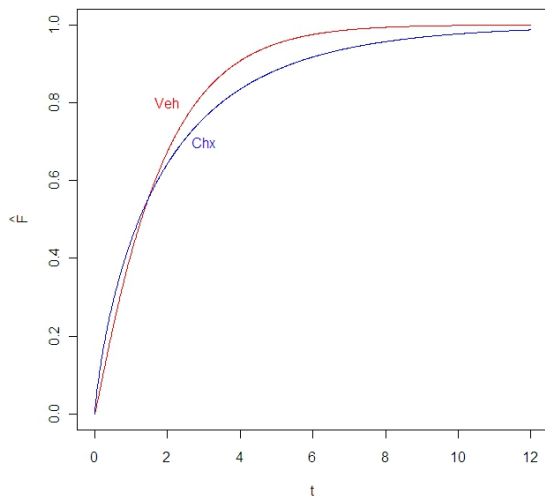


Figura 3.36: Tiempos de escape con Veh y Chx a 0.8 mA. Funciones de distribución estimadas.

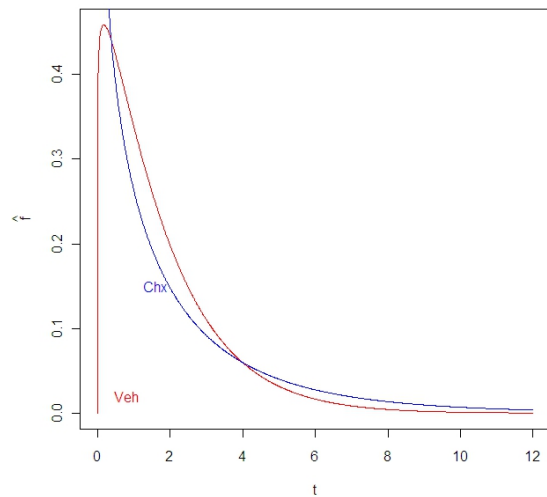


Figura 3.37: Tiempos de escape con Veh y Chx a 0.8 mA. Funciones de densidad estimadas.

El Cuadro 3.17 muestra los  $EMV$  para los cuantiles de probabilidades 0.10, 0.5 y 0.9; también para el valor esperado de cada distribución. Se nota que estos y la mediana no discrepan mucho para Veh y Chx.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	1.86	0.22	1.28	3.88
Chx	1.79	0.12	1.22	5.44

Cuadro 3.17: Tiempos de escape con Veh y Chx a 0.8 mA. Estadísticas estimadas.

Sin embargo, al revisar la verosimilitud perfil para el parámetro  $Q_{90}$ , Figura 3.38, se puede apreciar que la verosimilitud de Chx abarca a la Veh, dando a entender que el  $Q_{90}$  asociado a Chx puede ser mayor al de Veh.

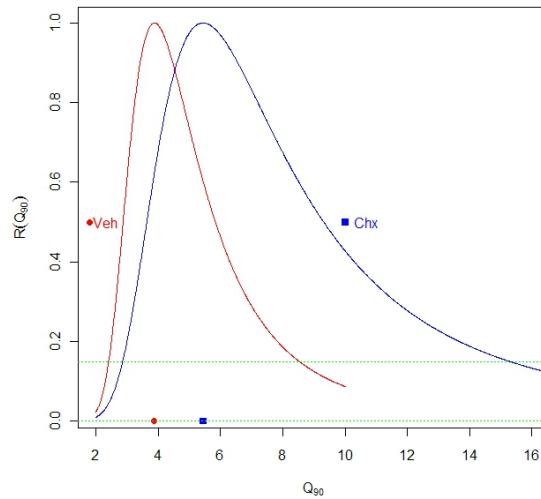


Figura 3.38: Tiempos de escape con Veh y Chx a 08 mA. Verosimilitudes perfiles para  $Q_{90}$ .

Así, este es un caso en el que la prueba de hipótesis no paramétrica para la igualdad de medianas no se rechaza. Sin embargo el proceso de estimación presentado aquí, permite observar las discrepancias existentes en las colas de las distribuciones asociadas. Es decir, los datos dan evidencia de que la distribución de Chx tiene cola más pesada que la de Veh. Esto implica que las ratas con Chx pueden tardar más (estocásticamente) en salir de la cámara oscura que las de Veh cuando se les aplica 0.8 mA.

### Para 2.4 mA

En la Figura 3.39 siguiente, se muestran los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa para ratas con Veh y Chx a los que se aplicó 2.4 mA. Se representan también los puntos en donde se ubicarían los valores estimados  $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ .

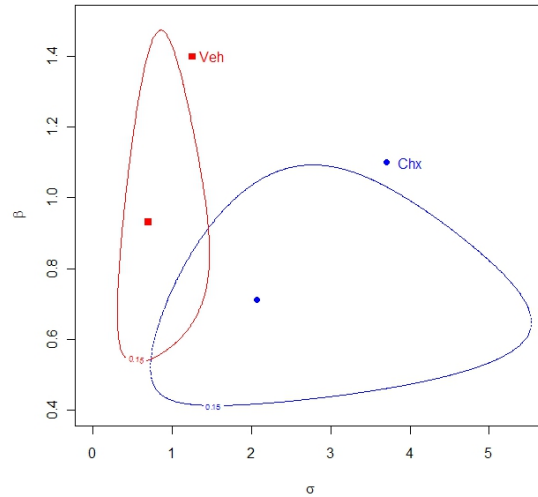


Figura 3.39: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Contornos del 15 % de verosimilitud para  $(\sigma, \beta)$ .

Se nota que los contornos tienen un ligero traslape, mucho menor que en el caso de escape 0.8 mA. Los *EMV* quedan fuera de la zona de traslape y se observa que los intervalos de verosimilitud de  $\beta$  tiene un fuerte traslape pero los intervalos de  $\sigma$  muestran una intersección más reducida. Así, los valores más plausibles de los parámetros de las distribuciones se sugieren a ser en conjunto, diferentes y por tanto se puede considerar que las distribuciones de Veh y Chx con 2.4 mA serían diferentes. Esto se corrobora con los cuantiles estimados para ambos fármacos que se muestran en el Cuadro 3.18.

El proceso de estimación permite ver las discrepancias entre las distribuciones y que los datos sustentan que las distribuciones de los tiempos de escape de Chx tienen una cola mucho más pesada que la de Veh para 2.4 mA.

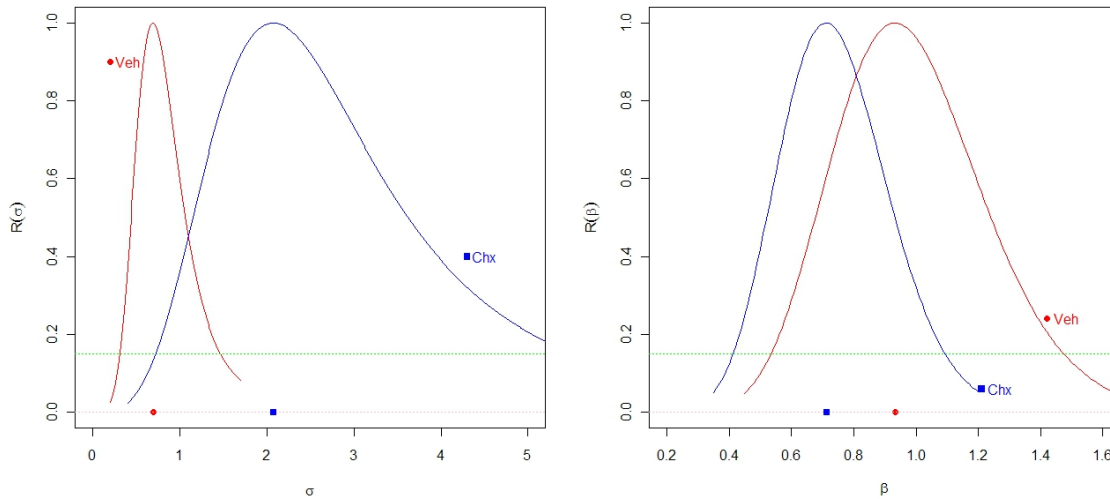


Figura 3.40: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

El área de la curva ROC  $\theta = P(X < Y) \approx 0.314$ , corrobora nuevamente que existen diferencias entre las distribuciones de los tiempos de escape ya que la distribución de los tiempos de Chx tiende a estar por debajo de la distribución de los tiempos de Veh; de donde los tiempos de escape para Veh serían estocásticamente menores que los tiempos de escape de Chx.

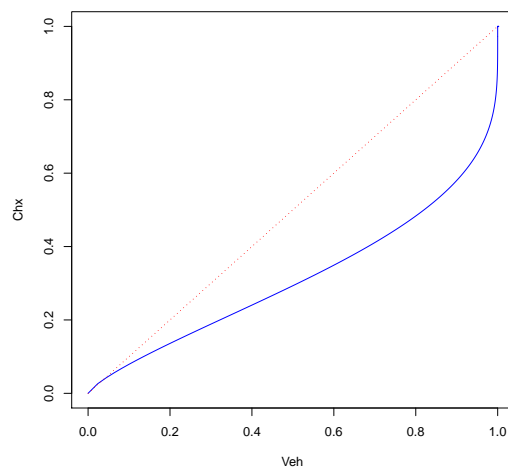


Figura 3.41: Tiempos de escape a 2.4 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Al observar las gráficas de las densidades y distribuciones en las figuras siguientes, se puede notar la ligera discrepancia entre las funciones.

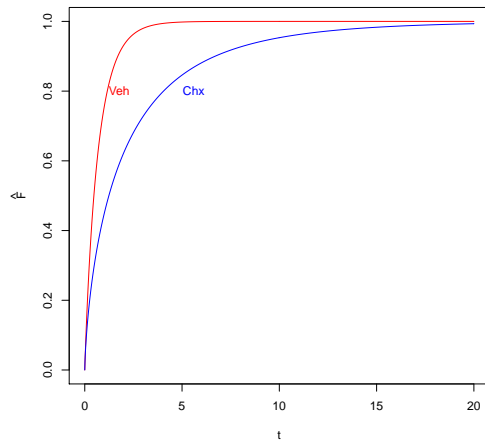


Figura 3.42: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Funciones de distribución estimadas.

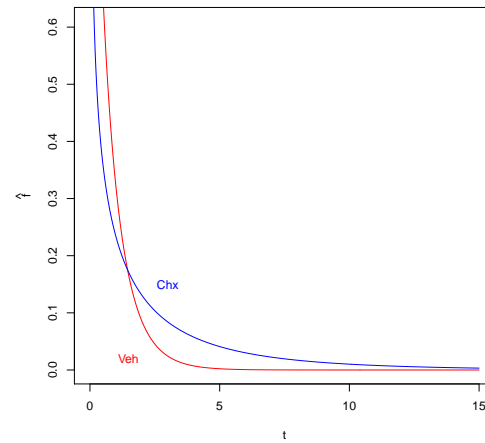


Figura 3.43: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Funciones de densidad estimadas.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, mostrados en el siguiente cuadro, se nota que los valores difieren sustancialmente.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	0.68	0.06	0.47	1.70
Chx	1.89	0.09	1.24	6.69

Cuadro 3.18: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Estadísticas estimadas.

La verosimilitud perfil de  $\hat{Q}_{90}$  mostrado en la siguiente figura ratifican un mínimo traslape en  $\hat{Q}_{90}$  para Veh y Chx que ni siquiera incluyen a los  $EMV$ , sugiriéndose así que el  $Q_{90}$  de los tiempos de escape para Veh son estocásticamente menores a los Chx.

En particular en Díaz-Trujillo et al, la prueba no paramétrica de igualdad de medianas para Veh y Chx en 2.4 mA no se rechazó. Sin embargo, aquí se presenta evidencia contundente para la discrepancia en las colas de estas distribuciones de tiempos de espera.

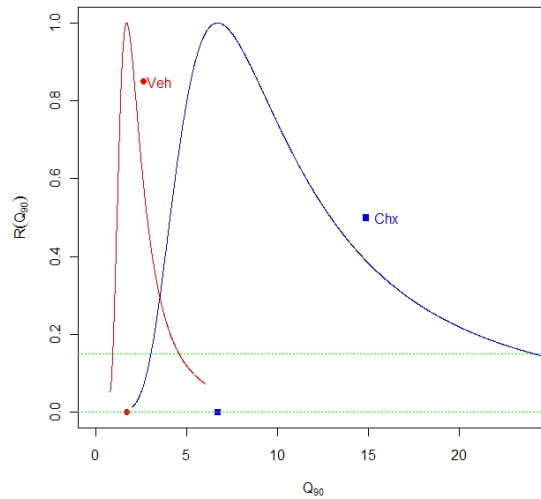


Figura 3.44: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

Se concluye así que los datos sustentan que los tiempos de escape con 2.4 mA con Veh son estocásticamente menores a los de Chx.

### Para 3.2 mA

La figura siguiente, al igual que para amperajes de 2.4 mA, muestra los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa para ratas con Veh y Chx a los que se aplicó 3.2 mA. Se representan también los puntos en donde se ubican los valores de  $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ .

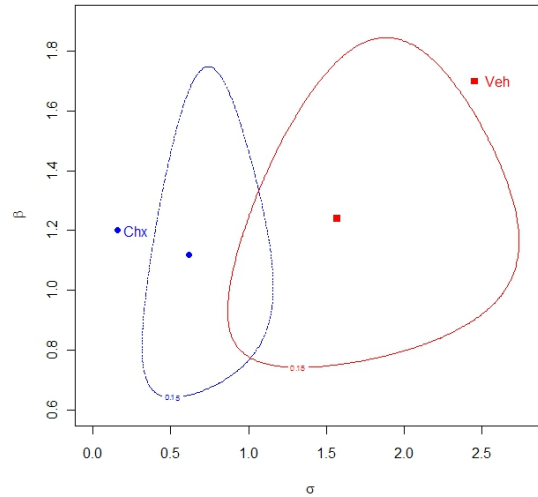


Figura 3.45: Tiempos de escape con Veh y Chx a 3.2 mA. Contornos del 15 % de verosimilitud  $(\sigma, \beta)$ .

Se nota que los contornos tienen un ligero traslape, los *EMV* quedan fuera de la zona de traslape y que los intervalos de verosimilitud de  $\beta$  tiene un fuerte traslape más no así los intervalos para  $\sigma$ . Así, los valores más plausibles de los parámetros de las distribuciones tenderían a ser en conjunto, diferentes. Por tanto se puede considerar que las distribuciones de Veh y Chx con 3.2 mA son diferentes. Los tiempos de escape para las ratas a los que se aplicó 3.2 mA son distintos, **pero en sentido opuesto a las halladas con 2.4 mA**. Aquí los datos sustentan que los tiempos con Chx son marcadamente estocásticamente menores que con Veh.



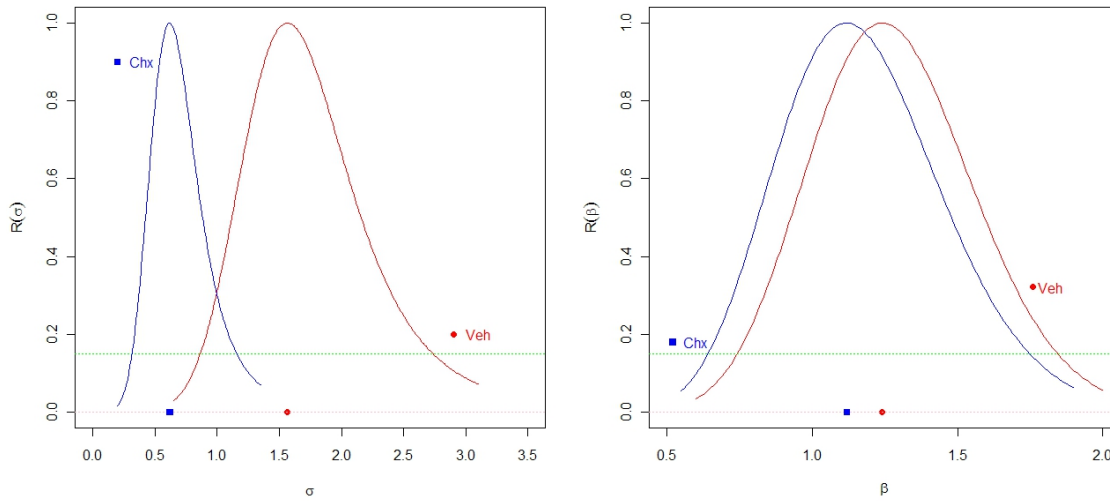


Figura 3.46: Tiempos de escape con Veh y Chx a 3.2 mA. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

El área bajo la curva ROC  $\theta = P(X < Y) \approx 0.757$ , muestra que existe diferencia entre los tiempos de escape ya que la distribución de los tiempos de Chx está sobre la distribución de los tiempos de Veh; de ello se deduce que los tiempos de escape para Veh son estocásticamente mayores que los tiempos de Escape de Chx.

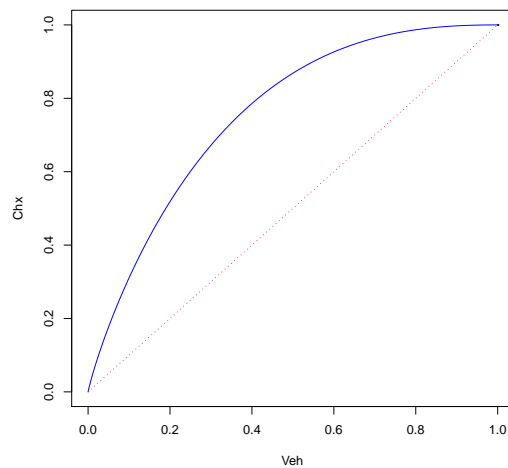


Figura 3.47: Tiempos de escape a 3.2 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Además, las densidades muestran como Chx tiende a ponderar más a valores pequeños.

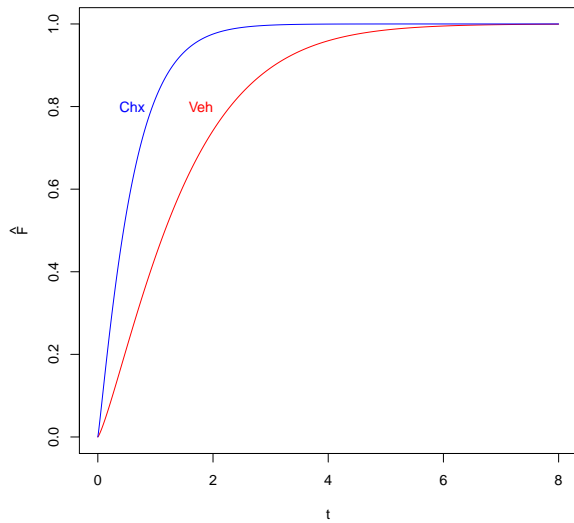


Figura 3.48: Tiempos de escape con Veh y Chx a 3.2 mA. Funciones de distribución estimadas.

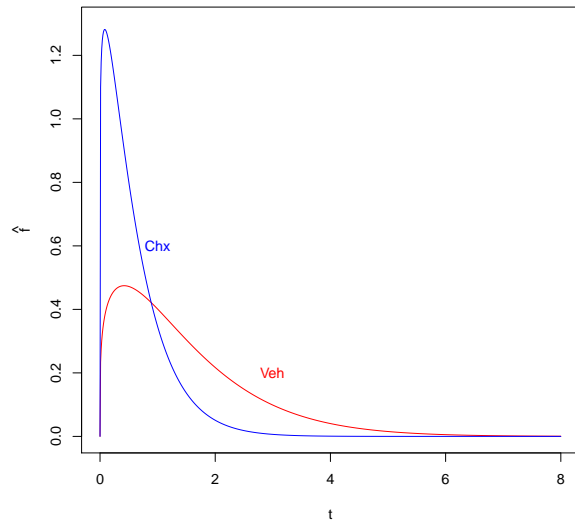


Figura 3.49: Tiempos de escape con Veh y Chx a 3.2 mA. Funciones de densidad estimadas.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, se puede notar que los valores de Chx tienden a estar siempre por debajo de los Veh, lo que confirmaría que los tiempos de escape para ratas que se les aplicó Chx serían estocásticamente menores.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	1.77	0.26	1.17	3.07
Chx	0.65	0.08	0.45	1.31

Cuadro 3.19: Tiempos de escape con Veh y Chx a 3.2 mA. Estadísticas estimadas.

La verosimilitud perfil de  $\hat{Q}_{90}$  y el contorno mostrado en la siguiente figura ratifican un mínimo traslape en  $\hat{Q}_{90}$  para Veh y Chx y ni siquiera se incluyen los *EMV* en los intervalos del 15% de verosimilitud.

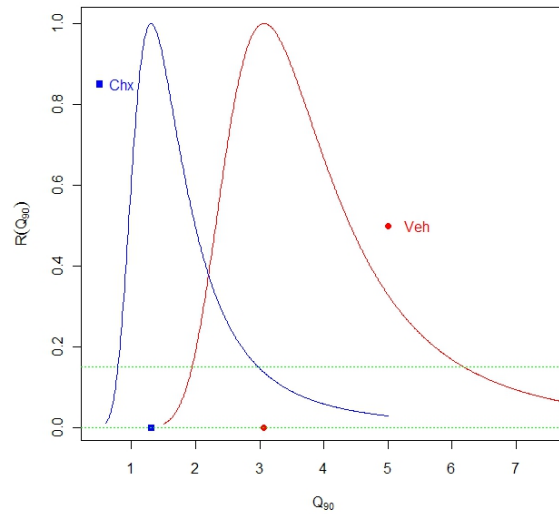


Figura 3.50: Tiempos de escape con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

Este es un resultado opuesto a lo hallado con 2.4 mA. El amperaje alto invirtió el orden de las distribuciones de Veh y Chx. Todos los análisis desarrollados coinciden en la misma conclusión: Hay evidencia en los datos de que los tiempos de escape discrepan en ratas a las que se les aplicó 3.2 mA, notándose que los tiempos de ratas con Chx son mucho menores, estocásticamente, que los de Veh.

### 3.7.2. Comparación por fármaco

Para cada uno de los fármacos se comparan las distribuciones por amperaje.

#### Para Veh.

Como antes, en la gráfica siguiente, se muestran los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa para ratas con Veh a las que se aplicó 0.8, 2.4 y 3.2 mA. Se representan también los puntos en donde se ubicarían los valores de  $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ .

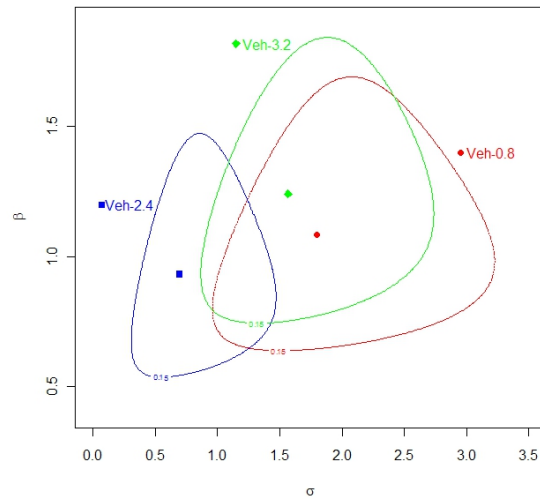


Figura 3.51: Tiempos de escape con Veh por amperaje. Contornos del 15% de verosimilitud  $(\sigma, \beta)$ .

Parece evidente que los contornos de los amperajes de 0.8 y 3.2 mA tienen un traslape fuerte. En la dirección de del parámetro  $\beta$ , el traslape de las regiones de 15% de verosimilitud con amperajes de 2.4 también es alto. Sin embargo, solo los *EMV* de 2.4 y 3.2 mA quedan dentro de una zona de traslape. Así, el contorno de 2.4 mA no contiene a los estimadores máximo verosímiles de los otros amperajes. En la Figura 3.52, se observa que que los intervalos de verosimilitud de  $\beta$  tienen un fuerte traslape, mientras que para  $\sigma$ , el perfil del amperaje 2.4 mA se separa marcadamente. Esto sugiere que las distribuciones de Veh con 0.8 y 3.2 mA serían parecidas entre sí y diferentes a la de Veh con 2.4 mA.

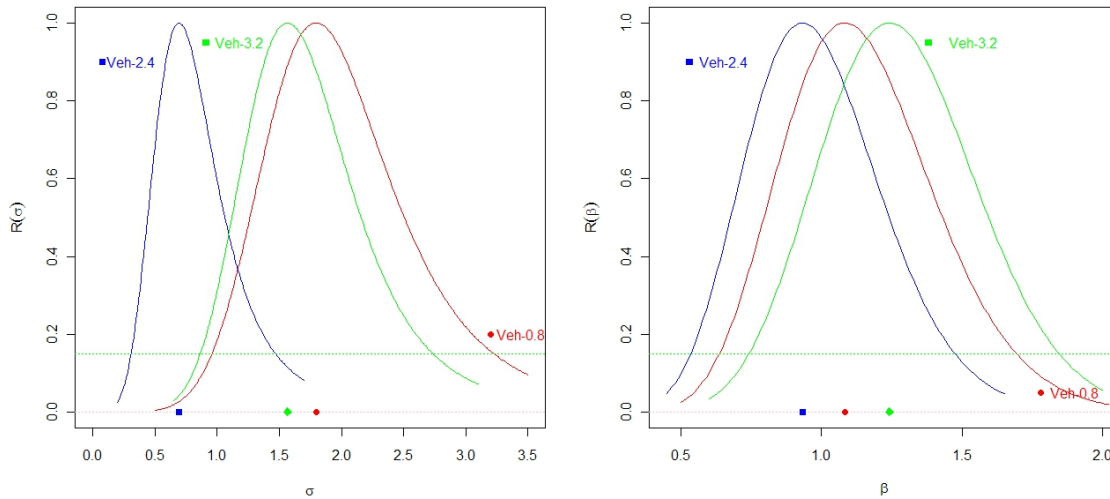


Figura 3.52: Tiempos de escape con Veh por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Las curvas ROC de la Figura 3.55 muestran también que los tiempos de escape para Veh de los amperajes 0.8 y 2.4 son distintos. En contraste se parecen los de 0.8 y 3.2. Ambas están por debajo de la distribución de 2.4 mA. Esto indica que los tiempos de escape de ratas con Veh y 2.4 mA serían menores estocásticamente respecto a los tiempos de escape de los otros amperajes. Las densidades muestran una tendencia similar a las distribuciones, de hecho, la densidad de 2.4 mA tiende a favorecer más a los tiempos bajos.

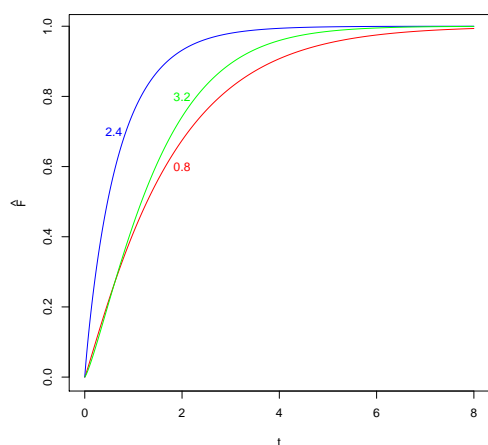


Figura 3.53: Tiempos de escape con Veh por amperaje. Funciones de distribución estimadas.

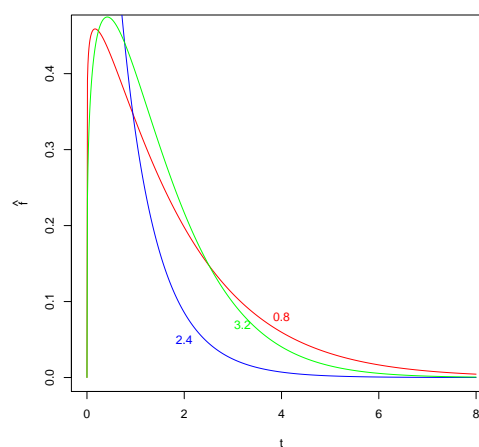


Figura 3.54: Tiempos de escape con Veh por amperaje. Funciones de densidad estimadas.

Al estimar el área bajo la curva ROC: 0.733 y 0.530 de los amperajes 2.4 y 3.2 respecto del amperaje 0.8 respectivamente, se confirma que los tiempos de Escape para el fármaco Veh coinciden en los amperajes 0.8 y 3.2 y difieren con el amperaje 2.4. Se confirma esta diferencia al calcular el área bajo la curva (0.276) del amperaje 3.2 respecto al amperaje 2.4.

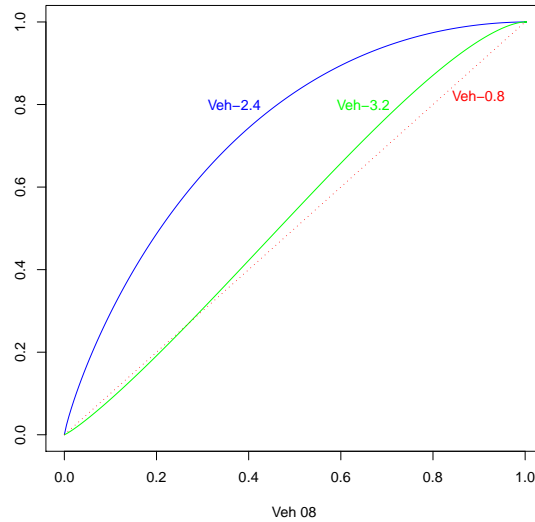


Figura 3.55: Tiempos de escape con Veh. Curvas ROC para comparar Veh-3.2 y Veh-2.4 con Veh-0.8.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, se puede notar que los valores de los amperajes 0.8 y 3.2 tienden a ser muy parecidos y se diferencian del amperaje 2.4, de hecho, los tiempos de escape del amperaje 2.4 serían menores estocásticamente que los tiempos en los otros amperajes.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
0.8	1.86	0.22	1.28	3.88
2.4	0.68	0.06	0.47	1.70
3.2	1.77	0.26	1.17	3.07

Cuadro 3.20: Tiempos de escape con Veh por amperaje. Estadísticas estimadas.

La verosimilitud perfil de  $\hat{Q}_{90}$  y el contorno mostrado en la siguiente figura ratifican un mínimo traslape en  $\hat{Q}_{90}$  para Veh con 2.4 mA respecto de los otros amperajes que prácticamente se sobrepone.

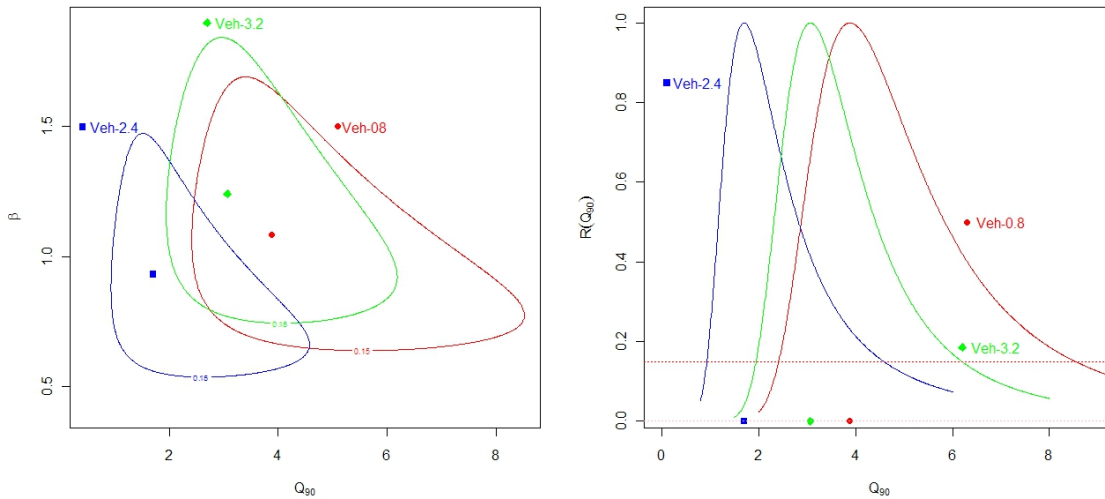


Figura 3.56: Tiempos de escape con Veh por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

Así, hay evidencia en los datos de que las distribuciones de los tiempos de escape discrepan en ratas a las que se les suministró Veh según haya sido el amperaje aplicado. Son marcadamente menores estocásticamente los tiempos para Veh con 2.4 mA.

### Para Chx.

En la gráfica siguiente, se muestran los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa para ratas con Chx a los que se aplicó 0.8, 2.4 y 3.2 mA. Se representan también los puntos en donde se encuentran los valores de  $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ .



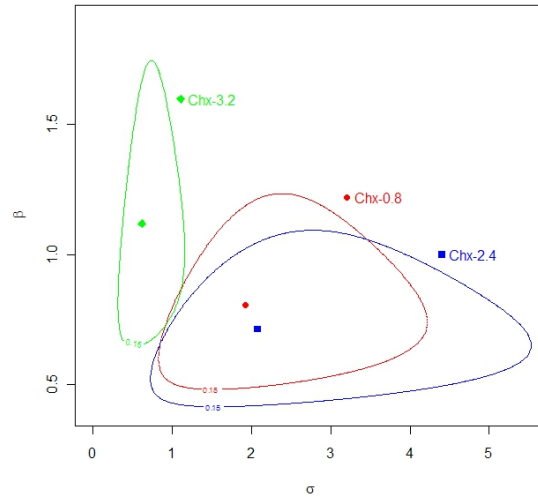


Figura 3.57: Tiempos de escape con Chx por amperaje. Contornos del 15%  $\sigma$  y  $\beta$ .

Es evidente que los contornos de los amperajes de 0.8 y 2.4 mA tienen un traslape fuerte. En la dirección de del parámetro  $\beta$ , el traslape con amperajes de 2.4 también es alto; todos los contornos incluyen a  $\beta = 1$ . Además, los *EMV* de 0.8 y 2.4 mA quedan dentro de una zona de traslape, y el contorno de 3.2 mA no contiene a los estimadores máximo verosímiles de los otros amperajes. La Figura 3.58(a) muestra que los intervalos de verosimilitud de  $\beta$  para 0.8 y 2.4 mA tienen un fuerte traslape y con el intervalo de 3.2 mA no es tan fuerte. Para  $\sigma$ , en la Figura 3.58(b), el traslape con el amperaje de 3.2 es casi nulo. Así, para Chx, los valores más plausibles de los parámetros de las distribuciones tenderían a mostrar diferencias de los amperajes de 0.8 y 2.4 con el amperaje de 3.2 mA. Por tanto se puede considerar que las distribuciones de Chx con 0.8 y 2.4 mA son similares entre sí y marcadamente diferentes con los de Chx 3.2 mA.

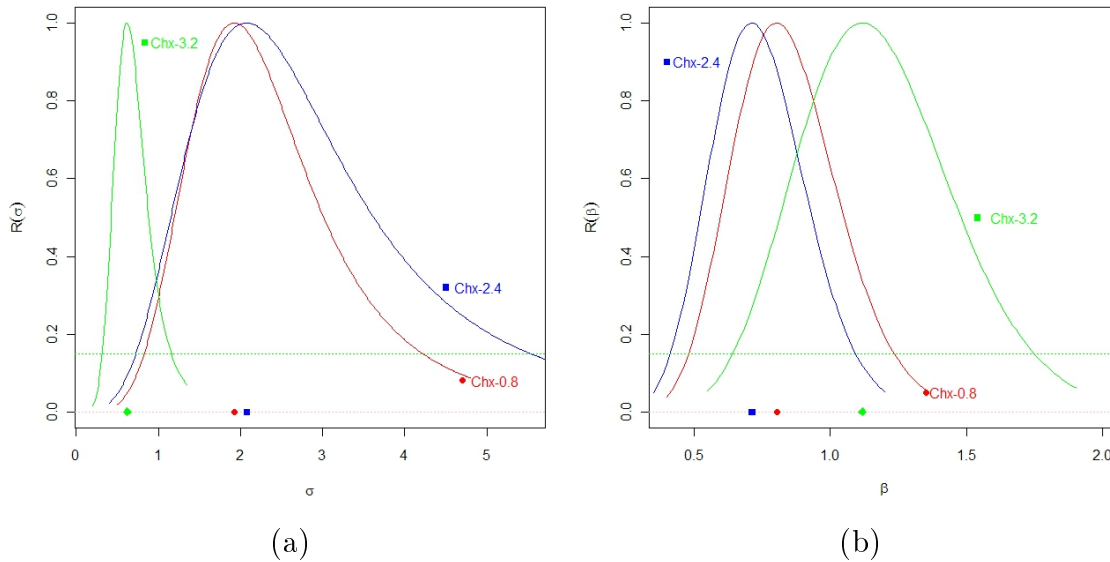


Figura 3.58: Tiempos de escape con Chx por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Las funciones de distribución y densidad muestran diferencia entre los tiempos de Escape de los amperajes 0.8 y 2.4 que tienden a ser parecidas y estar por debajo de la distribución de 3.2 mA. Esto indica que los tiempos de escape de ratas con 3.2 mA son menores estocásticamente a los tiempos de escape de los otros amperajes. Las densidades muestran una tendencia similar a las distribuciones, de hecho, la densidad de 3.2 mA tiende a dar probabilidades mayores a los tiempos pequeños.

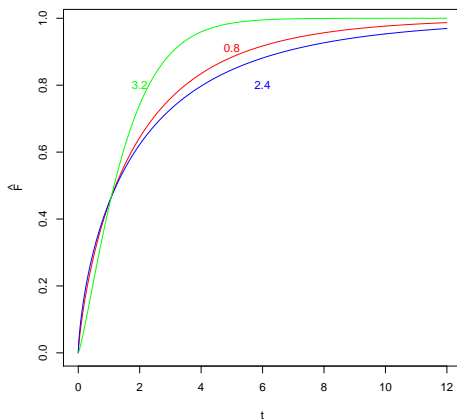


Figura 3.59: Tiempos de escape con Chx por amperaje. Funciones de distribución estimadas.

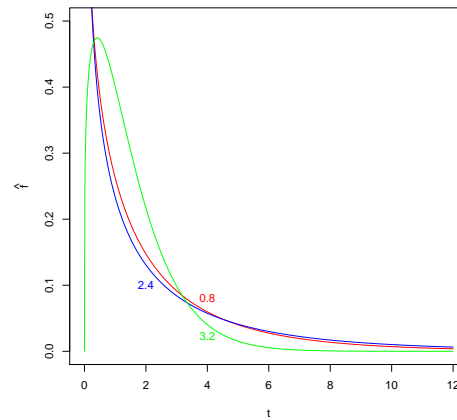


Figura 3.60: Tiempos de escape con Chx por amperaje. Funciones de densidad estimadas.

Resulta interesante notar que al estimar el área bajo la curva ROC: 0.494 y 0.520 de los amperajes 2.4 y 3.2 respecto del amperaje 0.8 respectivamente, estos valores cercanos a 0.5 parecen no corresponder a la diferencia observada en los tiempos de escape para el fármaco Chx. Lo mismo al calcular el área bajo la curva (0.524) del amperaje 3.2 respecto al amperaje 2.4.

Sin embargo, la forma sigmoideal de la curva ROC indica que para valores intermedios (cercaos a la mediana) de las distribuciones no se notan diferencias pero para valores lejanos en las colas las distribuciones discrepan. Esto muestra que el hecho de que el área bajo la curva ROC sea cercana a  $1/2$  no implica que las distribuciones sean iguales, pero ocurre que las distribuciones iguales implican que  $\theta = 1/2$ .

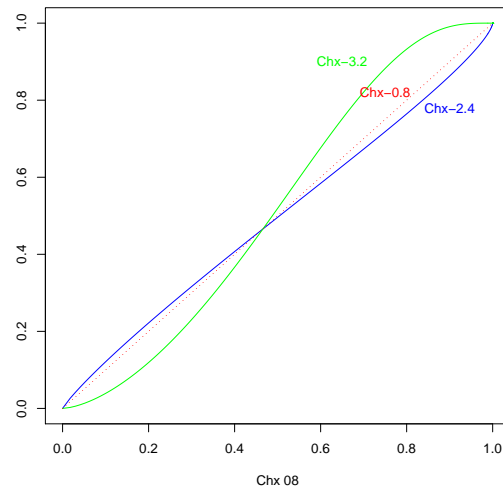


Figura 3.61: Tiempos de escape con Chx. Curvas ROC para comparar Chx-3.2 y Chx-2.4 con Chx-0.8.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, se puede notar que los valores de los amperajes 0.8 y 2.4 son similares excepto para cuantiles grandes. Ambos amperajes son distintos y mayores a Chx con 3.2 mA. De hecho, los tiempos de escape del amperaje 3.2 son marcadamente menores estocásticamente que los tiempos en los otros amperajes.

Amperaje	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
0.8	1.79	0.12	1.22	5.44
2.4	1.89	0.09	1.24	6.69
3.2	0.65	0.08	0.45	1.31

Cuadro 3.21: Tiempos de escape con Chx por amperaje. Estadísticas estimadas.

La verosimilitud perfil de  $\hat{Q}_{90}$  y el contorno mostrado en la siguiente figura ratifican que los tiempos para Chx con 3.2 mA son marcadamente menores a los tiempos en otros amperajes.

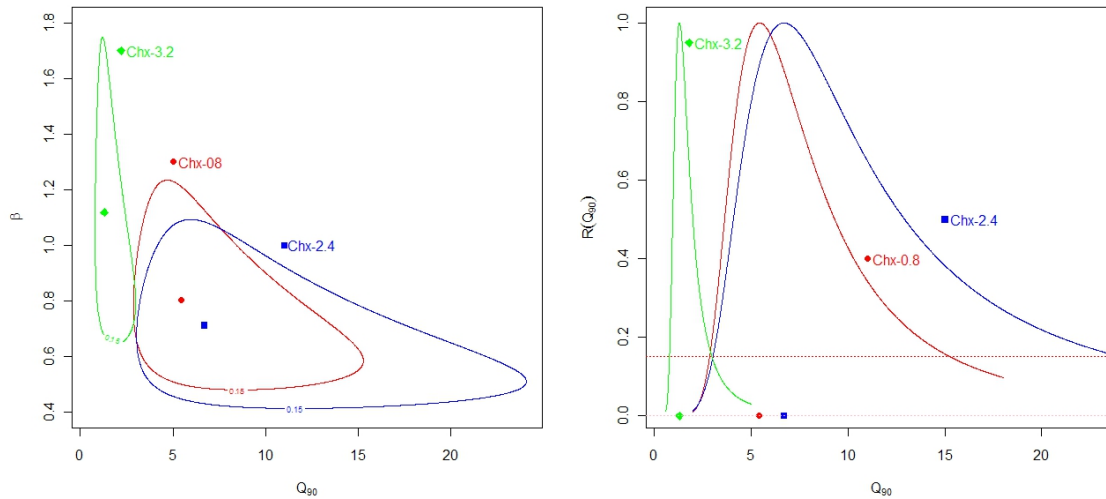


Figura 3.62: Tiempos de escape con Chx por amperaje. Contornos y verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

### 3.8. Comparación de distribuciones para tiempos de retención

La familia de modelos que describe bien a estos tiempos es la Weibull cuyos  $EMV$  e intervalos del 15% de verosimilitud se presentan en el siguiente cuadro.

Fármaco	Amperaje	$\hat{\sigma}$	I.V.del 15% para $\sigma$	$\hat{\beta}$	I.V. del 15% para $\beta$
Veh	0.8	1463.5	(439.59, 37969.44)	0.632	(0.245, 1.271)
	2.4	5995	(866.33, $+\infty$ )	0.640	(0.148, 1.890)
	3.2	10320.05	(641.09, $+\infty$ )	0.347	(0.095, 0.845)
Chx	0.8	121.67	(68.45, 209.10)	1.157	(0.708, 1.713)
	2.4	858.67	(377.75, 5773.14)	0.954	(0.373, 1.914)
	3.2	8000.2	(644.66, $+\infty$ )	0.382	(0.102, 0.935)

Cuadro 3.22: Tiempos de retención con Veh y Chx por amperaje.  $EMV$  e intervalos del 15% de verosimilitud para  $\sigma$  y  $\beta$ .

La Figura 3.63(a) muestra que en presencia de censura se tienen intervalos muy alargados para el parámetro de escala  $\sigma$ . De hecho, al comparar los intervalos del 15% de verosimilitud mostrados en la siguiente figura, se puede apreciar que para el parámetro de escala, el grupo de Chx con 0.8mA es relativamente pequeño respecto de los otros intervalos. Esto sin duda habla de que se tienen distribuciones con diferentes parámetros de escala y forma, lo cual conlleva modelos diferentes.

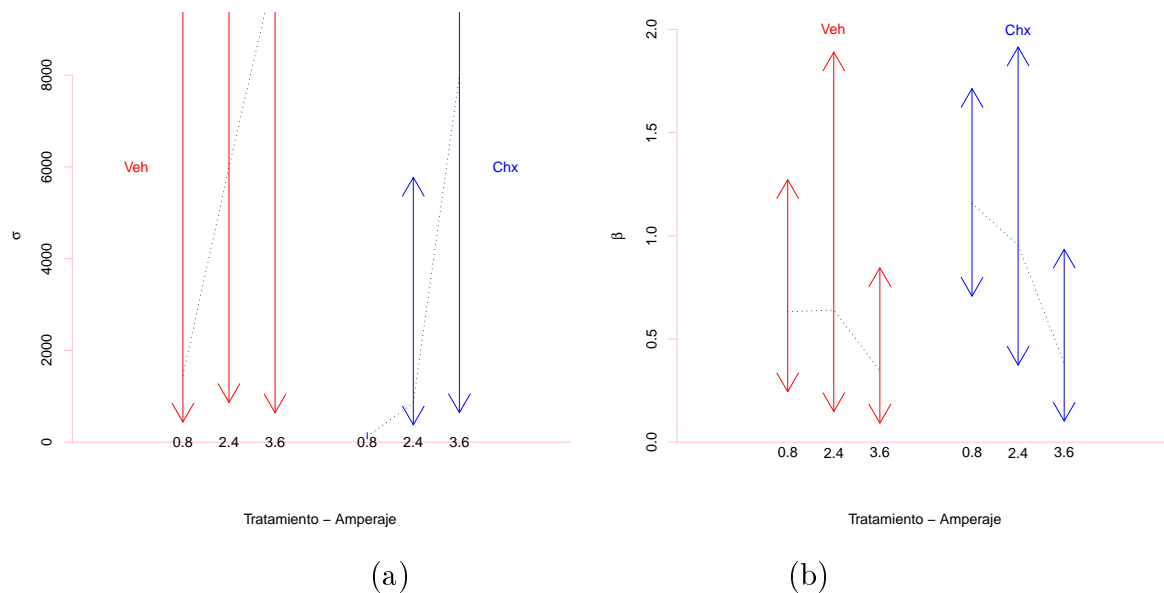


Figura 3.63: Tiempos de retención con Veh y Chx por amperaje. Intervalos del 15% de verosimilitud para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Al igual que con los tiempos de escape, se plantean dos escenarios para las comparaciones entre los tiempos de retención. Primero por amperajes y luego por fármaco.

### 3.8.1. Comparación por amperajes

#### Para 0.8 mA.

En la Figura 3.64, se muestra los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativas para ratas con Veh y Chx a los que se aplicó 0.8 mA.

Se representan también los puntos en donde se ubicarían los valores de los  $EMV$   $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ . Se puede notar a diferencia de lo que pasaba con los tiempos de escape anteriores, que los contornos de verosimilitud no se traslapan y además dado que Chx con 0.8 no tiene censura se forma un contorno cerrado mientras que Veh de 0.8 es mucho más alargado en la dirección de  $\sigma$ .

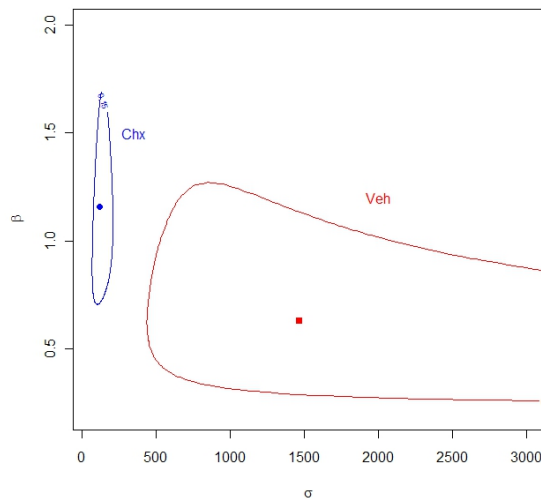


Figura 3.64: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Contornos del 15% de verosimilitud de  $(\sigma, \beta)$ .

Adicionalmente, se puede notar que en la dirección de del parámetro  $\beta$ , existe un traslape no tan pronunciado mientras que en la dirección del parámetro  $\sigma$  no se da traspale. Así, los valores más plausibles de los parámetros de las distribuciones son diferentes y por tanto las distribuciones de Veh y Chx con 0.8 mA muestran diferencias, de donde, tiempos de retención para las ratas a los que se aplicó 0.8 mA tendrían diferencias según el fármaco utilizado.

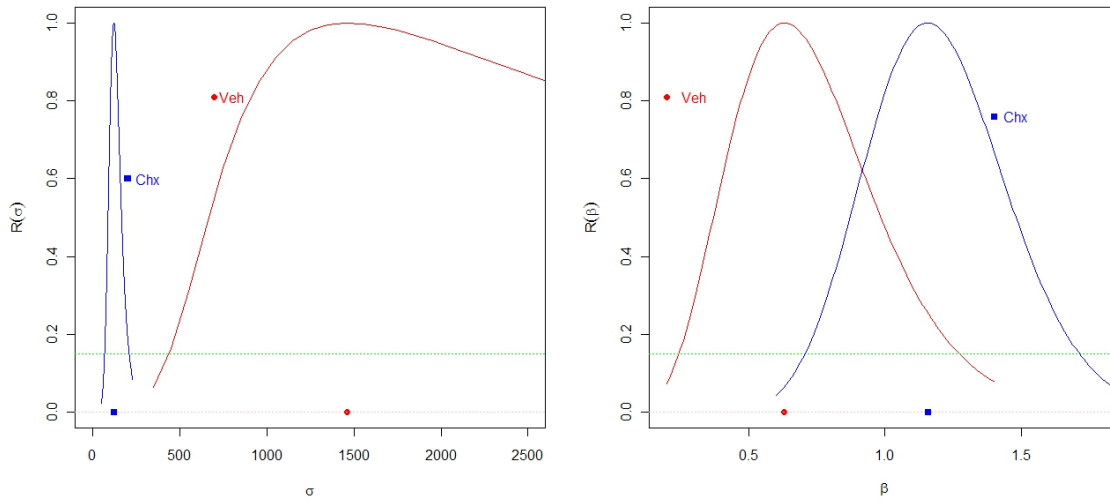


Figura 3.65: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Las funciones de densidad muestran claramente que existe diferencia entre los tiempos de retención ya que la distribución de los tiempos de Veh está por debajo de la distribución de los tiempos de Chx, por lo que la distribución de tiempos de Chx es estocásticamente menor que Veh. Es decir, la densidad de Chx le asigna probabilidades más altas a tiempos más pequeños.



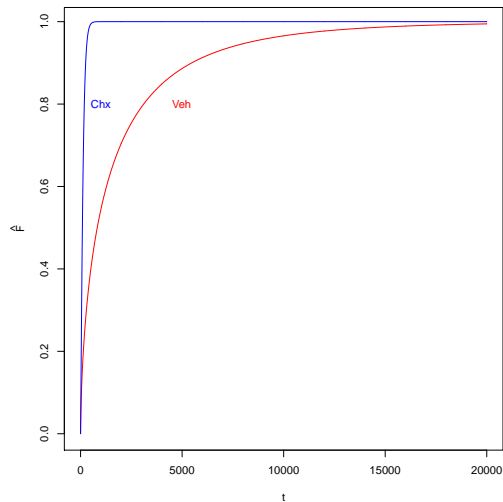


Figura 3.66: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Funciones de distribución estimadas.

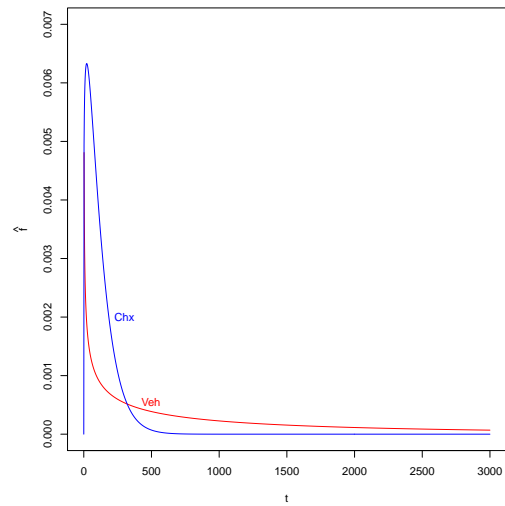


Figura 3.67: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Funciones de densidad estimadas.

El área bajo la curva ROC (0.834) confirma el hecho de que  $\theta = P(X < Y)$  es bastante mayor a 0.5. Esto comprueba que los tiempos muestran diferencias, en el sentido de que los tiempos de retención de ratas con Veh son mayores estocásticamente a los tiempos de retención para ratas con Chx para amperajes de 0.8 mA.

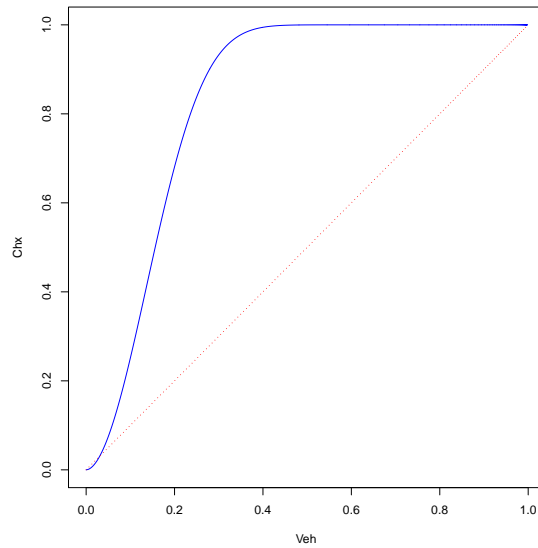


Figura 3.68: Tiempos de retención a 0.8 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles mostrados en el siguiente cuadro, se puede ratificar que los valores de tiempos de Chx son bastante menores que los tiempos de Veh.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	1313.57	41.65	819.67	5473.63
Chx	131.04	17.4	88.64	250.13

Cuadro 3.23: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Estadísticas estimadas.

Las verosimilitudes perfil de los cuantiles  $Q_{10}$ ,  $Q_{50}$  y  $Q_{90}$  y los contornos relacionados que se muestran en las siguientes figuras ratifican que los cuantiles 10, 50 y 90 de Chx son menores a los de Veh. Así, se confirma que los tiempos de retención para Chx son estocásticamente menores a los Veh.

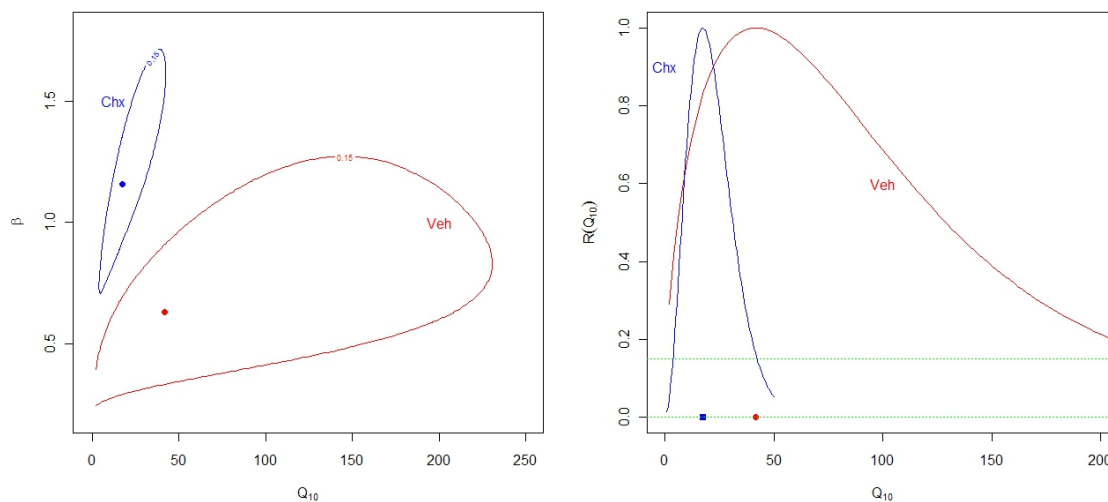


Figura 3.69: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Contornos y verosimilitudes perfil para  $Q_{10}$ .

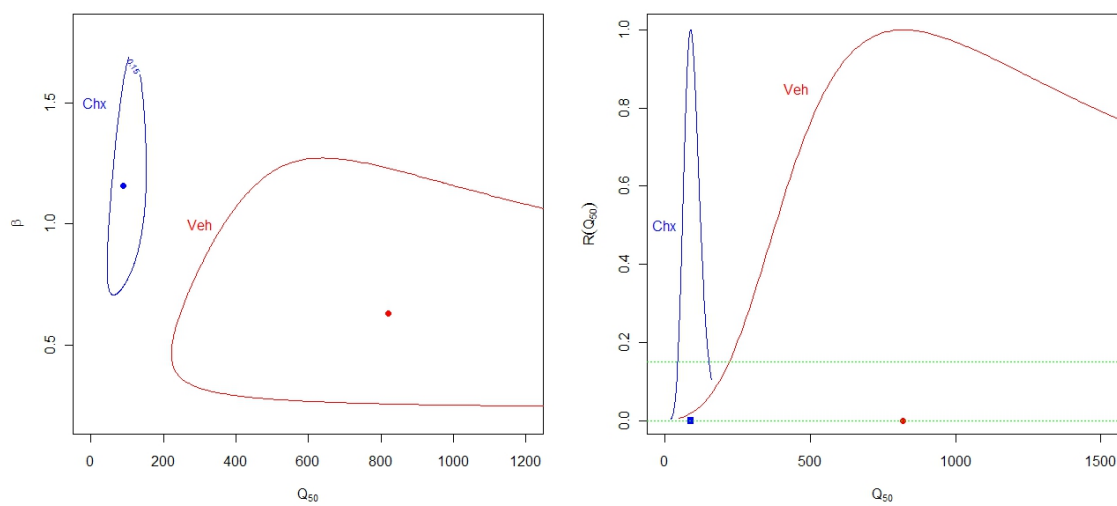


Figura 3.70: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Contornos y verosimilitudes perfil para  $Q_{50}$ .

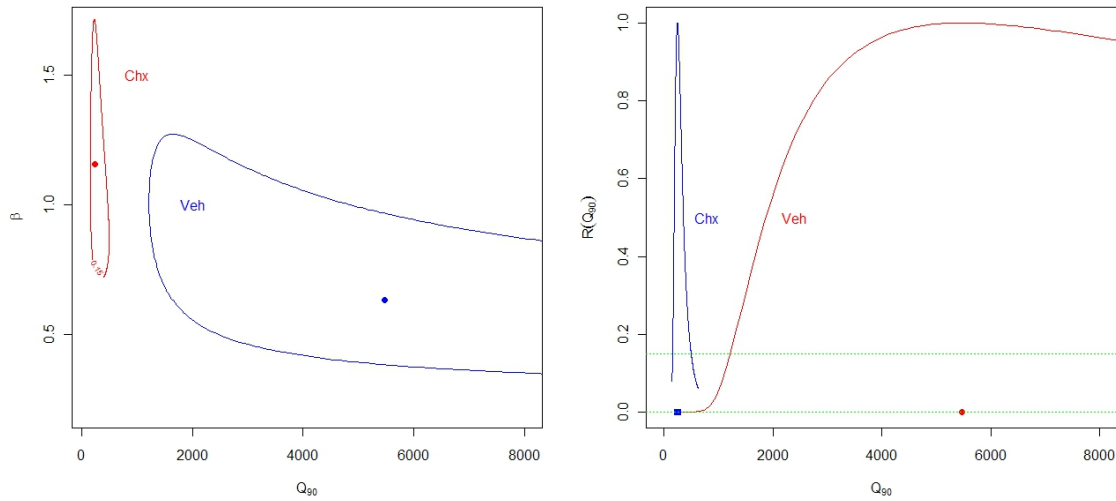


Figura 3.71: Tiempos de retención con Veh y Chx a 0.8 mA. Contornos y verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

### Para 2.4 mA

En la figura siguiente, se muestran los contornos de 15% de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa para ratas con Veh y Chx a los que se aplicó 2.4 mA. Se representan también los puntos en donde se ubican los valores de  $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ . Llama la atención la forma cerrada del contorno de Chx, pero con valores altos en la escala de  $\sigma$  y abierta de Veh. Lo abierto de los contornos de Veh se debe a la proporción mayor de observaciones censuradas en Veh. Sin embargo, la proporción de censura da evidencia por sí misma a favor de que hay tiempos más grandes en Veh que en Chx.

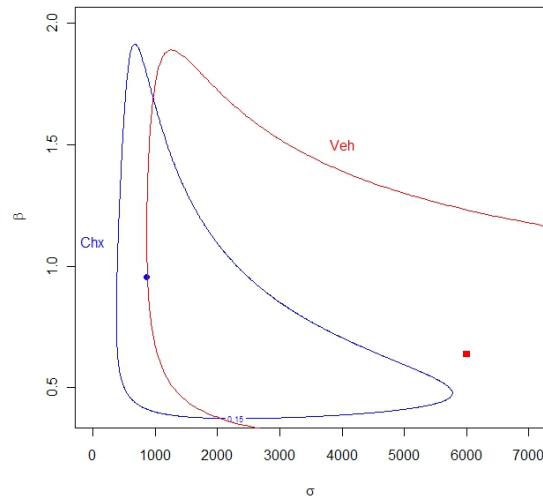


Figura 3.72: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Contornos del 15% de verosimilitud para  $(\sigma, \beta)$ .

Adicionalmente, se puede notar que los contornos tienen un fuerte traslape, al menos por parte del contorno de Chx, sin embargo, los *EMV* quedan prácticamente afuera de la zona de traslape. En la representación de la verosimilitud perfil del parámetro de forma mostrado en la Figura 3.73, se observa que los intervalos de verosimilitud para  $\beta$  tiene un fuerte traslape. A pesar del fuerte traslape para el intervalo de  $\sigma$ , es evidente que los valores más plausibles para  $\sigma$  de Chx, por debajo de  $\hat{\sigma}$ , quedan fuera del traslape. Así, se puede considerar que las distribuciones de tiempos de retención de Veh y Chx con 2.4 mA son diferentes.

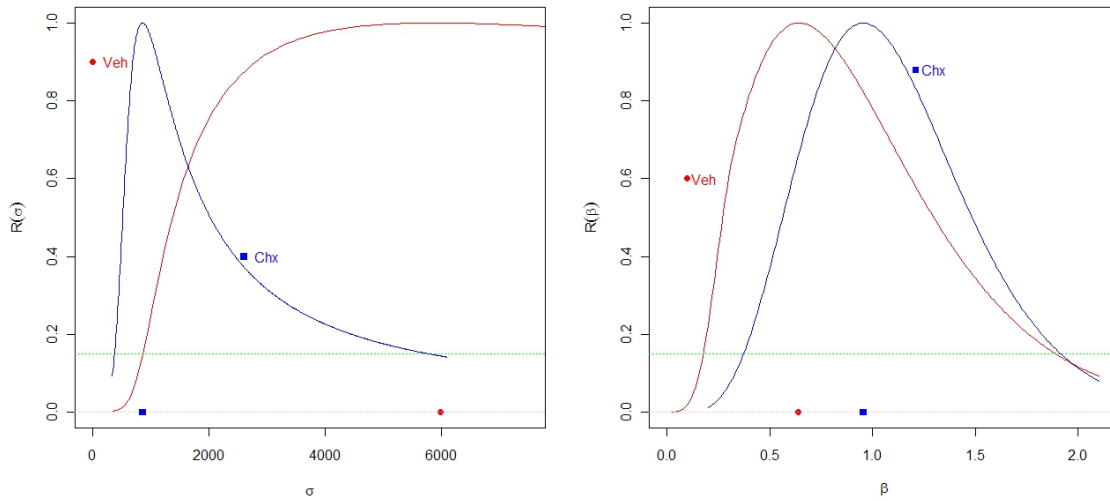


Figura 3.73: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Las gráficas de densidad y distribución dejan apreciar también que existe diferencia entre los tiempos de retención ya que la distribución de los tiempos de Chx esta por sobre de la distribución de los tiempos de Veh; de donde los tiempos de retención para Chx son estocásticamente menores que los de Veh.

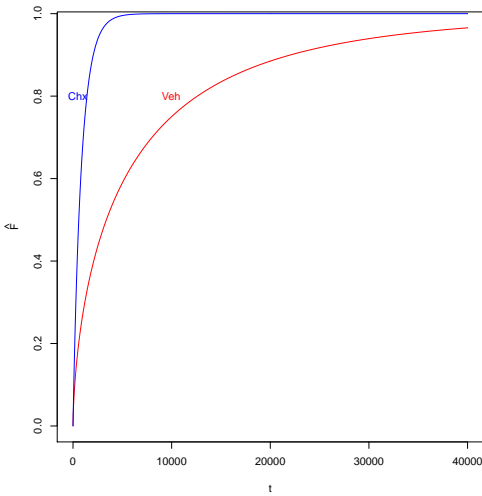


Figura 3.74: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Funciones de distribución estimadas.

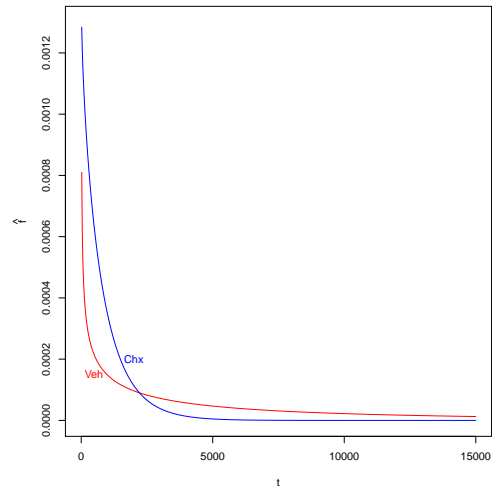


Figura 3.75: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Funciones de densidad estimadas.

Al estimar el área bajo la curva ROC (0.776) se confirma que las variables (tiempos) son diferentes y además que los tiempos de Chx son menores estocásticamente que los Veh

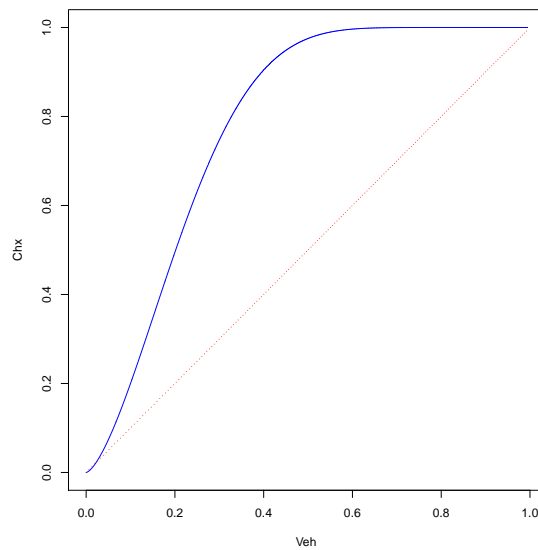


Figura 3.76: Tiempos de retención a 2.4 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, se puede notar que los valores para Chx son siempre mucho menores estocásticamente a los tiempos de Veh.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	5387.53	178.32	3381.88	22058.27
Chx	842.79	81.21	584.81	2057.85

Cuadro 3.24: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Estadísticas estimadas.

Además, las verosimilitudes perfil de los cuantiles 10, 50 y 90 muestran claramente la diferencia existente entre los cuantiles. Se confirma así que los tiempos de Chx son menores estocásticamente a los de Veh.

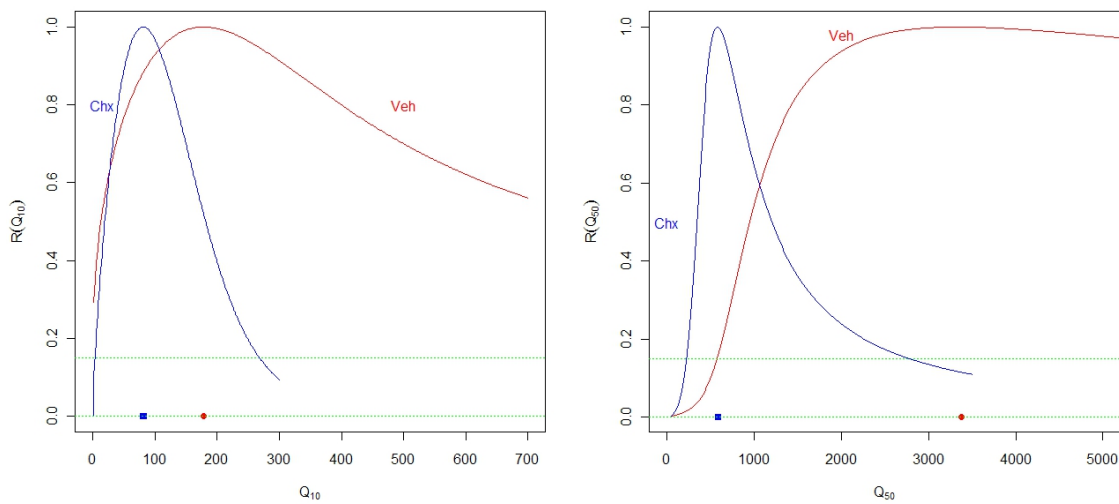


Figura 3.77: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{10}$  y  $Q_{50}$ .



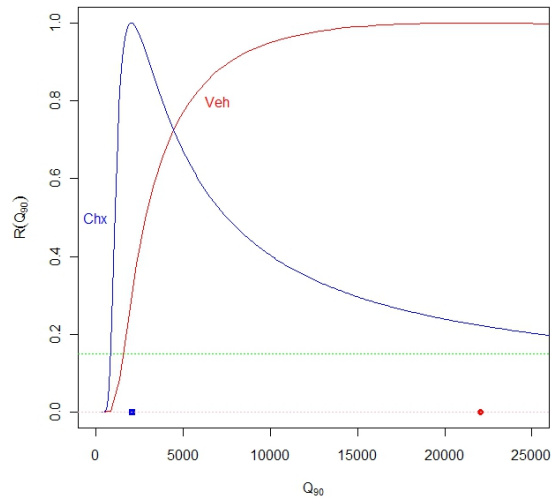


Figura 3.78: Tiempos de retención con Veh y Chx a 2.4 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

### Para 3.2 mA

En la gráfica siguiente, al igual que para amperajes de 2.4 mA, se muestran los contornos de 15 % de verosimilitud para las funciones de verosimilitud relativa para ratas con Veh y Chx a los que se aplicó 3.2 mA. Se representan también los puntos en donde se ubicarían los valores de  $\hat{\sigma}$  y  $\hat{\beta}$ . Es evidente que en los dos casos, en la dirección de  $\sigma$  los contornos de verosimilitud son abiertas.

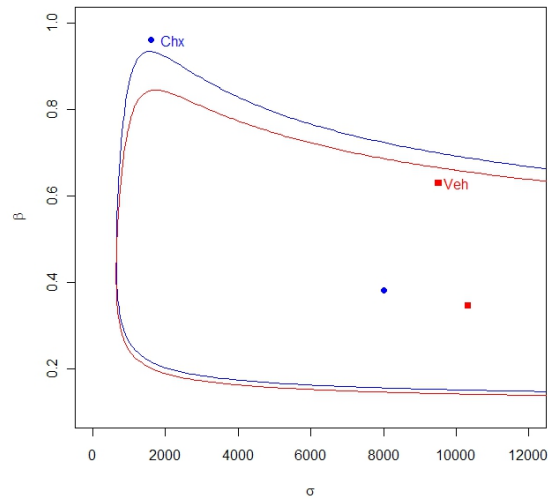


Figura 3.79: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Contornos del 15% de verosimilitud  $(\sigma, \beta)$ .

Adicionalmente, se puede notar que los contornos tienen un fuerte traslape, los *EMV* están cercanos y dentro de la zona de traslape. Se observa que que los intervalos de verosimilitud perfil de  $\beta$  tiene un fuerte traslape, al igual que los intervalos para  $\sigma$ . Así, los valores más plausibles de los parámetros de las dos pueden ser similares. Por tanto se puede considerar que las distribuciones de Veh y Chx con 3.2 mA parecen ser similares. Los datos de tiempos de retención para las ratas a los que se aplicó 3.2 mA dan evidencia a favor de distribuciones similares.

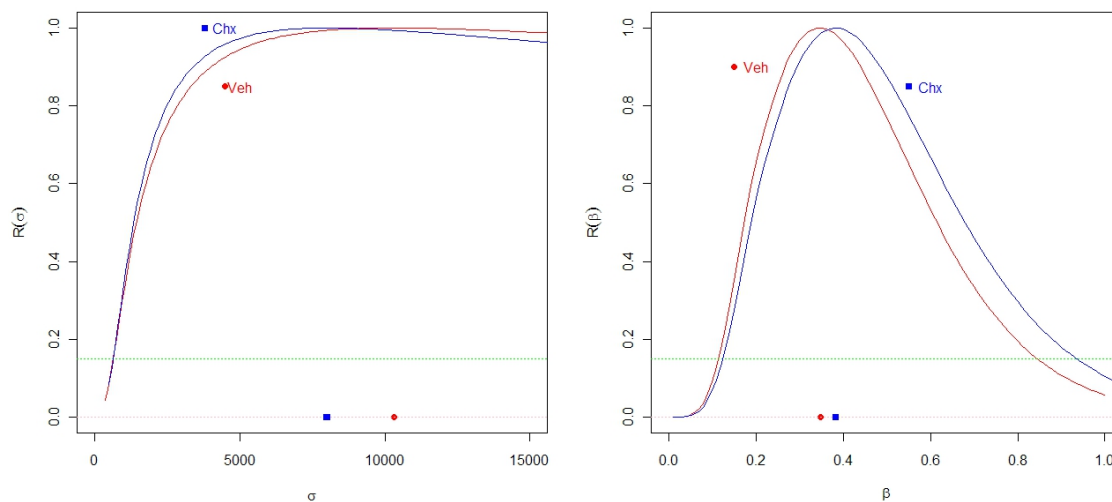


Figura 3.80: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Las funciones de densidad y distribución estimadas también muestran que existen discrepancias entre los tiempos de retención. La distribución de Veh está ligeramente por debajo de Chx para valores altos de tiempos pero los gráficos perfil de los cuantiles 50 y 90 muestran curvas prácticamente iguales.

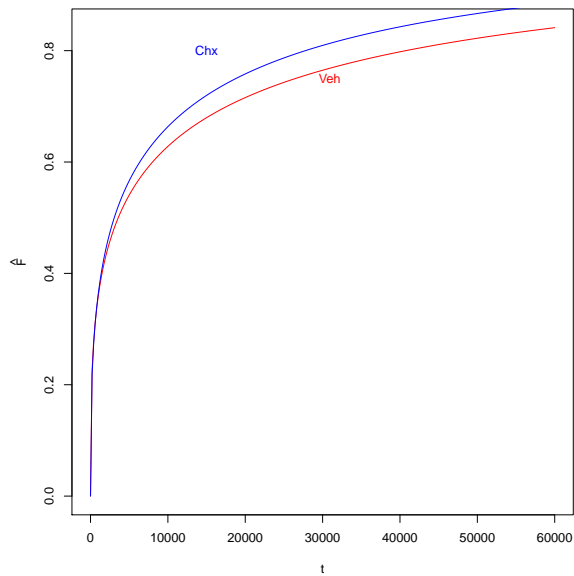


Figura 3.81: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Funciones de distribución estimadas.

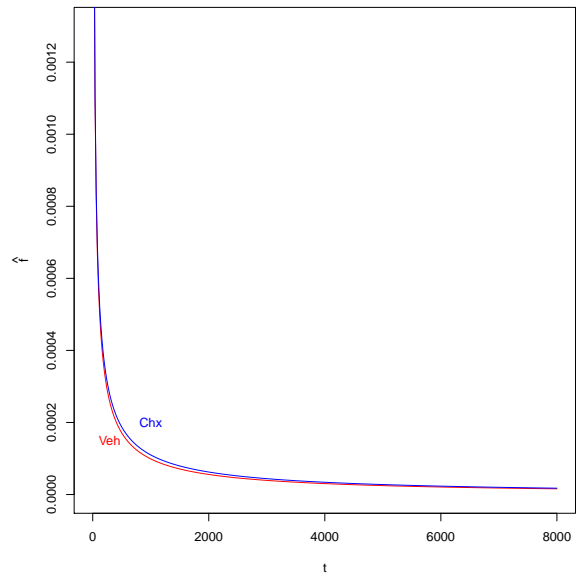


Figura 3.82: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Funciones de densidad estimadas.

Al estimar el área bajo la curva ROC (0.516) se confirma el hecho de que  $P(X < Y)$  es cercano a 0.5, lo cual da más evidencia a favor de distribuciones de tiempos similares en su parte central. Sin embargo, el hecho de que la curva ROC es ligeramente sigmoideal y cruza la recta de  $45^\circ$  da sustento a que es más probable encontrar tiempos grandes en Veh que en Chx.

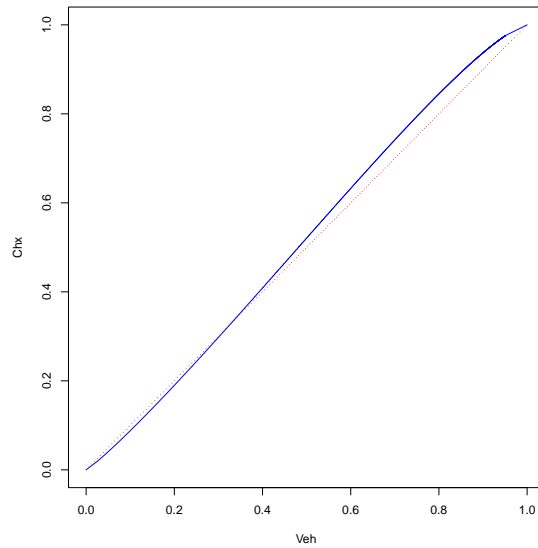


Figura 3.83: Tiempos de retención a 3.2 mA. Curva ROC para comparar Veh con Chx.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, se puede notar que si bien los valores de Chx no siempre están por debajo de los Veh, los valores son extremadamente altos para cuando Chx está por debajo de Veh.

Fármaco	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
Veh	9200.39	15.62	3584.13	114513.17
Chx	7107.10	22.25	3067.96	70846.21

Cuadro 3.25: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Estadísticas estimadas.

Las perfiles de los cuantiles 10, 50 y 90 no muestran diferencias marcadas entre los fármacos, pero se nota que la curva de Chx cae ligeramente por debajo de la de Veh para tiempos grandes..

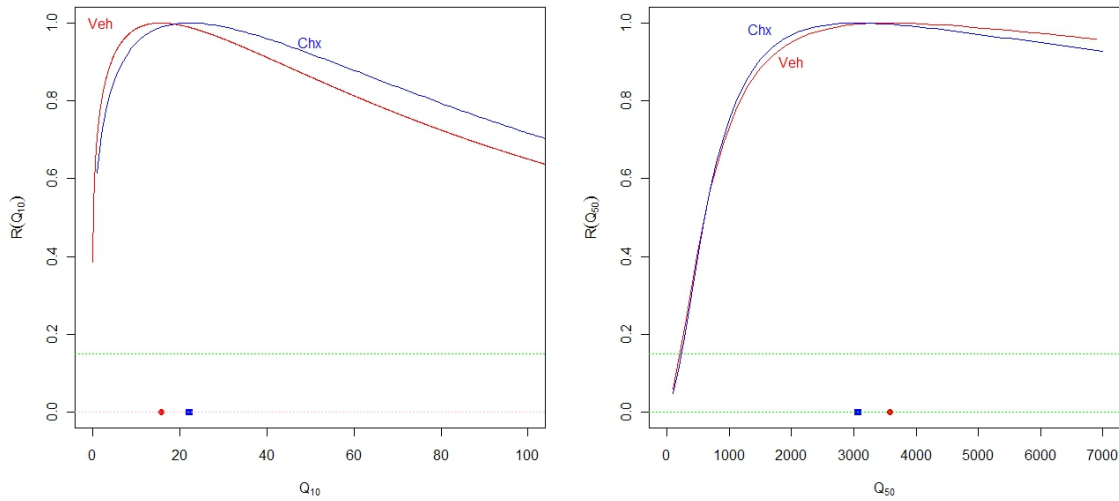


Figura 3.84: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{10}$  y  $Q_{50}$ .

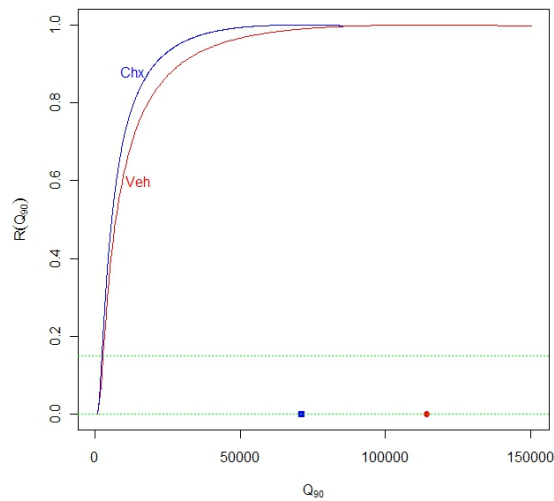


Figura 3.85: Tiempos de retención con Veh y Chx a 3.2 mA. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

Todos los análisis desarrollados se enfocan en una sola conclusión: Los tiempos de retención para ratas a las que se les aplicó 3.2 mA no muestran evidencia en contra de

que sean similares las distribuciones de tiempos para los dos fármacos para este amperaje.

### 3.8.2. Comparación por fármaco

Para cada uno de los fármacos se compara los amperajes.

**Para Veh.**

En la Figura 3.86 se muestran las verosimilitudes perfiles relativos de  $\beta$  y  $\sigma$  para los tiempos de retención de ratas con Veh a los que se aplicó 0.8, 2.4 y 3.2 mA.

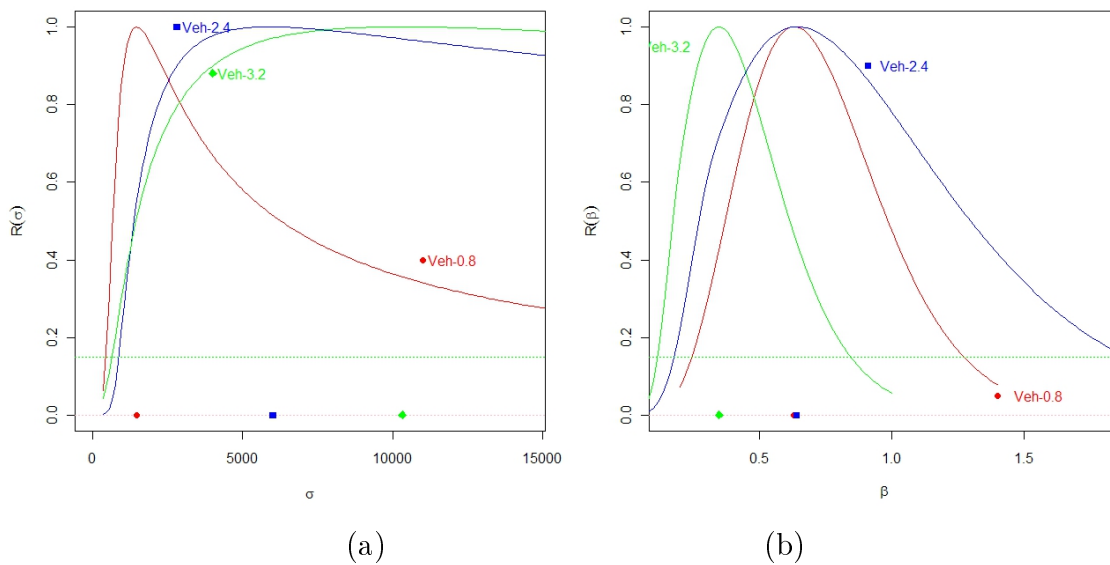


Figura 3.86: Tiempos de retención con Veh por amperaje para Veh. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Se nota de la Figura 3.86(b) que la densidad de tiempos para Veh 3.2 es claramente convexa pues se favorecen valores de  $\beta$  menores a 1. Para los otros amperajes también se favorecen densidades convexas.

Las funciones de densidad y distribución mostrarían que existiría semejanza entre los tiempos de Retención de los amperajes 2.4 y 3.2 que a su vez son diferentes de la

distribución de 0.8 mA, sobre todo para valores altos del tiempo. Esto lleva a pensar que los tiempos de retención para ratas con 0.8 mA son menores estocásticamente a los tiempos de escape de los otros amperajes.

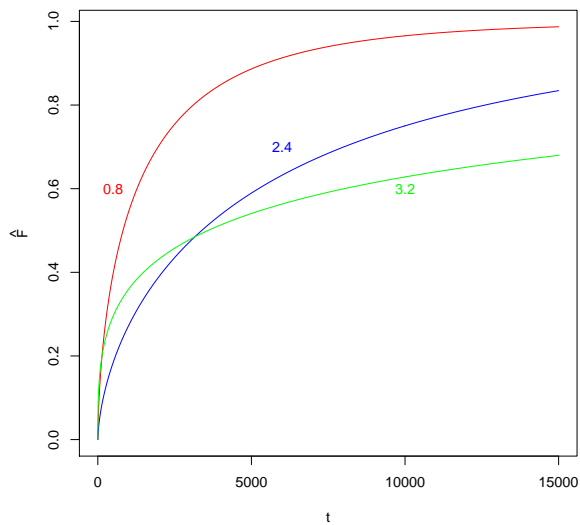


Figura 3.87: Tiempos de retención con Veh por amperaje. Funciones de distribución estimadas.

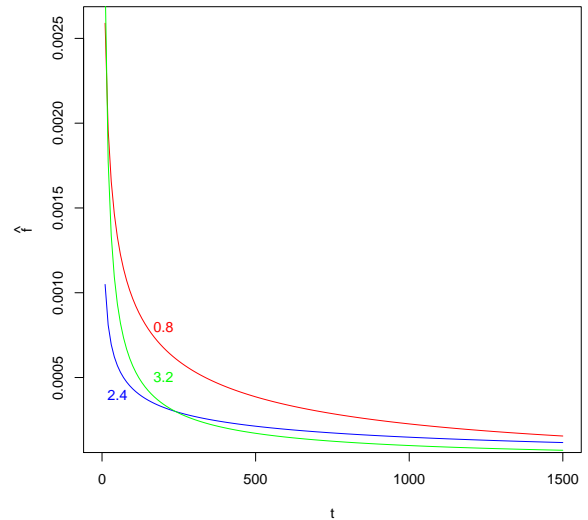


Figura 3.88: Tiempos de retención con Veh por amperaje. Funciones de densidad estimadas.

Al estimar el área bajo la curva ROC: 0.289 y 0.341 de los amperajes 2.4 y 3.2 con respecto del amperaje 0.8 respectivamente, se confirma que los tiempos de retención para el fármaco Veh no discrepan mucho en los amperajes 2.4 y 3.2 y que sí difieren marcadamente con el amperaje 0.8. Se confirma esta similitud al calcular el área bajo la curva ROC ( $\theta = 0.482$ ) entre los amperajes 3.2 y 2.4.



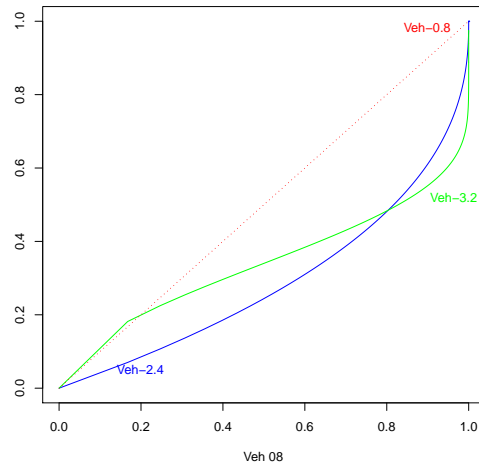


Figura 3.89: Tiempos de retención con Veh. Curvas ROC para comparar Veh-3.2 y Veh-2.4 con Veh-0.8.

Finalmente, al estudiar estimadores de la esperanza y cuantiles, se confirma que los tiempos para 0.8 mA serían menores que los tiempos en los otros amperajes, sobre todo para valores altos de tiempo. Los amperajes 2.4 y 3.2 son similares en sus medianas pero discrepan mucho en el  $Q_{90}$

Amperaje	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
0.8	1313.57	41.65	819.67	5473.63
2.4	5387.53	178.32	3381.88	22058.27
3.2	9200.39	15.62	3584.13	114513.17

Cuadro 3.26: Tiempos de retención con Veh por amperaje. Estadísticas estimadas.

Las gráficas de verosimilitud para los cuantiles 10, 50 y 90 junto con sus contornos presentados a continuación, permiten sugerir que en el caso del cuantil 10 los tiempos de retención para amperajes de 2.4 y 3.2 son mayores a los de amperajes de 0.8. Igual sugerencia se presenta para el caso del cuantil 50 y 90.

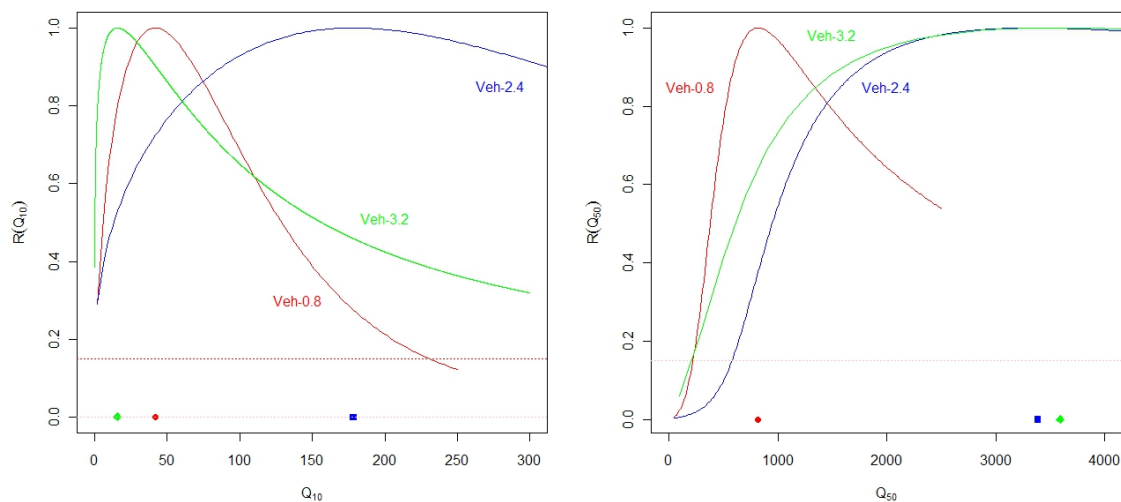


Figura 3.90: Tiempos de retención con Veh por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $Q_{10}$  y  $Q_{50}$ .

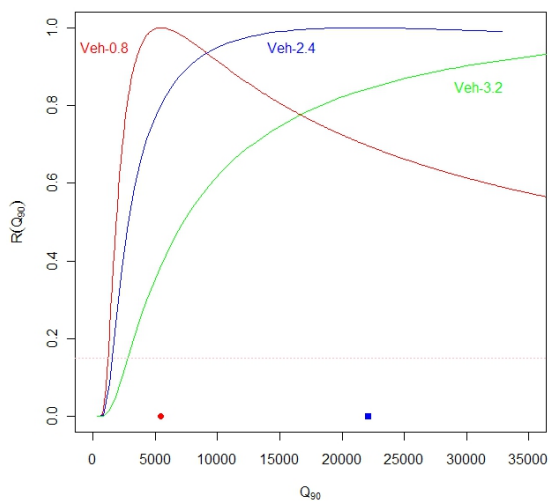


Figura 3.91: Tiempos de retención con Veh por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

Para Chx.

En la Figura 3.92, se muestran las verosimilitudes perfiles relativos para  $\sigma$  y  $\beta$  de un modelo Weibull para los tiempos de retención de ratas con Chx a los que se aplicó 0.8, 2.4 y 3.2 mA.

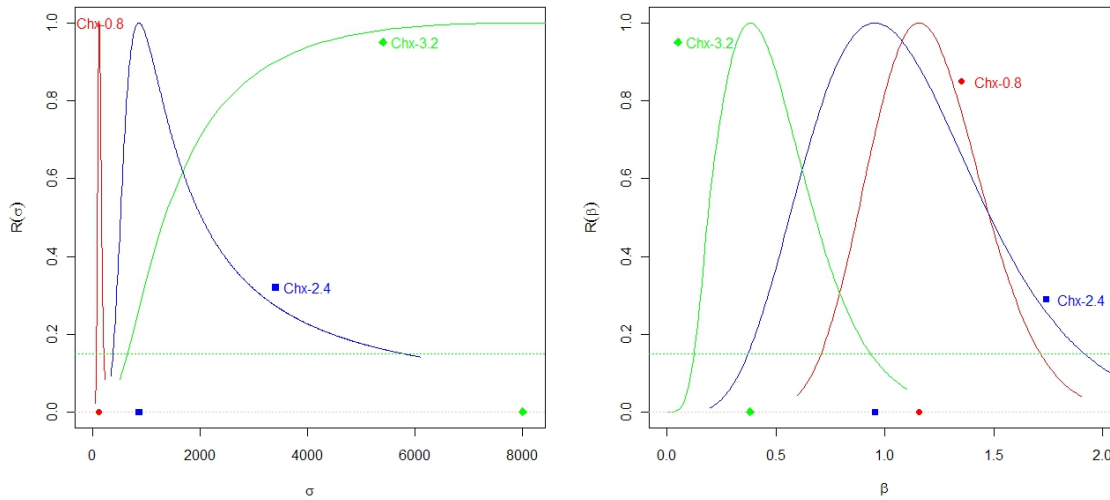


Figura 3.92: Tiempos de retención con Chx por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $\sigma$  y  $\beta$ .

Las funciones de distribución y densidad estimadas para los tiempos de retención bajo Chx y tres amperajes mostradas en las Figuras 3.93 y 3.94 respectivamente dejan apreciar también que existe discrepancia entre las distribuciones de los tiempos de retención por amperajes. Se confirma que los tiempos de 0.8 son menores estocásticamente a los tiempos de 2.4 que a su vez son menores que los de de 3.2 mA.

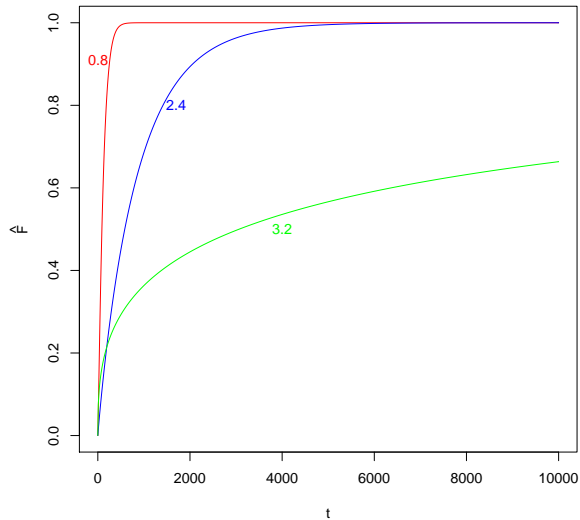


Figura 3.93: Tiempos de retención con Chx por amperaje. Funciones de distribución estimadas.

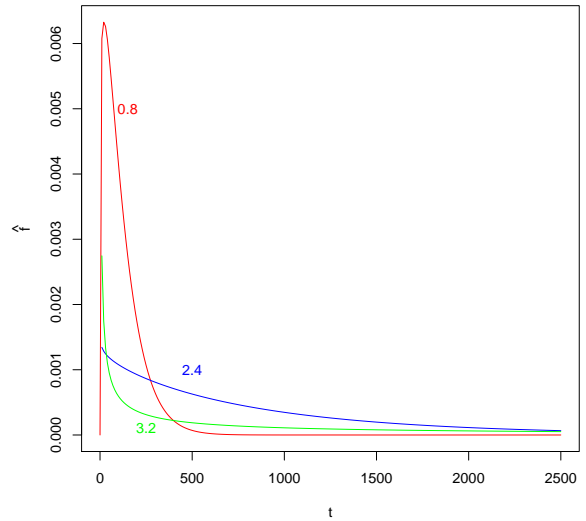


Figura 3.94: Tiempos de retención con Chx por amperaje. Funciones de densidad estimadas.

El área bajo la curva ROC estimada es de  $\hat{\theta} = 0.29$  y  $\hat{\theta} = 0.34$  para los amperajes 2.4 y 3.2 con respecto del amperaje 0.8 respectivamente. Hay evidencia a favor de diferencias en los tiempos de retención para el fármaco Chx por amperajes. Igualmente al calcular el área bajo la curva ROC  $\hat{\theta} = 0.31$  del amperaje 3.2 con respecto al amperaje 2.4, muestra también la diferencia en las distribuciones.

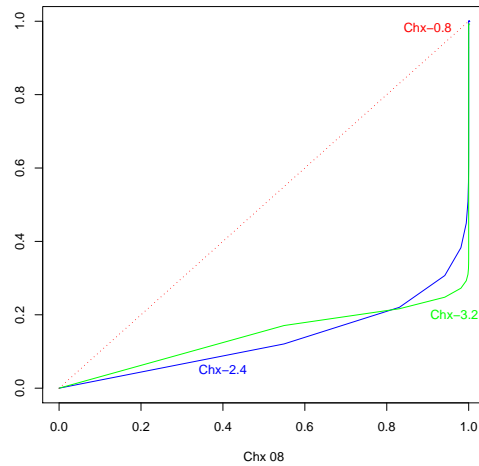


Figura 3.95: Tiempos de retención con Chx. Curvas ROC para comparar Chx-3.2 y Chx-2.4 con Chx-0.8.

Finalmente, al estudiar estimadores de los valores esperados de tiempos y los cuantiles, se puede confirmar las marcadas discrepancias descritas hasta el momento, sobre todo a partir de la mediana y para cuantiles mayores a este como el  $Q_{90}$ .

Amperaje	$\hat{E}[T]$	$\hat{Q}_{10}$	$\hat{Q}_{50}$	$\hat{Q}_{90}$
0.8	131.04	17.40	88.64	250.13
2.4	842.79	81.21	584.81	2057.85
3.2	7107.10	22.25	3067.96	70846.21

Cuadro 3.27: Tiempos de retención con Chx por amperaje. Estadísticas estimadas.

Las gráficas de verosimilitud para los cuantiles 10, 50 y 90 ratifican las discrepancias para los tres cuantiles analizados. Para Chx queda claro que a mayor amperaje, los tiempos de retención son claramente mayores. Esta relación es más clara incluso que para distribuciones con Veh.

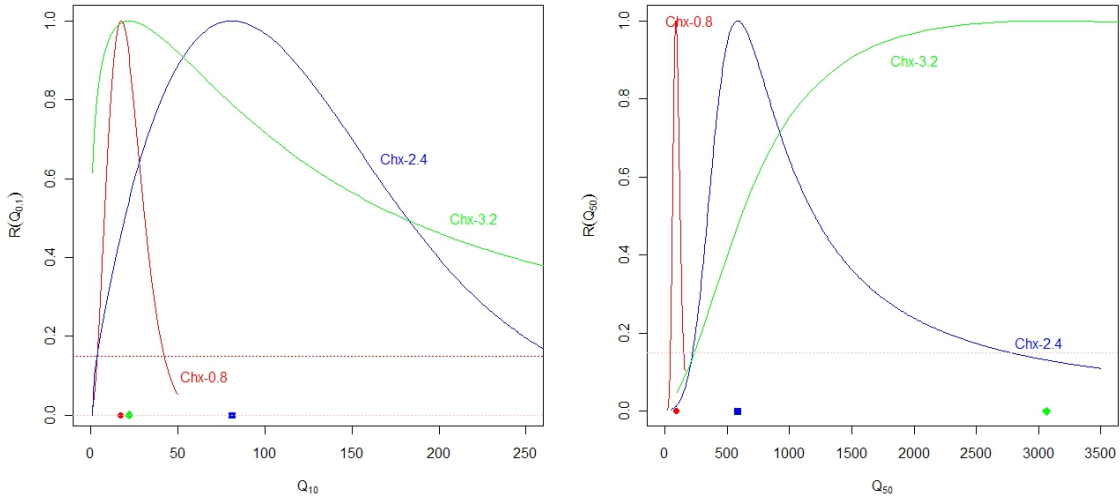


Figura 3.96: Tiempos de retención con Chx por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $Q_{10}$  y  $Q_{50}$ .

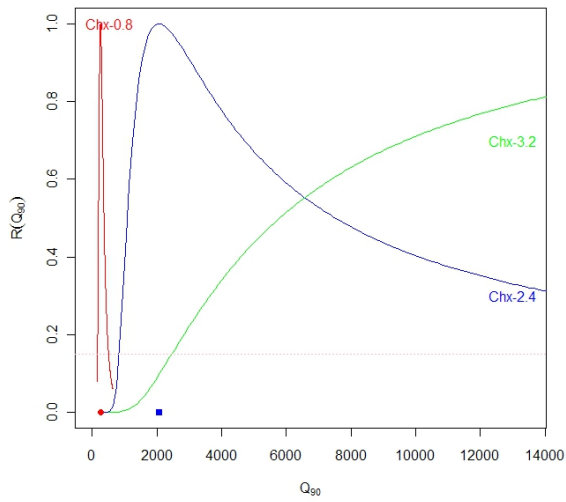


Figura 3.97: Tiempos de retención con Chx por amperaje. Verosimilitudes perfil para  $Q_{90}$ .

### 3.9. Conclusiones sobre las comparaciones de tratamientos

Con respecto de los tiempos de entrada, se observa tanto en la parte descriptiva como en la parte de comparación de densidades estimadas, que los datos dan evidencia a favor de tener distribuciones similares. Es decir, el fármaco no parece tener algún tipo de efecto en las ratas para esta fase del experimento.

Para los tiempos de Escape, se manejan varios escenarios, según el amperaje y fármaco utilizado:

1. Al contrastar Veh y Chx a 0.8 mA no se puede encontrar diferencia en las partes centrales de las distribuciones de los tiempos de Veh y Chx. Sin embargo, se detecta discrepancia en las colas de estas distribuciones, por lo que las ratas con Chx tardan un poco más (estocásticamente) en salir que las ratas con Veh.
2. Al contrastar Veh y Chx a 2.4 mA se nota que los tiempos de Chx son estocásticamente mayores que los de Veh. Esto puede deberse a que la Chx inhibe a la memoria y que las ratas no recuerden la descarga eléctrica. Hay que tener presente que para este amperaje, se utilizaron ratas más pesadas y que por tanto recibieron dosis altas de Chx.
3. Contrariamente a los casos anteriores, cuando se contrasta los tiempos a 3.2 mA, los tiempos de Chx resultan ser incluso menores que los de Veh.
4. Comparando las distribuciones de los tiempos para el Veh, se concluye que los tiempos a 2.4 mA serían estocásticamente menores a los tiempos reportados para Veh con los amperajes 0.8 y 3.2 que siguen distribuciones similares.
5. Al revisar las distribuciones de los tiempos de Chx para los diferentes amperajes, se concluye que los tiempos reportados a 3.2 mA son marcadamente menores estocásticamente a los tiempos reportados para Chx con 0.8 y 2.4 mA, las cuales siguen distribuciones más parecidas.

Así, parecería que la presencia del fármaco y el amperaje si inducen efectos en la reacción de las ratas.

Para los tiempos de Retención, a pesar de haber censura, se pueden comparar distribuciones estimadas de los tiempos. Esto es gracias a que hay un modelo paramétrico que describe bien a cada uno de los grupos de datos. Los principales resultados son los siguientes:

1. Al contrastar Veh y Chx a 0.8 mA se puede encontrar diferencia en las distribuciones de los tiempos, además esta diferencia implicaría que los tiempos de Chx son menores estocásticamente que Veh.
2. Al contrastar Veh y Chx a 2.4 mA se nota que los tiempos de Chx son menores estocásticamente a los de Veh, lo cual puede indicar que el Chx si está inhibiendo la memoria y que las ratas parecen olvidar la descarga eléctrica recibida.
3. Cuando se contrasta las distribuciones de los tiempos a 3.2 mA, la distribución de los tiempos de Chx no muestra discrepancia con la de Veh.
4. Comparando las distribuciones de los tiempos para el Veh con los tres amperajes, se concluye que los tiempos a 0.8 mA se muestran menores estocásticamente a los tiempos reportados con los amperajes 2.4 y 3.2 y estos últimos siguen distribuciones sin discrepancias con colas mucho más pesadas que para 0.8.
5. Al revisar las distribuciones de los tiempos de Chx para los diferentes amperajes, se concluye que los tiempos reportados a 0.8 mA son estocásticamente menores a los tiempos reportados a 2.4 mA y estos a su vez son estocásticamente menores a los tiempos medidos a 3.2 mA.

Estos resultados indican que el efecto inhibitorio de Chx en la memoria se ve claramente afectado por la descarga eléctrica. A mayor descarga, menor efecto de Chx, pues los tiempos de retención son menores estocásticamente. Se puede concluir que Chx sí tiene un efecto inhibidor en la memoria si la descarga eléctrica es baja o moderada.



Se resalta aquí que la metodología estadística utilizada no sólo permitió establecer la existencia de diferencias, sino que también estimar la dirección y magnitud de ellas para cualquier cuantil de interés de la distribución de los tiempos de espera.

# Capítulo 4

## Conclusiones Generales

La conclusión principal de este trabajo es que los tiempos de espera de ratas para tareas inhibitorias de aprendizaje y memoria se pueden modelar estadísticamente bien de manera paramétrica. Con ello es posible incorporar datos censurados y el análisis resulta ser computacionalmente razonable. Más aún, en todos los tratamientos considerados por fármaco y amperaje se encontró que la misma familia de modelos Weibull, que es una extensión del modelo Exponencial, describió bien a los datos.

La riqueza de información que se logra al tener un modelo paramétrico razonable y adecuado para el fenómeno de interés conlleva a poder realizar comparaciones relevantes entre tratamientos sumamente informativas, en términos de las conclusiones que se podrán obtener en el contexto de Neurobiología. Es posible detectar así diferencias existentes que a través de las pruebas tradicionales no paramétricas de comparación de medias o medianas no se identificarían, al no rechazar con ellas las hipótesis de igualdad planteadas.

La metodología estadística utilizada, no sólo permitió establecer la existencia de diferencias entre las distribuciones de grupos de interés cuando existían, sino que también facilitó evaluar el orden y la dirección de las diferencias mismas. En esta tesis se realizó la propuesta innovadora para Neurobiología de comparar distribuciones estadísticas estimadas para tiempos de espera, incluso con censura, para grupos de interés. De manera particular, se utilizó herramienta estadística existente pero de manera innovadora, no usada antes en Neurobiología para: a) comparar visualmente los contornos de verosimilitud de parámetros del modelo usado para cada grupo, b) comparar las curvas de verosimili-

tud perfil de cuantiles de interés por tratamiento, así como sus intervalos de verosimilitud correspondientes, c) comparar las curvas ROC de las distribuciones estimadas de tiempos de espera para cada par de tratamientos, d) utilizar el criterio de razón de verosimilitud y el de Akaike para encontrar una familia de modelos razonables para los tiempos de espera.

El procedimiento estándar en Neurobiología es plantear pruebas de hipótesis no paramétricas para probar la igualdad de medias o medianas entre los grupos de interés. Esto tiene la desventaja que se compara solamente un aspecto de la distribución de los tiempos y que generalmente no toma en cuenta a las colas de la distribución que suelen ser muy importantes también. Además se tiene la desventaja que en el caso en el que no se rechace la hipótesis nula, no se sabe si ésta es falsa o verdadera. En cambio con la metodología aquí planteada que se basa en un enfoque de estimación de los parámetros de interés, se puede establecer la evidencia que los datos den a favor de los parámetros y así se puede cuantificar el apoyo que den a diferencias entre medias o cuantiles de interés, así como la magnitud y dirección de estas diferencias. Esto resulta mucho más informativo que el resultado dicotómico de una prueba de hipótesis.

En este trabajo se abordó un problema de modelación estadística que conllevó al planteo de un modelo estadístico razonable, según la génesis de los datos, a la estimación de sus parámetros y a la validación del modelo propuesto. Posteriormente se procedió a realizar las comparaciones de las distribuciones estimadas para cada tratamiento de interés. Esto sin duda resulta ser más informativo que una mera prueba de hipótesis.

En comunicación personal con Sofía González, se detectó que un área de oportunidad importante es buscar una forma práctica y adecuada de aleatorizar la asignación de ratas a los tratamientos, para prevenir que solamente queden ratas pesadas en uno de los tratamientos de interés, por ejemplo.

Quedan así todavía muchas áreas de oportunidad en este campo para trabajos futuros. Así como la posibilidad de aplicar esta metodología estadística a la comparación de grupos de interés en otras ciencias experimentales.

# Bibliografía

- [1] Alonzo, T.A. y Sullivan-Pepe, M. (2002). Distribution-free ROC Analysis Using Binary Regression Techniques. *Biostatistics*: Vol 3, No. 3, 421–432
- [2] Díaz-Trujillo, A., Contreras, J., Medina, A., Silveyra-León, G., Antaramian, A., Quirarte, G. y Prado-Alcalá, R. (2009). Enhanced Inhibitory Avoidance Learning Prevents the Long-term Memory-impairing Effects of Cycloheximide, a Protein Synthesis Inhibitor. *Neurobiology of Learning and Memory*: No. 91. 310–314.
- [3] Cobos-Zapíaín, G., Salgado-Castillo, R., Sanchez-Alvarez, M., Quirarte, G., Roldán-Roldán, G., Díaz del Guante, M. y Prado-Alcalá, R. (1996). High Level of Footshock During Inhibitory Avoidance Training Prevents Amnesia Induced by Intraneural Injection of GABA Antagonists, *Neurobiology of Learning and Memory*: No. 65. 202–206.
- [4] González Salinas, S. (2009). Modelación de datos obtenidos en un estudio de neurobiología conductual. Reporte del Segundo Verano de Estadística y Probabilidad, *CIMAT*.
- [5] Kalbfleisch, J.D. y Prentice, R.L. (2002, Segunda Edición). *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons, INC.
- [6] Kalbfleisch, J.D. (1985, Segunda Edición). *Probability and Statistical Inference Vol. 2, Statistical Inference*. Nueva York: Springer Verlag.
- [7] Kotz, S., Lumelskii, Y. y Pensky, M. (2003). *The Stress-Strength Model and its Generalizations: Theory and Applications*. Singapur: World Scientific.

- 
- [8] Krazanowski, W.J. y Hand, D.J. (2009). *ROC curves for continuous data*. Nueva York: Chapman & Hall/CRC.
- [9] Lance, A.W. y Turnbull, B.W. (1992). Probability plotting with censored data. *The American Statistician*. Vol. 46, No. 1, 5-12.
- [10] Lawless, J.F. (2003 Segunda Edición). *Statistical models and methods for lifetime data*. Nueva Jersey: John Willey & Sons.
- [11] Meeker, W.Q. y Escobar, L.A. (1998). *Statistical Methods for Reliability Data*. Nueva York: John Wiley & Sons, INC.
- [12] Montoya, J.A. (2008). La verosimilitud perfil en la Inferencia Estadística. *CIMAT*. Tesis de Doctorado en Ciencias con Especialidad en Probabilidad y Estadística, CIMAT, Guanajuato, Gto., México.
- [13] Pawitan, Y. (2001). *In all likelihood: Statistical modelling and inference using likelihood*. Oxford: Clarendon press.
- [14] Prado-Alcalá, R. (2003). Regional Infusions of Serotonin Into the Striatum and Memory Consolidation. *SYNAPSE*: No. 47, 169–175.
- [15] Ricci, V. (2005). Fitting Distributions With R, Free Documentation License, <http://www.fsf.org/licenses/licenses.html#FDL>.
- [16] Sprott, D.A. (2000). *Statistical Inference in Science*. Nueva York: Springer-Verlag.
- [17] Zhou, X., Obuchowski N. y McClish D. ( 2002). *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*, Nueva Jersey: Jhon Wiley & Sons.