Estimación Bayesiana en modelos farmacocinéticos

Alejandro Nieto Ramos

Asesores: Dr. Gabriel Núñez A y Dr. Héctor Morales B.

Febrero de 2017

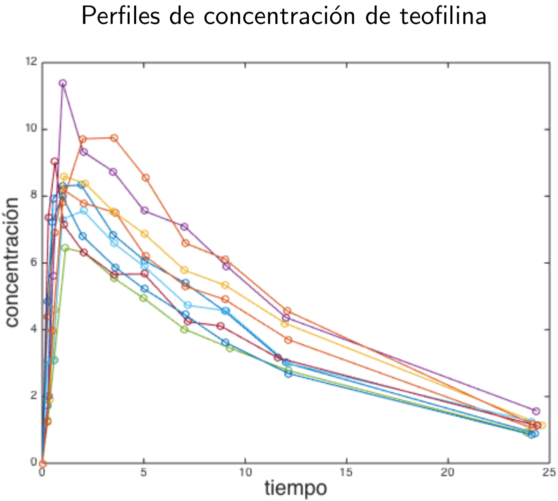
Maestría en Ciencias Matemáticas Aplicadas e Industriales

Introducción

Objetivo

Presentar una metodología estadística para realizar inferencia bayesiana en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que modelen la cinética de fármacos en el organismo humano utilizando modelos de dos compartimentos.

Problema



9 pacientes
11 mediciones (periodo de 25 h)

Modelo de dos compartimentos

Esquema

- x_1 estómago; x_2 sangre
- α, β tasas desconocidas relacionadas con la cinética
- V volumen total de la sangre; D dosis administrada al inicio del experimento

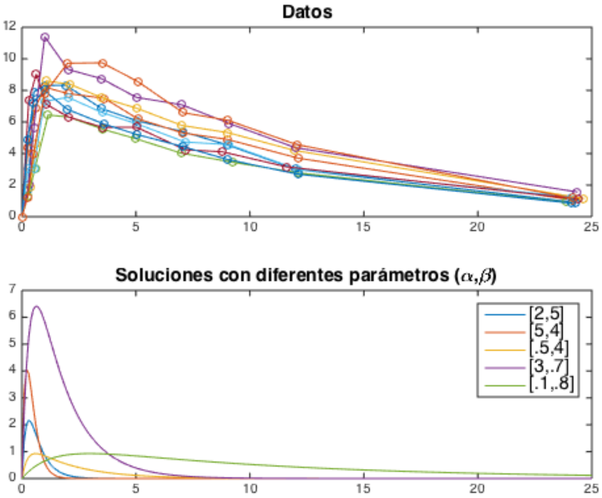
Sistema de EDO

$$\begin{aligned} x_1'(t) &= -\alpha x_1(t), & x_1(0) &= D \\ x_2'(t) &= \frac{\alpha}{V} x_1(t) - \beta x_2(t), & x_2(0) &= 0. \end{aligned}$$

Solución analítica

$$x_1(t|\alpha) = De^{-\alpha t}, \quad x_2(t|\alpha,\beta) = \frac{D}{V}(e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

Comparación



Solución $x_2(t|\alpha,\beta) = 10(e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$.

Formulación del modelo estadístico

Sistema de EDO

$$x'(t) = f(x, t, \theta)$$

$x(t) \in \mathbb{R}^d$ para cada $t \in [0, T]$, f conocida y $\theta \in \mathbb{R}^q$.

Modelo estadístico

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

- y_{ijk} es la k-ésima observación de la i-ésima unidad experimental en la j-ésima función de estado registrada en el tiempo t_{ijk}
- $j \in C \subset \{1, 2, 3, \ldots, d\}$
- N número de unidades experimentales
- n_{ij} número de observaciones de la i-ésima unidad experimental en la j-ésima función de estado
- $\epsilon_{ijk} \sim N(0, \tau_j^{-\frac{1}{2}} x_j(t_{ijk}\theta)), \tau_j > 0$

Estrategias de la estimación de parámetros

D conjunto de datos, M modelo y θ vector de parámetros

$$\text{Verosimilitud} \;\equiv p(\theta|D,M)$$

Máxima Verosimilitud

$$\theta_{MV} = \arg\min_{\theta_i} p(\theta_i|D,M)$$

Máximo a posteriori

Considerar a θ como variable aleatoria con distribución $p(\theta)$

$$p(\theta|D) = \frac{p(D|\theta)p(\theta)}{p(D)} \text{ (Teorema de Bayes)}$$

$$\underbrace{p(\theta|D)}_{\text{d. a posteriori}} \propto \underbrace{p(D|\theta)}_{\text{verosimilitud}} \cdot \underbrace{p(\theta)}_{\text{d. a priori}} .$$

Estimación bayesiana de los parámetros del sistema

Regresando al problema,

$$p(\theta, \tau | D) \propto p(D|\theta, \tau) p(\theta, \tau)$$

donde

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

y $p(\theta, \tau)$ se propone de acuerdo al contexto del problema.

Para obtener una muestra de $p(\theta, \tau | D)$ se usará un **Método de Monte Carlo via cadenas de Markov**: el algoritmo de **Metropolis**.

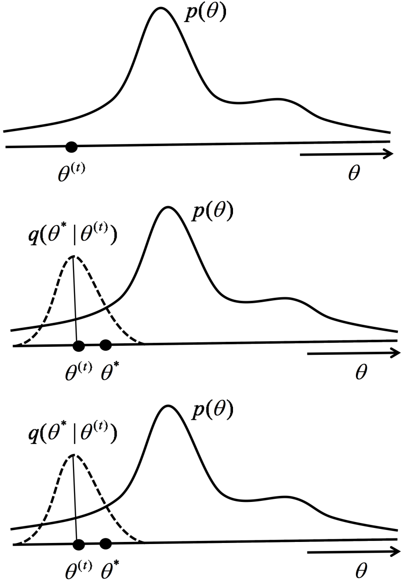
Algoritmo de Metropolis

Dada $\theta^{(t)}$,

1. Generar $\theta^* \sim q(\theta|\theta^{(t-1)})$
2. Tomar $\theta^{(t)} = \begin{cases} \theta^* & \text{con probabilidad } \alpha, \\ \theta^{(t)} & \text{con probabilidad } 1-\alpha, \end{cases}$

   donde
   $$\alpha = \text{mín}\left(1, \frac{p(\theta^*)}{p(\theta^{(t-1)})}\right).$$

Algoritmo de Metropolis



Aplicación de la metodología

Suposición

Los perfiles de concentración se modelan con un modelo de dos compartimentos

Se estimarán: (α, β, τ) y $x_2(t|\alpha, \beta)$ dados $\{(y_{ik}, t_{ik})\}$, $N = 9$, $n_i = n = 11$,
donde

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

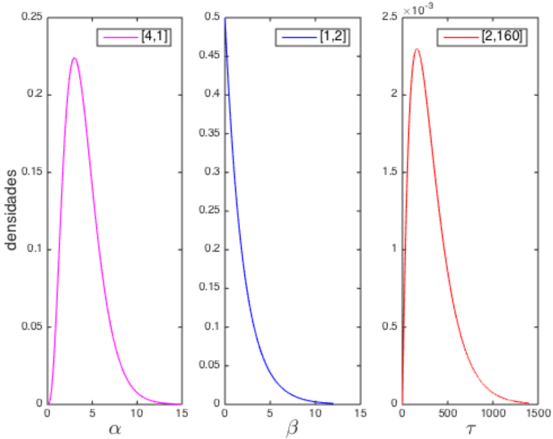
$\epsilon_{ik} \sim N(0, \tau^{-\frac{1}{2}} x_2(t_{ik}|\alpha, \beta))$ independientes

$$p(y|\alpha, \beta, \tau) = \prod_{i=1}^{9} \prod_{k=1}^{11} \frac{\sqrt{\tau}}{\sqrt{2\pi} x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)} e^{-\frac{\tau}{2}\left[\frac{y_{ik} - x_j(t_{ik}|\alpha, \beta)}{x_2(t_{ik}|\alpha, \beta)}\right]^2}.$$

Aplicación de la Metodología
Distribución inicial

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

donde $P(x; a, b) = \frac{1}{\Gamma(a)b^a} x^{a-1} e^{-\frac{x}{b}} \mathbb{I}_{(0,\infty)}(x)$.



Aplicación de la Metodología

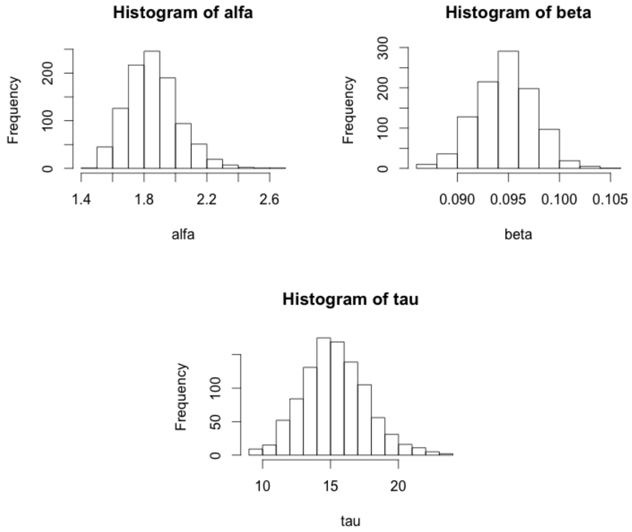
$$p(\alpha,\beta,\tau|y) \propto \left[\prod_{i=1}^{9}\prod_{k=1}^{11} x_2(t_{ik}|\alpha,\beta)\right]^{-1} \tau^{\frac{9*11}{2}} e^{-\frac{1}{2}\tau\sum_{i=1}^{9}\sum_{k=1}^{11}\left[\frac{y_{ik}-x_2(t_{ik}|\alpha,\beta)}{x_2(t_{ik}|\alpha,\beta)}\right]^2}$$
$$\cdot P(\alpha;4,1)P(\beta;1,2)P(\tau;2,160)$$

Para simplificar el muestreo,

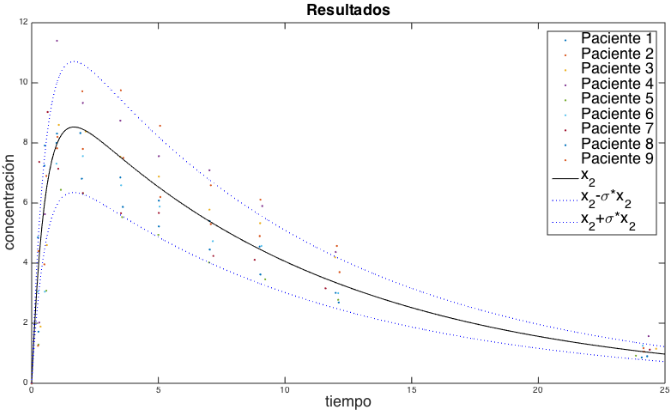
$$p(\alpha,\beta|y) = \int_0^\infty p(\alpha,\beta,\tau|y)d\tau$$
$$\propto \left[\prod_{i=1}^{9}\prod_{k=1}^{11} 10(e^{-\beta t_{ik}} - e^{-\alpha t_{ik}})\right]^{-1} \alpha^{4-1} e^{-\alpha-\frac{\beta}{2}}$$
$$\cdot \underbrace{\left[\left(\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{9}\sum_{k=1}^{11}\left[\frac{y_{ik}-10(e^{-\beta t_{ik}}-e^{-\alpha t_{ik}})}{10(e^{-\beta t_{ik}}-e^{-\alpha t_{ik}})}\right]^2 + \frac{1}{160}\right)^{-1}\right]^{\left(\frac{9*11}{2}+2\right)}}_{B_\tau(\alpha,\beta)^{A_\tau(\alpha,\beta)}}$$

$$P(\tau|\alpha,\beta) \sim \text{Gamma}(B_\tau(\alpha,\beta), A_\tau(\alpha,\beta))$$

Resultados


Histogram of alfa
Frequency
0
100
200
1.4
1.8
2.2
2.6
alfa
Histogram of beta
Frequency
0
100
200
300
0.090
0.095
0.100
0.105
beta
Histogram of tau
Frequency
0
50
100
10
15
20
tau

Resultados



Parámetros	α	β	τ
moda	1.887278	0.09539162	15.3086