



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, VINCULACION Y
POSGRADO
DIRECCIÓN DE POSGRADO

Modelos Bayesianos Jerárquicos de Regresión: Evaluación del Efecto de la
Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo y Quinidina en la repolarización
ventricular.

Trabajo de Titulación para optar al título de
Magíster En Matemática Aplicada Con Mención En Matemática
Computacional

AUTOR:

Ing. Freire Navarrete, Daniel Hernán

TUTOR:

Ing. Morales Navarrete Diego Fabián, PhD.

Riobamba, Ecuador. 2026

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo, Daniel Hernán Freire Navarrete, con número único de identificación 1725811614, declaro y acepto ser responsable de las ideas, doctrinas, resultados y lineamientos alternativos realizados en el presente trabajo de titulación denominado: **“Modelos Bayesianos Jerárquicos de Regresión: Evaluación del Efecto de la Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo y Quinidina en la repolarización ventricular”** previo a la obtención del grado de Magíster en Matemática Aplicada con mención en Matemática Computacional.

Declaro que mi trabajo investigativo pertenece al patrimonio de la Universidad Nacional de Chimborazo de conformidad con lo establecido en el artículo 20 literal j) de la Ley Orgánica de Educación Superior LOES.

Autorizo a la Universidad Nacional de Chimborazo que pueda hacer uso del referido trabajo de titulación y a difundirlo como estime conveniente por cualquier medio conocido, y para que sea integrado en formato digital al Sistema de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor, dando cumplimiento de esta manera a lo estipulado en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior LOES.

Riobamba, 05 de marzo 2026



Ing. Daniel Hernan Freire Navarrete
C.I 1725811614



Dirección de
Posgrado

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,
VINCULACIÓN Y POSGRADO



ACTA DE CULMINACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

En la ciudad de Riobamba, a los 23 días del mes de febrero del año 2026, los miembros del Tribunal designado por la Comisión de Posgrado de la Universidad Nacional de Chimborazo, reunidos con el propósito de analizar y evaluar el Trabajo de Titulación bajo la modalidad Proyecto de titulación con componente investigación aplicada y/o desarrollo, CERTIFICAMOS lo siguiente:

Que, una vez revisado el trabajo titulado: "**Modelos Bayesianos Jerárquicos de Regresión: Evaluación del Efecto de la Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo y Quinidina en la repolarización ventricular**", perteneciente a la línea de investigación: **Ingeniería Informática**, presentado por el maestrante **FREIRE NAVARRETE DANIEL HERNAN**, portador de la cédula de ciudadanía No.1725811614, estudiante del programa de **Maestría en Matemática Aplicada con Mención en Matemática Computacional**, se ha verificado que dicho trabajo cumple al 100% con los parámetros establecidos por la Dirección de Posgrado de la Universidad Nacional de Chimborazo.

Es todo cuanto podemos certificar, en honor a la verdad y para los fines pertinentes.

Atentamente,



PhD. Diego Fabian
Morales

TUTOR



Mgs. Sayuri
Monserrath Bonilla
Novillo
MIEMBRO DEL
TRIBUNAL 1



Phd. Manuel Antonio
Meneses Freire

MIEMBRO DEL
TRIBUNAL 2



Campus La Dolorosa
Av. Eloy Alfaro y 10 de Agosto
Teléfono (593-3) 373-0880, ext. 2002
Riobamba - Ecuador

Unach.edu.ec
en movimiento



Riobamba, 03 de marzo de 2026

CERTIFICADO

De mi consideración:

Yo **DIEGO FABIAN MORALES NAVARRTE**, certifico que **DANIEL HERNAN FREIRE NAVARRETE** con cédula de identidad No. 1725811614 estudiante del programa de **Maestría en Matemática Aplicada con Mención en Matemática Computacional**, cohorte Quinta presentó su trabajo de titulación bajo la modalidad de Proyecto de titulación con componente de investigación aplicada/desarrollo denominado: **Modelos Bayesianos Jerárquicos de Regresión: Evaluación del Efecto de la Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo y Quinidina en la repolarización ventricular**, el mismo que fue sometido al sistema de verificación de similitud de contenido COMPILATION identificando el 1% de similitud en el texto y el 5% de similitud en inteligencia artificial.

Es todo en cuanto puedo certificar en honor a la verdad.

Atentamente,



Diego Fabian Morales Navarrete

CI: 1721057782

Adj.-

- Resultado del análisis de similitud(Compilation)

Índice general

1. Introducción	8
1.1. Justificación	8
1.2. Objetivos	9
1.2.1. Objetivo General	9
1.2.2. Objetivo Específico	9
2. Marco Teórico	10
2.1. Estado del Arte	10
2.2. Variables en Investigaciones de Salud	11
2.2.1. Variables Electrocardiográficas	11
2.2.1.1. Intervalo QT	11
2.2.1.2. Intervalo RR	12
2.2.1.3. Presión Arterial Sistólica y Diastólica	12
2.2.1.4. Puntaje de asimetría de la onda T	13
2.2.1.5. Intervalo $J - T_p$	13
2.2.1.6. Variables Clínicas	14
2.3. Fármacos	14
2.3.1. Dofetilida	14
2.3.2. Quinidina	15
2.3.3. Ranolazina	15
2.3.4. Verapamilo	16
2.4. Naturaleza de los Datos	16
2.5. Estadística Bayesiana	16
2.5.1. Verosimilitud	17
2.5.2. Distribución a Priori	17
2.5.3. Distribución Posterior	18
2.5.4. Distribución Posterior Predictiva	18

2.6.	Modelos Jerárquicos de Regresión	19
2.7.	Inferencia Bayesiana para la estimación de parámetros	21
2.7.1.	Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC)	21
2.7.2.	Hamilton Monte Carlo	21
2.7.2.1.	Resolución de las ecuaciones de Hamilton	22
2.7.2.2.	El integrador de Leapfrog	23
2.8.	Métricas de Evaluación	24
2.8.1.	Métricas de Convergencia	24
2.8.1.1.	R hat	24
2.8.1.2.	Fracción bayesiana estimada de información faltante (BFMI)	25
2.8.2.	Métricas de Incertidumbre	25
2.8.2.1.	Intervalos de Credibilidad	25
2.8.3.	Métricas de Predicción	26
2.8.3.1.	Error Cuadrático Medio	26
2.8.3.2.	Raíz del Error cuadrático Medio	26
2.8.3.3.	Error Porcentual Absoluto Medio	26
2.8.3.4.	Criterio de Información de Watanabe-Akaike	27
2.8.4.	Bondad de Ajuste	27
2.8.4.1.	Coefficiente de Determinación Bayesiano	27
2.9.	Implementación Computacional	28
2.9.1.	PyMC	28
3.	Metodología	30
4.	Construcción de los Modelos Bayesianos De Regresión	32
4.1.	Análisis Univariado	32
4.1.1.	Análisis de valores Faltantes	32
4.1.2.	Medidas estadísticas	33
4.1.3.	Pruebas de Bondad de Ajuste	34
4.2.	Análisis Multivariado	34
4.2.1.	Correlación De Pearson	35
4.3.	Propuesta de Modelos	36
4.3.1.	Determinación de la distribución priori	36
4.3.2.	Modelo Base	37
4.3.3.	Modelo base + asimetría de onda T	39
4.3.4.	Modelo base + asimetría de onda T + JT	40

4.3.5.	Modelo base + asimetría de onda T + JT+ dosis	41
4.3.6.	Modelo base + asimetría de onda T + JT+ dosis+ presión diastólica	42
5.	Resultados	43
5.1.	Estimación de Parámetro	43
5.1.1.	Modelo 1 (4.6)	43
5.1.2.	Modelo 2 (4.7)	45
5.1.3.	Modelo 3 (4.8)	48
5.1.4.	Modelo 4 (4.9)	50
5.1.5.	Modelo 5 (4.10)	53
5.2.	Evaluación de los modelos	55
5.2.1.	Modelo 1 (4.6)	55
5.2.2.	Modelo 2 (4.7)	58
5.2.3.	Modelo 3 (4.8)	61
5.2.4.	Modelo 4 (4.9)	64
5.2.5.	Modelo 5 (4.10)	67
5.3.	Aplicativo	70
6.	Conclusiones y Recomendaciones	72

Índice de figuras

2.1. Onda del electrocardiograma y representación del intervalo QT.	12
2.2. Onda del electrocardiograma y representación del intervalo RR.	12
2.3. Intervalo JTp.	13
2.4. Comparación de Métodos Numéricos.	23
2.5. Representación HMC.	24
2.6. Intervalo de Credibilidad.	25
4.1. Mapa de correlaciones.	36
5.1. Intervalos de Credibilidad-Modelo 1	44
5.2. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 1	45
5.3. Intervalos de Credibilidad-Modelo 2	47
5.4. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 2	47
5.5. Intervalos de Credibilidad-Modelo 3	49
5.6. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 3	50
5.7. Intervalos de Credibilidad-Modelo 4	51
5.8. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 4	52
5.9. Intervalos de Credibilidad-Modelo 5	54
5.10. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 5	55
5.11. Convergencia-Modelo 1	56
5.12. Convergencia-Tratamientos-Modelo 1	57
5.13. Energía-BFMI-Modelo 1	57
5.14. Q-Q Plot-Modelo 1	58
5.15. Convergencia-Modelo 2	59
5.16. Convergencia-Tratamientos-Modelo 2	60
5.17. Energía-BFMI-Modelo 2	60
5.18. Q-Q Plot-Modelo 2	61
5.19. Convergencia-Modelo 3	62

5.20. Convergencia-Tratamientos-Modelo 3	63
5.21. Energía-BFMI-Modelo 3	63
5.22. Q-Q Plot-Modelo 3	64
5.23. Convergencia-Modelo 4	65
5.24. Convergencia-Tratamientos-Modelo 4	66
5.25. Energía-BFMI-Modelo 4	66
5.26. Q-Q Plot-Modelo 4	67
5.27. Convergencia-Modelo 5	68
5.28. Convergencia-Tratamientos-Modelo 5	69
5.29. Energía-BFMI-Modelo 5	69
5.30. Q-Q Plot-Modelo 5	70
5.31. Aplicativo	71

Índice de cuadros

2.1. Representación de la Distribución Posterior Predictiva	19
4.1. Resumen de valores faltantes por variable	33
4.2. Resumen estadístico de variables numéricas	34
4.3. Estadísticas descriptivas del intervalo QT por tratamiento	35
4.4. Promedio del intervalo QT por tratamiento y sexo	35
5.1. Resumen: Estimación de parámetros - Modelo 1	44
5.2. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 2	46
5.3. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 3	48
5.4. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 4	51
5.5. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 5	53
5.6. Métricas de desempeño - Modelo 1	57
5.7. Métricas de desempeño-Modelo 2	60
5.8. Métricas de desempeño-Modelo 3	63
5.9. Métricas de desempeño-Modelo 4	66
5.10. Métricas de desempeño-Modelo 5	69
5.11. Comparación de modelos mediante WAIC	70

RESUMEN

El modelamiento bayesiano jerárquico permite capturar la incertidumbre que presentan los datos biomédicos, permitiendo tener estimaciones robustas en cuanto a parámetros de los regresores y predicciones. Siendo la duración intervalo QT un marcador de repolarización ventricular el cual mide el tiempo que comienza la onda Q hasta que termina la onda T, su modelamiento a través de características electrocardiográficas y clínicas ayudara a los profesionales de la salud a una administración adecuada de los fármacos: Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo y la Quinidina. El estudio se desarrolla mediante enfoque cuantitativo sustentando en el modelamiento bayesiano, donde la población de estudio son pacientes a los cuales se les administraron diferentes fármacos. Posteriormente se recolectaron datos electrocardiográficos que permitan caracterizar la repolarización cardiaca mediante la duración del intervalo QT. A partir de estos datos se construyen modelos con la finalidad de encontrar el modelo que mejor explique la duración del intervalo QT, esto mediante métricas de predicción como lo son RMSE, MAPE y WAIC. De los modelos planteados el de mejor rendimiento es en el que se incluye al modelo base y las variables asimetría de onda T y JT, aquí se evidencia que el uso de la Quinidina aumenta en promedio 55.41 ms la duración del intervalo QT, además este modelo permite realizar predicciones más robustas de la duración del intervalo según las diversas características electrocardiográficas y clínicas. En consecuencia, el modelo se plantea como una herramienta para mejorar la toma de decisiones y así reducir las muertes que se deben a anomalías en la repolarización ventricular.

Palabras claves: Intervalo QT, Variables Electrocardiográficas, Modelo Bayesiano Jerárquico, Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo, Quinidina.

Abstract

Hierarchical Bayesian modeling allows to capture the uncertainty inherent in biomedical data, thus enabling robust estimates of regressor parameters and predictions. The *QT interval duration* is a marker of ventricular repolarization, which measures the time from the beginning of the *Q wave* to the end of the *T wave*, therefore modeling it using electrocardiographic and clinical characteristics can help healthcare professionals to properly administer specialized drugs such as ranolazine, dofetilide, verapamil, and quinidine.

The study employs a quantitative approach based on Bayesian modeling. The study population consists of patients treated with different drugs. Electrocardiographic data were collected to characterize cardiac repolarization through the *QT interval duration*. From this data, models were constructed to find the one that best explains the *QT interval duration*, using prediction metrics such as RMSE, MAPE, and WAIC. We found that, from all the proposed models, the one that performs best includes the baseline model and the variables *T-wave asymmetry* and *JT wave asymmetry*. This model demonstrates that the use of quinidine increases the *QT interval duration* by an average of 55.41 ms. Furthermore, the model allows for more robust predictions of *QT interval duration* based on various electrocardiographic and clinical characteristics. Therefore, the model is proposed as a tool to improve decision-making and thus reduce deaths due to ventricular repolarization abnormalities.

Keywords: QT Interval, Electrocardiographic Variables, Hierarchical Bayesian Model, Ranolazine, Dofetilide, Verapamil, Quinidine.



Reviewed by:

Dr. Anica Kurzbach

Language teacher

C.C. 1762516282

Capítulo 1

Introducción

1.1. Justificación

Las enfermedades cardiovasculares figuran entre las principales causas de mortalidad con una relación de 1 a 3 a nivel mundial. Las anomalías en la repolarización ventricular pueden provocar arritmias ventriculares potencialmente letales, que frecuentemente culminan en la muerte súbita. Mitigar las complicaciones y regular el ritmo cardíaco son tareas fundamentales para los profesionales de las ciencias biomédicas; y, y en la práctica, también de las más desafiantes. Aun así, gracias a ese trabajo constante se han desarrollado compuestos farmacológicos como la ranolazina, la Dofetilida, el Verapamilo y la Quinidina. Aunque estos fármacos presentan estructuras moleculares distintas, comparten un objetivo terapéutico común, muy claro en la práctica clínica: regular el intervalo QT y, con ello, reducir el riesgo de fibrilaciones ventriculares potencialmente mortales.

El intervalo QT, considerado un marcador determinante de la repolarización ventricular, puede analizarse a partir de características electrocardiográficas y clínicas. Y esto no es un detalle menor: ese análisis aporta información valiosa para que el personal médico pueda ajustar los tratamientos con mayor precisión y seguridad, caso por caso. En este contexto, el modelamiento bayesiano jerárquico de regresión se presenta como una herramienta estadística robusta frente a los enfoques tradicionales, porque permite representar de manera explícita la incertidumbre inevitable de los datos clínicos y electrocardiográficos. Además, ofrece algo que suele sentirse muy “natural” en biomedicina: la posibilidad de integrar conocimientos previos, ya sea de investigaciones anteriores o de la experiencia acumulada de expertos.

Este enfoque bayesiano no solo posibilita la evaluación del riesgo de prolongación anormal del intervalo QT, sino que también ofrece una mejor comprensión de los efectos far-

macológicos en conjunto de características, tales como la edad, sexo, presión arterial, entre otros. Así, la presente investigación se alinea a la precisión y eficiencia médica, contribuyendo a mejorar la toma de decisiones medicas permitiendo a los pacientes reducir problemas cardiovasculares que deriven en la muerte .

Pese a los grandes avances que ha tenido la ciencia médica en el área cardiológica, aún persiste la limitada evidencia en cuanto a la utilización de métodos estadísticos bayesianos en estudios preventivos o de evaluación de eficacia farmacológica. Este modelo representa una oportunidad para fortalecer la toma de decisiones en áreas médicas y reducir la incidencia de eventos cardiovasculares letales.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

Predecir el intervalo QT en pacientes medicados con Ranolazina, Dofetilida, Verapamilo o Quinidina, mediante modelos jerárquicos bayesianos, incorporando variables clínicas y electrocardiográficas para identificar factores que contribuyan en la repolarización ventricular.

1.2.2. Objetivo Específico

- Construir modelos jerárquicos bayesianos que expliquen la duración del intervalo QT.
- Estimar los parámetros de los modelos bayesianos jerárquicos mediante Hamilton Monte Carlo (HMC).
- Calcular métricas de desempeño predictivo de los modelos.
- Diseñar un aplicativo de predicción con el modelo más robusto.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Estado del Arte

Las alteraciones en la repolarización ventricular, ya sea por una prolongación o un acortamiento anormal del intervalo QT, constituyen un importante marcador de riesgo cardiovascular, al permitir la detección de arritmias que pueden conducir a la muerte súbita. Vicente et al. (2015) encontraron que la Dofetilida y la Quinidina prolongan marcadamente el intervalo QT; la Ranolazina produjo únicamente una prolongación leve (5 ms), y el Verapamilo no presentó evidencia de alterar significativamente dicho intervalo. En estudios realizados con animales, específicamente en conejos, se observó que la Dofetilida provocó una mayor prolongación del intervalo QT (Baczkó et al. 2020).

Por otro lado, mediante simulaciones computacionales, se ha evidenciado que la Dofetilida prolonga el potencial de acción en relación con el intervalo QT, mientras que, para fármacos multicanal (Quinidina, Verapamilo), las predicciones mostraron discrepancias respecto a los datos experimentales (Britton et al. 2017). En el plano estadístico, la aplicación de modelos bayesianos a este tipo de análisis aún es limitada. No obstante, investigaciones como la de (Duffull et al. 2011) han demostrado el potencial de los modelos bayesianos jerárquicos para evaluar la relación dosis-respuesta en cardiotoxicidad. Dicho estudio resalta la eficiencia de modelar la incertidumbre presente en las variables, así como la robustez predictiva del modelo y las posibles mejoras a considerar, lo cual permite orientar una toma de decisiones adecuada frente a la población afectada por enfermedades cardiovasculares.

El estudio realizado por Chen y Zhao (2010) propone un modelo jerárquico bayesiano mediante el uso del muestreador de Gibbs el cual considera los errores de medición para el intervalo QT y el intervalo RR para mejorar la estimación del intervalo QTc. Demuestra

que el enfoque bayesiano supera a los métodos tradicionales.

En conjunto, la literatura evidencia un creciente interés en integrar los campos de las ciencias aplicadas, computacionales, estadísticas y médicas para optimizar la evaluación del riesgo, la eficacia y la toxicidad en tópicos cardiológicos farmacológicos. No obstante, actualmente existe un vacío considerable en el uso sistemático de modelos bayesianos mediante Hamilton Monte Carlo aplicados al análisis del intervalo QT y, en general, a otros marcadores cardíacos.

2.2. Variables en Investigaciones de Salud

2.2.1. Variables Electrocardiográficas

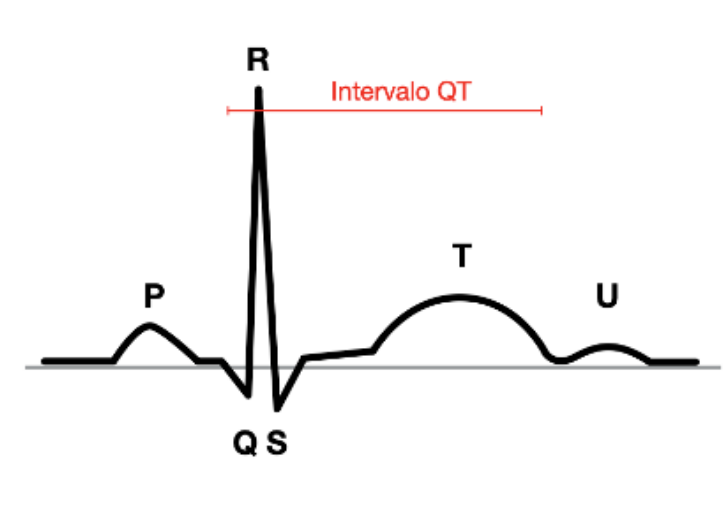
Las variables son características que están sometidas a cambios en un mismo individuo (paciente) en un mismo instante o durante el tiempo. El dato es el valor real que toma la variable estudiada en cada unidad de observación (paciente) del estudio el cual se obtiene mediante un proceso de recolección. Las variables pueden clasificarse de varias maneras, según sus características en un estudio, según su naturaleza, según su función desempeñada, etc. (Castro-Jiménez & Díaz-Martínez, 2009).

2.2.1.1. Intervalo QT

El intervalo QT es una medida que representa el tiempo total desde la despolarización (el corazón se activa para contraerse) ventricular hasta la repolarización (el corazón se recupera y se recarga para el siguiente latido) completa. El proceso comienza al inicio de la onda Q y se extiende hasta el final de la onda T. De ser inexistente el punto de partida Q entonces el punto de partida ahora será la onda R. El intervalo QT se ve afectado por muchos factores como lo es la frecuencia cardíaca, el sistema nervioso autónomo, los electrolitos, algunos fármacos, la edad, el sexo del paciente. La correcta lectura e interpretación del intervalo QT ayudan a prevenir problemas que amenacen la vida de los pacientes, para ellos existen gráficas donde se tiene en cuenta la frecuencia cardíaca, el sexo y la edad del paciente (Monroe Community College, n.d.).

Un intervalo QT (Figura 2.1) largo o prolongado significa que su repolarización es más lenta de lo normal, si el corazón no se repolariza a tiempo, el próximo latido puede llegar demasiado pronto, generando un ritmo anormal y peligroso. Las unidades de medida del intervalo QT es milisegundos (ms), un QT normal suele estar entre 350 y 450 ms dependiendo de las características del paciente.

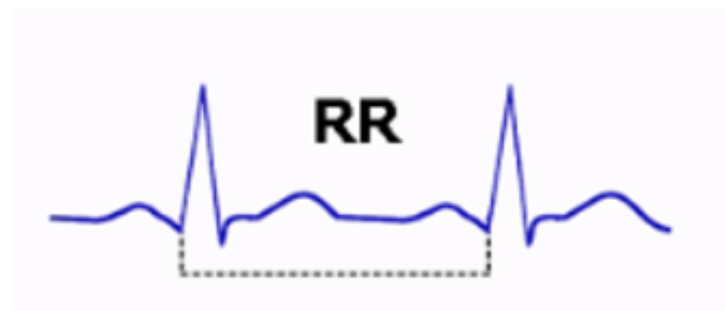
Figura 2.1. Onda del electrocardiograma y representación del intervalo QT.



2.2.1.2. Intervalo RR

El intervalo RR (Figura 2.2) es el tiempo que transcurre entre dos ondas sucesivas, es una función del nodo sinusal y su duración depende de la frecuencia cardíaca. Una alta variabilidad del intervalo RR es un índice positivo para afrontar desafíos por parte del sistema cardiovascular.

Figura 2.2. Onda del electrocardiograma y representación del intervalo RR.



2.2.1.3. Presión Arterial Sistólica y Diastólica

La presión en las arterias cuando el corazón se contrae se conoce como presión arterial sistólica, comúnmente es menor que 140 milímetros de mercurio (mmHg). La presión en las arterias cuando el corazón está relajado se conoce como presión arterial diastólica y comúnmente es menor de 90 milímetros de mercurio. Cada contracción del corazón impulsa la sangre a través de las arterias en forma de onda de pulso. Por lo que el flujo sanguíneo en las arterias es pulsátil. Una onda tiene una cresta y un valle, la cresta ocurre cuando

el corazón contrae y la presión es alta, mientras que el valle ocurre cuando el corazón se relaja, produciendo presión baja (Khan, 2006).

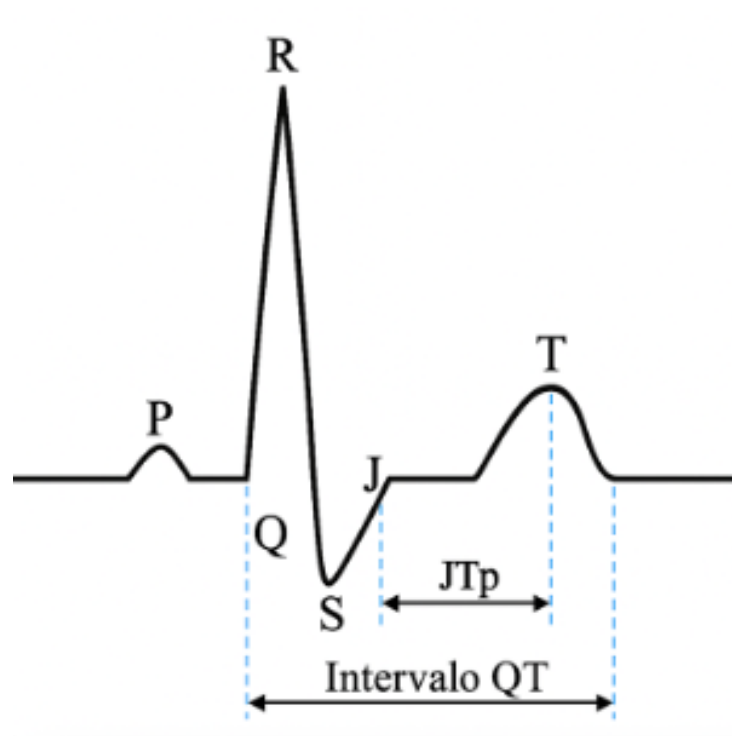
2.2.1.4. Puntaje de asimetría de la onda T

El puntaje de asimetría de onda T es una medida que cuantifica las diferencias en las formas ascendentes y descendentes de la onda T en un electrocardiograma. Se utiliza para evaluar la simetría de la onda T, donde los valores altos son indicadores de una mayor asimetría, lo que conlleva a diversas condiciones cardíacas como anomalías en la repolarización.

2.2.1.5. Intervalo $J - T_p$

Representa el tiempo desde el final del intervalo QRS (Figura 2.3) hasta el pico de la onda T, sirve como marcador de la repolarización temprana en el corazón. Los cambios en el intervalo $J - T$ tienen la propiedad de poder mostrar las diferencias entre fármacos según los efectos en los canales iónicos.

Figura 2.3. *Intervalo JT_p.*



2.2.1.6. Variables Clínicas

Las investigaciones en áreas de las ciencias médicas y de la salud, las variables como el tratamiento, el sexo y la edad son fundamentales para entender el proceso evolutivo de enfermedades, tratamientos, etc. El tratamiento forma parte de la intervención médica administrada a un paciente que puede o no tener resultados en el paciente. El sexo afecta a parámetros fisiológicos, hormonales y de metabolismo en los fármacos, mientras que la edad cambia con el tiempo en la forma funcional de respuesta ante la progresión de enfermedades o tratamientos. Estas variables son consideradas principales en todo análisis clínico para garantizar validez ante tratamientos, ensayos clínicos, etc.

2.3. Fármacos

Un fármaco cardiovascular es cualquier agente que afecta la función del corazón y los vasos sanguíneos. Los medicamentos que actúan sobre el sistema cardiovascular se encuentran entre los más usados en la medicina. La Dofetilida, Quinidina, Ranolazina y el Verapamilo afectan directa o indirectamente la función eléctrica y mecánica del corazón, por lo que son catalogados como fármacos cardiovasculares, diferenciándose en su estructura química, la Ranolazina tiene una estructura basada en anillos con nitrógeno, la Dofetilida incluye grupos azufrados, el Verapamilo tiene dos anillos conectados por una cadena de nitrógeno y la Quinidina contiene una estructura compleja de varios anillos y oxígeno (Rang & Stringer, 2023)

2.3.1. Dofetilida

January y Riddle (2000) explican que la Dofetilida es un fármaco antiarrítmico utilizado en casos de fibrilación auricular, bloquea la corriente de potasio en todos los tejidos del miocardio con alta potencia. El bloqueo por Dofetilida aumenta a medida que la concentración extracelular de potasio disminuye, además de ser independiente de la frecuencia cardíaca, pero tiene un efecto de prolongar la duración del potencial de acción y de disminuir el intervalo QT a medida que la frecuencia cardíaca aumenta. En cuanto a intervalos RR similares, la Dofetilida produce mayor prolongación del intervalo QT durante frecuencias cardíacas lentas.

La Dofetilida se absorbe bien después de su administración oral, con una biodisponibilidad (cantidad y velocidad con la que un medicamento o sustancia activa llega a la sangre) absoluta superior al 90 %. La ingestión junto con alimentos retrasa la absorción,

pero no afecta la biodisponibilidad total. Aproximadamente entre el 70 % y el 80 % de la Dofetilida absorbida se excreta como fármaco sin cambios a través del riñón, basándose en datos de ensayos clínicos, se recomienda que la dosis de Dofetilida se ajuste según el aclaramiento de creatinina estimado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault (Pfizer Labs, 1999).

2.3.2. Quinidina

Es un estereoisómero de la quinina, el cual se deriva de la corteza del árbol de la quina. Se considera uno de los primeros antiarrítmicos conocidos y actúa como antiarrítmico y en ciertas ocasiones para la malaria y a partir del año 2023 se realizan estudios para tratar trastornos epilépticos. Al igual que otros antiarrítmicos, la quinidina inhibe la corriente rápida de entrada de sodio, lo que implica que el efecto del fármaco aumenta durante las frecuencias cardíacas más altas y disminuye durante las frecuencias cardíacas más bajas. La quinidina reduce el flujo de potasio durante la repolarización, además de afectar el transporte de calcio a través de las membranas celulares. Estos efectos combinados contribuyen a la prolongación del intervalo QRS y QT (Jain & Sisodia, 2023).

En algunos casos, la prolongación del intervalo QT puede progresar a taquiarritmia pleomórfica, que afecta del 1 % al 3 % de los pacientes. La prolongación de intervalos QT es más pronunciada en mujeres que en hombres, y la prolongación grave del intervalo QT puede indicar toxicidad farmacológica.

2.3.3. Ranolazina

La Ranolazina es medicamento derivado de la piperazina que inhibe selectivamente la corriente tardía de sodio y potasio. Además posee propiedades metabólicas importantes y no afecta la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. La Ranolazina puede prolongar el intervalo QT al inhibir la corriente de potasio, no existen casos reportados con efecto adverso en ensayos clínicos, pero existe el riesgo de existencia de efectos adversos al combinar con otros medicamentos que funcionen para la prolongación del intervalo QT. El efecto recientemente reportado de la Ranolazina sobre la frecuencia cardíaca y el producto frecuencia-presión en humanos es novedoso y están en constantes evaluación (Rayner-Hartley & Sedlak, 2016).

La Ranolazina se metaboliza en el hígado por lo que esta contraindicada si se está medicado con antifúngicos, antibióticos, inhibidores de la proteasa del VIH y productos derivados del pomelo. La Ranolazina tiene un margen de respuesta para la prolongación

del intervalo QT de entre 2 y 6 milisegundos.

2.3.4. Verapamilo

Según Fahie y Cassagnol (2023), el Verapamilo es un inhibidor de los canales de calcio cuyo funcionamiento es el tratamiento de arritmias cardíacas y anginas. Los bloqueadores de canales de calcio también alteran el metabolismo de los fibroblastos. El Verapamilo también aumenta el aporte de oxígeno al miocardio, lo cual beneficia a los pacientes con angina. Al igual que todos los bloqueadores de los canales de calcio, una sobredosis de Verapamilo puede provocar efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos.

2.4. Naturaleza de los Datos

De un estudio controlado se obtienen datos correspondientes a registros de electrocardiogramas (ECG) obtenidos de pacientes administrados con medicamentos (Dofetilida, Quinidina, Ranolazina, Verapamilo y placebo) que afectan a la actividad eléctrica cardíaca. Cada paciente recibió dosis de los medicamentos, y se realizaron grabaciones de ECG a alta frecuencia. Los datos incluyen señales de ECG, características cardíacas y metadatos clínicos de los pacientes. La base de datos contiene 5232 registros y 10 variables, de las cuales dos son cualitativas y 8 cuantitativas.

2.5. Estadística Bayesiana

La estadística Bayesiana es una rama de la estadística que se basa principalmente en la probabilidad condicional que se puede calcular mediante el teorema de Bayes (2.1). El concepto de probabilidad condicional es utilizado comúnmente en ciencias médicas y biociencias. La base fundamental de la estadística Bayesiana parte de la relación:

$$P(\theta, y) = P(y | \theta) P(\theta). \quad (2.1)$$

De donde se puede reescribir como:

$$P(\theta | y) = \frac{P(\theta, y)}{P(y)} = \frac{P(y | \theta) P(\theta)}{P(y)}. \quad (2.2)$$

De donde $P(y) = \sum_{\theta} P(\theta)P(y | \theta)$ para el caso discreto y $P(y) = \int P(\theta)P(y | \theta) d\theta$ para el caso continuo.

Además, como el denominador es constante, se puede concluir:

$$P(\theta | y) \propto P(y | \theta)P(\theta) \quad (2.3)$$

De (2.3), $P(y|\theta)$ es la verosimilitud, $P(\theta)$ la distribución a priori y $P(\theta|y)$ la distribución posterior.

2.5.1. Verosimilitud

Es una función de los parámetros que permite hacer inferencias acerca de su valor a partir de un conjunto de observaciones y_i , es decir;

$$P(y | \theta) = P(y_1, y_2, \dots, y_n | \theta) \quad (2.4)$$

$$= P(Y = y_1 | \theta) \cdot P(Y = y_2 | \theta) \cdots P(Y = y_n | \theta) = \prod_{i=1}^n P(Y = y_i | \theta) \quad (2.5)$$

$$= \prod_{i=1}^n P(Y = y_i | \theta) \quad (2.6)$$

Finamente (2.6), se puede expresar como:

$$L(\theta | y) = \prod_{i=1}^n f(y_i | \theta) \quad (2.7)$$

2.5.2. Distribución a Priori

Según Hoff (2009) una distribución a priori es una parte fundamental de la estadística Bayesiana, representa la información sobre un parámetro desconocido θ que se combina con la distribución de probabilidad de nuevos datos con la finalidad de obtener una distribución posterior, la cual se utiliza para realizar inferencias y tomar decisiones que estén relacionadas con el parámetro θ , generalmente el parámetro θ es un vector.

Una distribución a priori puede ser informativa; es decir, aquella que representa el conocimiento previo derivado de resultados anteriores o criterios de expertos, mejorando así la precisión de la estimación de los parámetros. Asimismo, encontramos las distribuciones a priori no informativas, las cuales se utilizan cuando se pretende que la inferencia dependa lo menos posible de información subjetiva. Un ejemplo de estas es la distribución a priori de Jeffreys, la cual tiene la finalidad de mantener la neutralidad frente a las

reparametrizaciones.

También encontramos distribuciones a priori conjugadas y no conjugadas. Una distribución a priori se llama conjugada respecto a una distribución de verosimilitud si, al aplicar el teorema de Bayes, la distribución posterior pertenece a la misma familia funcional que la distribución a priori. Por ejemplo: Una distribución Binomial-Beta, la verosimilitud se modela como: $X \sim \text{Binomial}(n, p)$, la distribución *a priori* para el parámetro p es: $p \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$ y aplicando el teorema de Bayes, la distribución posterior es: $p | X \sim \text{Beta}(\alpha + x, \beta + n - x)$. Es decir, la familia Beta es conjugada de la distribución Binomial. Mientras que la distribución a priori no conjugada es cuando la distribución a priori y la distribución posterior no pertenecen a la misma familia, en estos casos no hay fórmula cerrada y hay que recurrir a métodos numéricos.

2.5.3. Distribución Posterior

Es la probabilidad condicional de que un evento ocurra después de considerar la información; es decir que si conocemos las probabilidades condicionales de un primer evento podemos determinar las probabilidades condicionales de un segundo evento. Formalmente la distribución posterior representa el conocimiento sobre el parámetro θ después de observar los valores y_i .

Entendamos estos tres conceptos con el siguiente ejemplo. Consideremos $\theta \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$, $p(y | \theta) \propto \theta^y (1 - \theta)^{n-y}$, $p(\theta) \propto \theta^{\alpha-1} (1 - \theta)^{\beta-1}$. Entonces la distribución posterior es:

$$P(\theta | y) \propto \theta^y (1 - \theta)^{n-y} \cdot \theta^{\alpha-1} (1 - \theta)^{\beta-1} \quad (2.8)$$

$$P(\theta | y) \propto \theta^{y+\alpha-1} (1 - \theta)^{n-y+\beta-1} \quad (2.9)$$

$$P(\theta | y) = \text{Beta}(\theta | \alpha + y, \beta + n - y) \quad (2.10)$$

2.5.4. Distribución Posterior Predictiva

La distribución de $\tilde{y}$ se denomina distribución predictiva posterior, posterior debido a que está condicionada a los datos que fueron observados, y predictiva porque es una predicción para una variable observable $\tilde{y}$ (Gelman et al. 2025). Matemáticamente, se expresa como:

$$P(\tilde{y} | y) = \int P(\tilde{y}, \theta | y) d\theta \quad (2.11)$$

$$P(\tilde{y} | y) = \int P(\tilde{y} | \theta, y) P(\theta | y) d\theta \quad (2.12)$$

$$P(\tilde{y} | y) = \int P(\tilde{y} | \theta) P(\theta | y) d\theta \quad (2.13)$$

Esto último debido a la suposición de independencia condicional ente $\tilde{y}$ y θ .

En el modelamiento Bayesiano predictivo lo que nos interesa es simular muestras de la distribución posterior de los parámetros del modelo, además de la distribución posterior predictiva de las observaciones desconocidas $\tilde{y}$. Esta idea se la representa en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Representación de la Distribución Posterior Predictiva

Simulación muestral	Parámetros			Cantidades predictivas		
1	θ_1	$\dots$	θ_k	$\tilde{y}_1$	$\dots$	$\tilde{y}_n$
1	θ_1	$\dots$	θ_k	$\tilde{y}_1$	$\dots$	$\tilde{y}_n$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$
S	θ_1	$\dots$	θ_k^S	$\tilde{y}_1$	$\dots$	$\tilde{y}_n^S$

Nota. Adaptado de Gelman et al. (2025).

Siendo S el conjunto de simulaciones almacenadas en un arreglo, $(\theta^s, \tilde{y}^s)$ es la muestra conjunta de parámetros y valores predichas desde la distribución posterior conjunta.

2.6. Modelos Jerárquicos de Regresión

Los modelos de regresión jerárquica son útiles cuando existen predictores en distintos niveles de variación. Por ejemplo, analizar el rendimiento académico teniendo información de cada estudiante, de su aula y de la institución. no existe un límite de variación que puedan modelarse. La extensión más simple de un modelo de regresión clásico introduce como predictores un conjunto de variables indicadoras para cada una de las unidades de nivel superior en los datos. Los métodos Bayesianos ofrecen una guía clara para manejar la estimación de parámetros desconocidos, aunque las complejidades computacionales pue-

den ser considerables, especialmente si se sale del ámbito de las especificaciones normales conjugadas (Gelman et al. 2025).

Matemáticamente un modelo lineal jerárquico se puede expresar como:

$$Y_{i,j} = \beta_j^T x_{i,j} + e_{i,j} \quad (2.14)$$

Con $e_{i,j} \sim \text{i.i.d. } \mathcal{N}(0, \sigma^2)$, donde $x_{i,j}$ es un vector de regresores de dimensión $p \times 1$ para i observaciones en el grupo j . $Y_{i,j}$ es la variable dependiente medida en la observación i del grupo j , en particular $Y_{1,j}$ es la variable respuesta en la observación 1 dentro del grupo j . Tomando $Y_{1,j}, \dots, Y_{n_j,j}$ como Y_j , el modelo se puede escribir como:

$$Y_j \sim \mathcal{NM}(X_j \beta_j, \sigma^2 I) \quad (2.15)$$

donde $\mathcal{NM}$ es la distribución normal multivariada.

La heterogeneidad de los coeficientes $\beta_1, \dots, \beta_m$ se describe como un modelo entre grupos. Al no tener una información previa que logre distinguir los diferentes grupos, se puede modelarlos como intercambiables, es decir, como independientes e idénticamente distribuidos $\beta_1, \dots, \beta_m \sim \text{i.i.d. } \mathcal{NM}(\Theta, \Sigma)$, donde Θ es el vector de medias poblacionales de los coeficientes de regresión y Σ es la matriz de covarianzas entre grupos de esos coeficientes (Hoff, 2009).

Muchas veces el modelo de regresión jerárquico es conocido como modelo lineal de efectos mixtos, matemáticamente esto se entiende debido a que

$$\beta_j = \Theta + \gamma_j \quad (2.16)$$

$$\gamma_1, \dots, \gamma_m \sim \text{i.i.d. } \mathcal{NM}(0, \Sigma) \quad (2.17)$$

Entonces se concluye que

$$Y_{i,j} = \beta_j^T x_{i,j} + e_{i,j} = \Theta^T x_{i,j} + \gamma_j^T x_{i,j} + e_{i,j} \quad (2.18)$$

$$P(y_j \mid X_j, \beta_j, \gamma) = \prod_{i=1}^{n_j} p(y_{i,j} \mid \beta_j^T x_{i,j}, \gamma) \quad (2.19)$$

Esta parametrización tiene a Θ como el efecto fijo, puesto que es constante a través de los grupos, mientras que $\gamma_1, \dots, \gamma_m$ son efectos aleatorios, puesto que varían.

2.7. Inferencia Bayesiana para la estimación de parámetros

2.7.1. Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC)

Una cadena de Markov es una secuencia de variables aleatorias $X_0, X_1, \dots$ para la cual el estado futuro es condicionalmente independiente de todos los estados pasados dado el estado actual; es decir conocer el estado actual es suficiente para conocer las probabilidades de todos los estados futuros (Martin et al. 2021), matemáticamente se expresa como

$$P(X_{n+1} = j \mid X_n = i, X_{n-1} = i_{n-1}, \dots, X_0 = i_0) = P(X_{n+1} = j \mid X_n = i) \quad (2.20)$$

A la cual se la conoce como propiedad de Markov. Con esta idea de lo que es una cadena de Markov, podemos definir las simulaciones de Cadenas de Markov Monte Carlo a las cuales nos referiremos de aquí en adelante como MCMC. Estas simulaciones permiten la estimación de parámetros como medias, varianzas y la exploración de la distribución posterior de modelos bayesianos. Para generar muestras, la idea es configurar una Cadena de Markov cuya distribución estacionaria sea la que deseamos muestrear, luego simulamos una secuencia aleatoria de estados de dicha cadena que debe ser lo suficientemente larga como para alcanzar el estado estacionario y luego conservar los estados generados como muestras (van Ravenzwaaij et al. 2018).

2.7.2. Hamilton Monte Carlo

El algoritmo de Hamilton Monte Carlo (HMC) es un método de MCMC el cual utiliza geometría diferencial de la función de densidad muestreada para generar transiciones eficientes que comprenden la función posterior. También lo podemos entender como la generación de transiciones que contemplan toda la varianza marginal, eliminando así el comportamiento de tipo caminata aleatoria que es la característica del algoritmo de Metrópolis por caminata aleatoria y de los muestreadores de Gibbs comúnmente usados en la inferencia bayesiana (Betancourt & Girolami, 2015).

El algoritmo de HMC introduce variables auxiliares de momento ρ con θ parámetros de la distribución objetivo, de donde se tiene la densidad conjunta:

$$P(\rho, \theta) = P(\rho \mid \theta) P(\theta) \quad (2.21)$$

Esta densidad conjunta construye un Hamiltoniano

$$H(\rho, \theta) = -\log[P(\rho \mid \theta)] - \log[P(\theta)] \quad (2.22)$$

$$H(\rho, \theta) = T(\rho \mid \theta) + V(\theta) \quad (2.23)$$

Donde podemos ahora definir la energía cinética y la energía potencial respectivamente como:

$$T(\rho \mid \theta) = -\log[P(\rho \mid \theta)] \quad (2.24)$$

$$V(\theta) = -\log[P(\theta)] \quad (2.25)$$

Este Hamiltoniano produce una transición muestreando las variables auxiliares de momento, para luego evolucionar el sistema utilizando las ecuaciones de Hamilton:

$$\frac{d\theta}{dt} = +\frac{\partial H}{\partial \rho} = +\frac{\partial T}{\partial \rho} \quad (2.26)$$

$$\frac{d\rho}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial \theta} = -\frac{\partial T}{\partial \theta} - \frac{\partial V}{\partial \theta} \quad (2.27)$$

Los gradientes manejan las transiciones a través de regiones con alta probabilidad permitiendo así una búsqueda eficiente de toda la distribución objetivo.

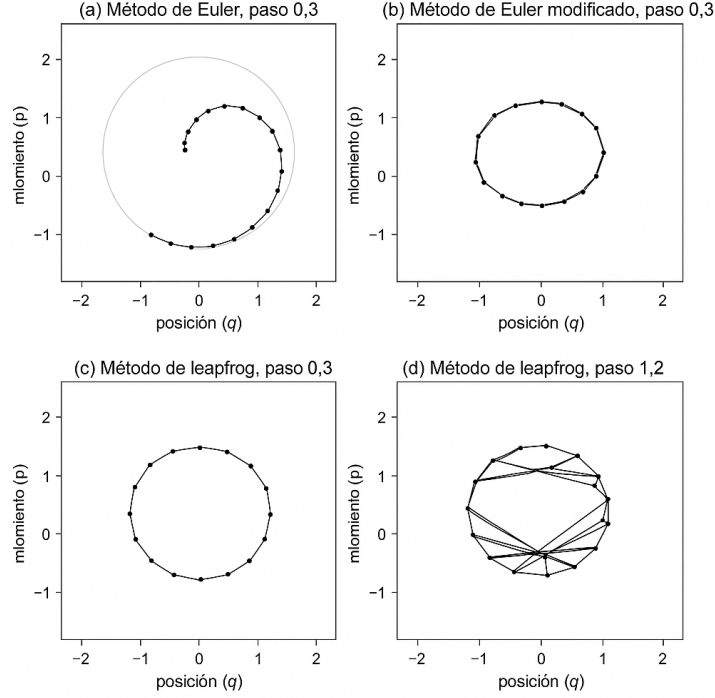
2.7.2.1. Resolución de las ecuaciones de Hamilton

Resolver las ecuaciones de Hamilton puede tomar dos caminos, el primero si la función o energía potencial es sencilla, entonces se puede resolver de analíticamente y un segundo que se da en muchos casos el cual se tienen funciones que generan integrales imposibles de resolverlas analíticamente. La solución o una de las posibles soluciones es emplear métodos numéricos los cuales tienen el objetivo de producir una aproximación al valor real, pero implementar métodos numéricos requiere que se discretice las ecuaciones de Hamilton lo cual introduce inevitablemente errores numéricos (Betancourt, 2017).

Un posible método de solución podría ser el método de Euler, pero las propiedades de este método no son óptimas en cuanto a los errores locales posteriores a un paso y globales tras simular durante un intervalo de tiempo. Un integrador más óptimo (Figura 2.4) es el integrador de Leapfrog, el cual maneja un error de orden $O(\epsilon^2)$ y un error global de

orden $O(\epsilon^3)$.

Figura 2.4. *Comparación de Métodos Numéricos.*



Nota. Adaptado de Gram-Hansen (2019).

2.7.2.2. El integrador de Leapfrog

Tanto el método de Euler como el método de Leapfrog son parte de una clase de integradores simplécticos; es decir, preservan el volumen, ambos se podrían usar en el algoritmo HMC, pero como lo mencionamos anteriormente, Leapfrog maneja errores más bajos, lo cual lo convierte en el integrador óptimo para aplicarlo a HMC. Leapfrog toma pasos discretos de un intervalo pequeño de tiempo ϵ , comienza generando un término de momento de manera independiente de los valores del parámetro θ o del momento $\rho \sim \mathcal{NM}(0, M)$ (Gelman et al. 2025). Luego alterna las actualizaciones de medio paso del momento y actualizaciones de paso completo de la posición. Matemáticamente se representa como:

$$\rho \leftarrow \rho - \frac{\epsilon}{2} \frac{\partial V}{\partial \theta} \quad (2.28)$$

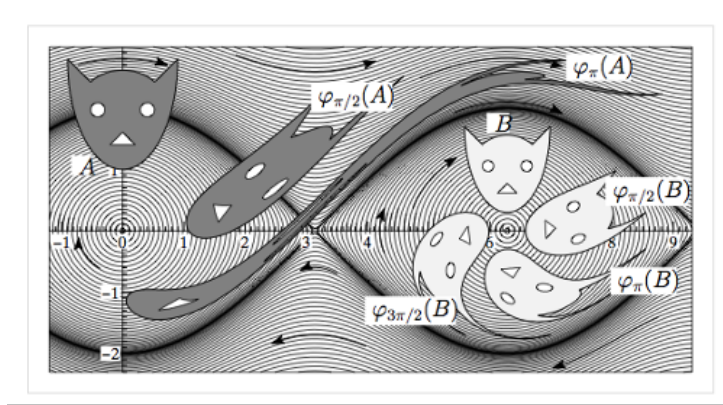
$$\theta \leftarrow \theta + \epsilon M^{-1} \rho \quad (2.29)$$

$$\rho \leftarrow \rho - \frac{\epsilon}{2} \frac{\partial V}{\partial \theta} \quad (2.30)$$

Al completar las simulaciones con L repeticiones de los pasos mencionados anteriormente se obtiene el estado resultante (ρ^*, θ^*) .

Betancourt (2017) presenta la Figura 2.5, la cual es una representación geométrica del funcionamiento del algoritmo HMC, las líneas de fondo (geometría de la energía) representan las curvas de nivel de una densidad de probabilidad objetivo, estas curvas reflejan el espacio donde se va a realizar el muestreo. Las figuras de caras (partículas simuladas) representan las partículas moviéndose, cada figura es una muestra del HMC y evoluciona en el tiempo. $A \rightarrow \varphi_{\pi/2}(A)$ es la muestra A después de aplicar la dinámica durante $\pi/2$ unidades de tiempo, así mismo sucede con la partícula B.

Figura 2.5. *Representación HMC.*



Nota. Adaptado de Gelman (2017).

2.8. Métricas de Evaluación

2.8.1. Métricas de Convergencia

2.8.1.1. R hat

Llamado también como estadístico Gelman-Rubin, es una medida utilizada para evaluar la convergencia de las simulaciones de Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC). El estadístico R-hat compara las estimaciones entre y dentro de las cadenas para los parámetros del modelo. Cuando las cadenas no se han mezclado bien; es decir, que las estimaciones entre y dentro de las cadenas no coinciden el estadístico es mayor que 1(no convergen).

Idealmente, $R\text{-hat}$ debería aproximarse a 1, lo que indica que todas las cadenas se basan en la misma distribución subyacente.

2.8.1.2. Fracción bayesiana estimada de información faltante (BFMI)

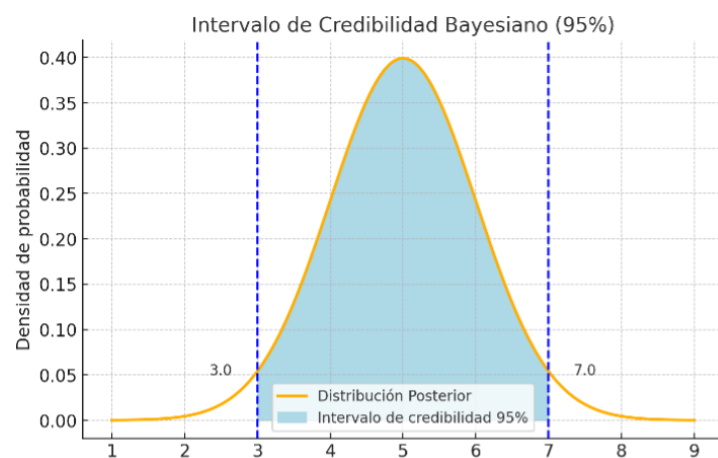
Un criterio que en la práctica pueda usando la propia cadena de Markov Hamiltoniana estimar de manera sencilla es la fracción bayesiana de información faltante (BFMI). Esta estadística cuantifica cuan insuficiente es la variación de energía incluida por el remuestreo de momentos. Un valor de BFMI que tienda a cero indica una exploración muy lenta, mientras que un valor de BFMI que tienda a 1 indica que el remuestreo de momentos genera efectivamente muestras exactas de la distribución marginal de energía (Gelman et al. 2025). Independientemente del medio computacional que se utilice para calcular el BFMI se a establecido un umbral de 0,3, por debajo de este umbral se concluye que el muestreo es ineficiente.

2.8.2. Métricas de Incertidumbre

2.8.2.1. Intervalos de Credibilidad

Es una media estadifica cuya finalidad es cuantificar la variabilidad o incertidumbre de un parámetro estimado; en otras palabras, los intervalos de credibilidad representan la probabilidad de que un parámetro se encuentre en un rango específico dado los datos observados y una distribución previa. Entendámoslo con el siguiente ejemplo. Supongamos que se estimó un parámetro β y su distribución posterior es una distribución normal $\beta \sim N(5, 1)$ (Figura 2.6):

Figura 2.6. *Intervalo de Credibilidad.*



El área sombreada en azul representa el intervalo de credibilidad del 95 %: el rango donde, dados los datos, hay un 95 % de probabilidad de que esté el valor verdadero de β .

2.8.3. Métricas de Predicción

2.8.3.1. Error Cuadrático Medio

En modelos de predicción como lo es la regresión, el error cuadrático medio (MSE) es una métrica que evalúa la calidad predictiva de los modelos, mediante la cuantificación de la cercanía entre los valores reales y y predichos. Dado un vector de predicciones $\hat{y}$ y las predicciones correspondientes de la variable dependiente, se define el error cuadrático medio (MSE) como:

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2.31)$$

El MSE mide el promedio de los errores al cuadrado, penalizando de manera más severa aquellos con grandes errores, un MSE bajo indica que, en promedio, las predicciones del modelo están cerca de los valores reales.

2.8.3.2. Raíz del Error cuadrático Medio

Se define como:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (2.32)$$

El RMSE tiene la ventaja de estar en las mismas unidades que la variable respuesta, lo cual ayuda a la interpretación: un RMSE de 10 unidades indica que las predicciones tienen a desviarse en promedio 10 unidades respecto a los valores reales.

2.8.3.3. Error Porcentual Absoluto Medio

Es una métrica que se utiliza para evaluar la precisión predictiva, es fácil de interpretar ya que expresa el error en terminos porcentuales.

$$\text{MAPE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{y_i - \hat{y}_i}{y_i} \right| \times 100 \quad (2.33)$$

2.8.3.4. Criterio de Información de Watanabe-Akaike

El criterio de información de Watanabe-Akaike (WAIC) o llamado también Criterio de información ampliamente aplicable es un enfoque bayesiano del conocido AIC, cuya utilidad es estimar la expectativa fuera de una muestra, comenzando con el cálculo de la densidad predictiva posterior puntual logarítmica y luego añadiendo una corrección por el número efectivo de parámetros para ajustar el sobreajuste. El ajuste se interpreta como una aproximación al número de parámetros no restringidos en un modelo, comparado con el AIC, WAIC tiene como propiedad principal de promediar sobre la distribución posterior en lugar de estar condicionado a una estimación puntual. El uso de este criterio es importante en el contexto predictivo de un modelo, puesto que WAIC evalúa las predicciones que verdaderamente se están utilizando para nuevos datos (Gelman et al. 2013).

2.8.4. Bondad de Ajuste

2.8.4.1. Coeficiente de Determinación Bayesiano

Gelman et al. (2018) propusieron una definición de Coeficiente de Determinación (R^2) adaptada a modelos de regresión bayesiana, adecuada para evaluaciones basadas en simulaciones posteriores. Esto debido a que en el enfoque bayesiano se busca reflejar la incertidumbre posterior de los coeficientes, lo que posiblemente podría eliminar o reducir el sobreajuste que presenta el método de mínimos cuadrados. El coeficiente de determinación bayesiano estará definido como:

$$R_B^2 = \frac{\text{Var}_{n=1}^N \left(\hat{y}_n^{\text{pred}_s} \right)}{\text{Var}_{n=1}^N \left(\hat{y}_n^{\text{pred}_s} \right) + \text{var}_{\text{res}}^s}, \quad R_B^2 \in [0, 1] \quad (2.34)$$

Donde:

- $\hat{y}_n^{\text{pred}_s}$ son los valores predichos en la muestra s ,
- $\text{Var}_{n=1}^N \left(\hat{y}_n^{\text{pred}_s} \right)$ es la varianza explicada en la muestra s ,
- $\text{var}_{\text{res}}^s$ es la varianza residual no explicada en la muestra s .

2.9. Implementación Computacional

2.9.1. PyMC

PyMC es una librería de programación probabilística para Python en la cual se puede construir y ajustar modelos bayesianos, una ventaja importante es su sintaxis intuitiva y legible, similar a la sintaxis que utilizan los estadísticos para describir modelos. PyMC admite varios modelos estadísticos, como regresión lineal jerárquica generalizada, clasificación, series temporales, ecuaciones diferenciales ordinarias y modelos no paramétricos como procesos gaussianos. La librería incorpora muestreo basado en gradientes como lo es Hamilton Monte Carlo (HMC) acelerando los cálculos y asegurando robustez en los modelos (Abril-Pla et al. 2023).

PyMC construye un grafo computacional lo que permite tener un acceso a la estructura del modelo de forma directa, a diferencia de librerías de Stan que también es utilizado para la inferencia bayesiana pero con la diferencia que este compila el modelo directamente en C++ como una función de densidad logarítmica, proporcionando así una ejecución limitada ante la dinámica estructural del modelo por lo que en cuanto a tiempos de ejecución PyMC resulta más eficiente reduciendo así la carga computacional.

Un ejemplo básico (2.35,2.36) de cómo se define un modelo con relación funcional lineal en PyMC:

$$y_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma) \quad (2.35)$$

$$\mu_i = \alpha + \beta x_i \quad (2.36)$$

```
with pm.Model() as model:
# 1. Priors
alpha = pm.Normal('alpha', mu=0, sigma=10) # Prior para intercepto
beta = pm.Normal('beta', mu=0, sigma=10)   # Prior para pendiente
sigma = pm.HalfNormal('sigma', sigma=1)    # Prior para la std

# 2. Transformaciones
mu = alpha + beta * x                        # Recta

# 3. Likelihood y 4. Datos observados
y_obs = pm.Normal('y_obs', mu=mu, sigma=sigma, observed=y_data)
```

```
trace = pm.sample(2000, tune=1000, target_accept=0.9, return_inferencedata=True, random_seed=123)
```

Desagregando las funciones con sus parámetros el modelo del ejemplo está compuesto de la siguiente manera.

Prioris: `pm.Normal(nombre, mu, sigma)`

- **nombre:** identificador del parámetro en el modelo.
- **mu:** media de la distribución normal.
- **sigma:** desviación estándar de la distribución normal.
- **alpha:** intercepto.
- **beta:** pendiente.

Verosimilitud (Likelihood): `pm.Normal(nombre, mu, sigma, observed=y_data)`

- **nombre:** etiqueta de la variable observada.
- **mu:** media de la distribución para cada observación.
- **sigma:** desviación estándar para todas las observaciones.
- **observed:** los datos reales.

Muestreo:

`pm.sample()` es una función para realizar muestreo MCMC de la distribución posterior del modelo.

- **2000:** número de muestras que se guardarán después del calentamiento.
- **tune=1000:** número de iteraciones de calentamiento (no se guardan).
- **target_accept=0.9:** tasa de aceptación objetivo.
- **return_inferencedata=True:** permite realizar análisis posteriores con ArviZ.
- **random_seed=123:** semilla de aleatoriedad.

*Un **target_accept** más alto ($> 0,8$) es recomendado cuando los datos o el modelo pueden tener geometrías complicadas (Betancourt, 2017).*

Capítulo 3

Metodología

Un primer abordaje analítico es el análisis exploratorio de datos (AED) de la base de datos alojada en el sitio Physionet (<https://physionet.org/content/ecgrdvq/1.0.0/>), específicamente el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión. A partir de estos, se obtiene una orientación preliminar respecto a la asignación de las distribuciones *a priori* (Gelman et al. 2025). Posteriormente, se analiza la relación existente entre la duración del intervalo QT y sus covariables, ampliando así el panorama de eficacia del modelo jerárquico bayesiano de regresión.

Una vez comprendida y sintetizada la información proporcionada por el AED, se construye un modelo base con las respectivas distribuciones para los parámetros, permitiendo así predecir la duración del intervalo QT (variable dependiente o respuesta) mediante covariables electrocardiográficas y clínicas. A partir de este modelo base, se procede a incorporar progresivamente nuevas variables y evaluar su desempeño general, tal como lo recomienda McElreath (2020).

Tras identificar el modelo más robusto mediante métricas de convergencia, predicción e incertidumbre, se implementa en una aplicación Shiny que permite predecir el intervalo QT a partir del ingreso de nuevos datos. La idea es: una vez cargada la información, la app devolverá una estimación clara y realmente útil del QT, sin vueltas ni complicaciones innecesarias. La intención es que se sienta amigable para quien no pertenezca al área técnica.

El desarrollo computacional de los modelos jerárquicos bayesianos de regresión se ha realizado en el lenguaje de programación `Python`, utilizando la librería `PyMC`. En términos prácticos, esto aporta una base sólida, flexible y escalable para modelar la variabilidad entre individuos y, al mismo tiempo, capturar la estructura global de los datos. Así, se respeta lo particular de cada sujeto —porque no todos se comportan igual— sin perder

consistencia en la inferencia global.

La librería PyMC contiene el algoritmo Hamilton Monte Carlo (HMC) para estimar parámetros mediante el método numérico *Leapfrog* para resolver, las ecuaciones diferenciales. El HMC permite recorrer el espacio de parámetros de manera eficiente, evitando exploraciones lentas o poco informativas, mientras que *Leapfrog* se encarga de calcular los avances numéricos con buena estabilidad, lo que hace que el muestreo sea más confiable. Así, además de generar predicciones, el modelo mantiene una de las principales ventajas del enfoque bayesiano: representar explícitamente la incertidumbre de las estimaciones, en lugar de reducirla a un único valor puntual.

Dado que la implementación de algoritmos MCMC implica un elevado costo computacional (Salvatier et al. 2016), la ejecución se llevó a cabo en un supercomputador de alto rendimiento de 128 núcleos de CPU y 256 GB de memoria RAM. Esto permitió asegurar que no existieran limitaciones en el número de simulaciones, favoreciendo la convergencia de las cadenas y la obtención de resultados precisos y confiables (Brooks et al. 2011). De darse el caso de no disponer de un supercomputador, se tendría que reducir tanto el número de iteraciones, así como el número de cadenas, lo cual podría comprometer la convergencia del modelo, además de afectar la eficiencia de los estimadores y mantener tiempos largos de ejecución.

El uso de modelos jerárquicos bayesianos, apoyado en herramientas computacionales avanzadas, permite describir con mayor fidelidad la dinámica del intervalo QT, combinando información clínica con señales fisiológicas complejas obtenidas de los electrocardiogramas. Una fortaleza clave de este enfoque es que no se restringe a caracterizar un promedio poblacional, sino que incorpora explícitamente la heterogeneidad entre individuos y, a la vez, las variaciones dentro de un mismo paciente a lo largo del tiempo.

Bajo esta perspectiva, el modelo ofrece un marco consistente tanto para la predicción a nivel individual como para la evaluación del efecto farmacológico. En términos aplicados, permite estimar cómo podría evolucionar el QT en un paciente concreto —considerando sus particularidades— y, simultáneamente, atribuir con mayor claridad la parte de la respuesta que puede asociarse al fármaco. Como resultado, se favorecen predicciones más ajustadas y una interpretación más coherente del comportamiento del QT.

Capítulo 4

Construcción de los Modelos Bayesianos De Regresión

4.1. Análisis Univariado

4.1.1. Análisis de valores Faltantes

La ausencia de valores en un conjunto de datos es una problemática común en el análisis estadístico. Por ello, identificar porcentualmente (Tabla 4.1) estos datos faltantes permiten aplicar la estrategia adecuada para obtener los mejores resultados. Además, es importante conocer el tipo de variable con la que se está trabajando, ya que, en caso de ser necesaria una imputación, esta deberá realizarse mediante técnicas apropiadas según el tipo de dato.

Tabla 4.1. Resumen de valores faltantes por variable

Variable	Tipo	Nulos (#)	Completos (#)	Total	% Missing
dosis	float64	1056	4176	5232	20.20
asimetría onda T	float64	129	5103	5232	2.50
QT	float64	13	5219	5232	0.20
JT	float64	9	5223	5232	0.20
sexo	object	0	5232	5232	0.00
edad	int64	0	5232	5232	0.00
presión sistólica	float64	0	5232	5232	0.00
presión diastólica	float64	0	5232	5232	0.00
tratamiento	object	0	5232	5232	0.00
RR	int64	0	5232	5232	0.00

Nota. El 20,20 % de los datos faltantes en la variable dosis corresponde a los pacientes que no recibieron tratamiento por lo cual no registran una dosificación.

4.1.2. Medidas estadísticas

El análisis estadístico presentado en la Tabla 4.2 muestra que la dosis promedio administrada es de 632.64 mg, aunque con una variabilidad considerable entre observaciones. En cuanto a la asimetría de la onda T, se observa un valor medio de 0.22; sin embargo, en los casos más extremos alcanza 0.56, lo que podría ser consistente con alteraciones en la repolarización ventricular. Por su parte, los intervalos QT y JT registran medias de 399.63 ms y 220.51 ms, respectivamente, valores que en general se sitúan dentro de rangos esperados, aunque la presencia de máximos elevados sugiere que existen registros puntuales que superan los límites habituales y merecen una revisión clínica o metodológica (por ejemplo, condiciones del registro, calidad de señal o características específicas del paciente). En cuanto a la presión arterial, los promedios registrados (107.17/59.75 mmHg) se sitúan en un rango normal-bajo, sin evidencia de hipertensión predominante

Tabla 4.2. Resumen estadístico de variables numéricas

	dosis	asimetría onda T	QT	JT	edad	presión sistóli- ca	presión diastóli- ca	RR
casos	5232.00	5232.00	5232.00	5232.00	5232.00	5232.00	5232.00	5232.00
media	632.64	0.22	399.63	220.51	26.97	107.17	59.75	953.86
std	467.87	0.18	33.59	28.60	5.36	8.28	7.04	140.08
min	120.00	0.00	325.00	132.00	19.00	92.00	51.75	618.00
25 %	400.00	0.12	375.00	199.00	21.00	102.50	55.75	850.00
50 %	500.00	0.17	396.00	219.00	27.00	106.00	57.00	942.00
75 %	632.64	0.24	418.00	239.00	32.00	114.25	62.75	1058.00
max	1500.00	1.56	579.00	360.00	35.00	123.25	84.00	1528.00

4.1.3. Pruebas de Bondad de Ajuste

Identificar la forma en que se distribuye la variable dependiente es fundamental para la definición de los modelos jerárquicos bayesianos de regresión. Para ello, se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk, bajo las siguientes hipótesis:

$$H_0 : QT \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$$

$$H_1 : QT \not\sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$$

La prueba de Shapiro-Wilk arrojó un p-valor de 0.21, el cual es mayor al nivel de significancia de 0.05. Por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula, concluyéndose que la variable duración del intervalo QT podría considerarse normalmente distribuida.

4.2. Análisis Multivariado

La Tabla 4.3 muestra las medidas estadísticas de la media y la desviación estándar según el tratamiento recibido. La Dofetilida y la Quinidina presentan valores promedio más altos del intervalo QT, lo que indica una evidente prolongación de dicho intervalo. La Ranolazina y el Verapamilo, en cambio, muestran efectos intermedios. La Tabla 4.4 indica que la Dofetilida y la Quinidina tienen valores promedio elevados en ambos sexos,

con una ligera ventaja en los hombres. En cambio, la Ranolazina y el Verapamil presentan mínimas diferencias entre ambos sexos. En general, se observa una tendencia a valores más elevados del intervalo QT en los hombres.

Tabla 4.3. Estadísticas descriptivas del intervalo QT por tratamiento

Tratamiento	media	std	casos
Dofetilida	421.78	38.79	1056
Placebo	382.37	22.89	1056
Quinidina	421.46	33.24	1008
Ranolazina	389.31	20.63	1056
Verapamilo	384.24	22.32	1056

Tabla 4.4. Promedio del intervalo QT por tratamiento y sexo

Tratamiento	Mujer (F)	Hombre (M)
Dofetilida	417.1	426.5
Placebo	379.4	385.3
Quinidina	418.9	424.0
Ranolazina	390.0	388.6
Verapamilo	380.5	387.9

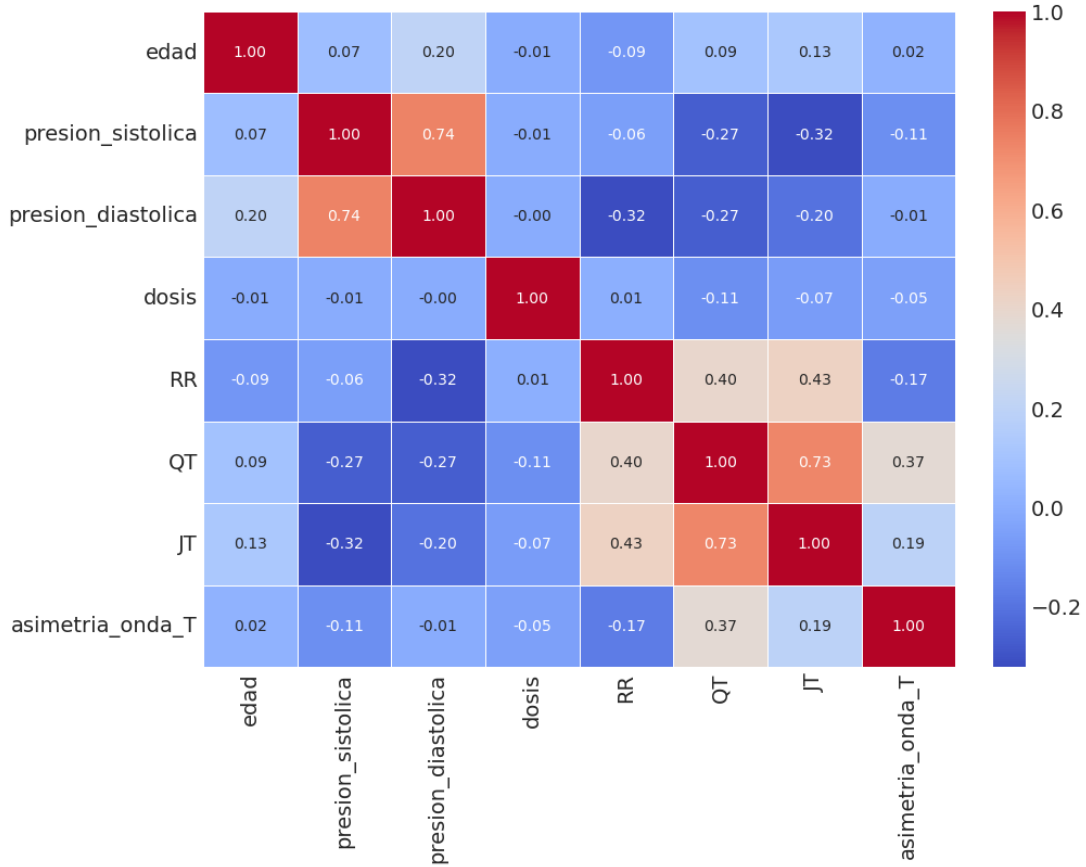
4.2.1. Correlación De Pearson

El mapa de correlaciones (Figura 4.3) muestra las relaciones lineales entre las variables. Se identifica una correlación positiva marcada entre los intervalos QT y JT; esto implica que, en general, incrementos en QT suelen acompañarse de incrementos en JT, y reducciones en uno tienden a reflejarse en el otro. En términos prácticos, ambos intervalos muestran un comportamiento altamente sincronizado, lo que sugiere que comparten una estructura temporal o fisiológica común en la señal.

De manera análoga, se aprecia una asociación positiva elevada entre las variables de presión, lo que indica que tienden a variar en el mismo sentido. Cuando una presión aumenta, la otra suele aumentar, y cuando una desciende, la otra también tiende a disminuir. En conjunto, este patrón sugiere que no se trata de variables independientes, sino de medidas que capturan fenómenos relacionados y cuyo movimiento conjunto se expresa en la consistencia observada en los datos.

Finalmente, tanto el intervalo QT como el JT muestran una correlación negativa respecto a la presión sistólica. En términos prácticos, cuando la presión sistólica es más alta, suele verse una reducción en la duración de estos intervalos. Es un patrón interesante y consistente: mayor presión sistólica, intervalos algo más cortos.

Figura 4.1. *Mapa de correlaciones.*



4.3. Propuesta de Modelos

4.3.1. Determinación de la distribución priori

A partir de la información obtenida por el análisis univariado, el análisis multivariado y de la literatura médica, se especifica una distribución a priori para el parámetro de desviación estándar del error como $\sigma \sim HalfNormal(10)$, esta elección evita valores extremos así como dispersión, ya que el intervalo QT varía entre 350 ms y 500 ms con un rango aproximado de 150 ms. Una distribución HalfNormal asegura que $\sigma > 0$. En cuanto a las priors jerárquica de los tratamientos, $\mu_\beta \sim Normal(0, 10)$ no asume un efecto positivo

ni negativo por lo que se tiene gran flexibilidad, σ_β se encarga de las posibles diferencias entre tratamientos por ejemplo de 10 a 15 ms. Para los efectos fijos θ_j el aumento en cada unidad de medida produce cambios en el intervalo QT de ± 2 ms es decir 2σ , esto permite que el modelo efectos eficientemente, por ejemplo, un año más de edad cambia el intervalo QT entre -2 y +2 ms.

4.3.2. Modelo Base

Sea Y_i la variable dependiente; es decir, $Y_i = QT_i$, donde QT_i es el intervalo QT para cada observación $i = \{1, 2, \dots, N\}$, además definimos (4.1).

$$Y_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma) \quad (4.1)$$

Con

$$\mu_i = \beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \sum_{j=1}^p \theta_j X_{ij} \quad (4.2)$$

Donde $g[i]$ es el índice del tratamiento para el individuo i , $s[i]$ es el índice del sexo para el individuo i , X_{ij} son las covariables continuas y p es el número total de covariables continuas.

Se define las prioris jerárquicas para los efectos aleatorios del tratamiento como:

$$\beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} \sim \mathcal{N}(\mu_\beta, \sigma_\beta), \quad k = 1, 2, \dots, K \quad (4.3)$$

Donde K es el número de tratamientos y $\mu_\beta \sim \mathcal{N}(0, 10)$, $\sigma_\beta \sim \text{HalfNormal}(5)$ son los hiperparámetros. Mientras que al sexo como:

$$\gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} \sim \mathcal{N}(\mu_\gamma, \sigma_\gamma), \quad l = 1, 2, \dots, L \quad (4.4)$$

Donde L es el número de categorías de la variable sexo y $\mu_\gamma \sim \mathcal{N}(0, 10)$, $\sigma_\gamma \sim \text{HalfNormal}(5)$ son los hiperparámetros.

Ahora definiéremos las prioris jerárquicas para los efectos fijos de las covariables. Para cada covariable continua $j \in 1, 2, \dots, p$ se tiene $\theta_j \sim \mathcal{N}(0, 1)$, en particular para este modelo que lo llamaremos modelo base con covariables: edad, intervalo RR, presión sistólica.

Es decir, podemos escribir de manera general como:

$$QT_i \sim \mathcal{N} \left(\beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \sum_{j=1}^p \theta_j X_{ij}, \sigma \right), \quad \sigma \sim \text{HalfNormal}(10) \quad (4.5)$$

Entonces el *modelo base* (4.6) con el que se trabajara de aquí en adelante esta formulado como:

$$\begin{aligned}
Y_i &\sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma) \\
\mu_i &= \beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \theta_{\text{edad}} \cdot \text{edad}_i + \theta_{\text{RR}} \cdot \text{RR}_i + \theta_{\text{presión_sistólica}} \cdot \text{presión_sistólica}_i \\
\beta_k^{\text{tratamiento}} &\sim \mathcal{N}(\mu_\beta, \sigma_\beta), \quad \mu_\beta \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\beta \sim \text{HalfNormal}(5) \\
\gamma_l^{\text{sexo}} &\sim \mathcal{N}(\mu_\gamma, \sigma_\gamma), \quad \mu_\gamma \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\gamma \sim \text{HalfNormal}(5) \\
\theta_j &\sim \mathcal{N}(0, 1), \quad \forall j \in \{\text{edad}, \text{RR}, \text{presión sistólica}\} \\
\sigma &\sim \text{HalfNormal}(10)
\end{aligned} \tag{4.6}$$

4.3.3. Modelo base + asimetría de onda T

$$Y_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma)$$

$$\mu_i = \beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \theta_{\text{edad}} \cdot \text{edad}_i + \theta_{\text{RR}} \cdot \text{RR}_i$$

$$+ \theta_{\text{presión_sistólica}} \cdot \text{presión_sistólica}_i + \theta_{\text{asimetría_onda_T}} \cdot \text{asimetría_onda_T}_i$$

$$\beta_k^{\text{tratamiento}} \sim \mathcal{N}(\mu_\beta, \sigma_\beta), \quad \mu_\beta \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\beta \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\gamma_l^{\text{sexo}} \sim \mathcal{N}(\mu_\gamma, \sigma_\gamma), \quad \mu_\gamma \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\gamma \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\theta_j \sim \mathcal{N}(0, 1), \quad \forall j \in \{\text{edad, RR, presión sistólica, asimetría onda T}\}$$

$$\sigma \sim \text{HalfNormal}(10)$$

(4.7)

4.3.4. Modelo base + asimetría de onda T + JT

$$Y_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma)$$

$$\mu_i = \beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \theta_{\text{edad}} \cdot \text{edad}_i + \theta_{\text{RR}} \cdot \text{RR}_i$$

$$+ \theta_{\text{presión_sistólica}} \cdot \text{presión_sistólica}_i + \theta_{\text{asimetría_onda_T}} \cdot \text{asimetría_onda_T}_i + \theta_{\text{JT}} \cdot \text{JT}_i$$

$$\beta_k^{\text{tratamiento}} \sim \mathcal{N}(\mu_\beta, \sigma_\beta), \quad \mu_\beta \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\beta \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\gamma_l^{\text{sexo}} \sim \mathcal{N}(\mu_\gamma, \sigma_\gamma), \quad \mu_\gamma \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\gamma \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\theta_j \sim \mathcal{N}(0, 1), \quad \forall j \in \{\text{edad, RR, presión sistólica, asimetría onda T, JT}\}$$

$$\sigma \sim \text{HalfNormal}(10)$$

(4.8)

4.3.5. Modelo base + asimetría de onda T + JT+ dosis

$$Y_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma)$$

$$\mu_i = \beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \theta_{\text{edad}} \cdot \text{edad}_i + \theta_{\text{RR}} \cdot \text{RR}_i + \theta_{\text{presión_sistólica}} \cdot \text{presión_sistólica}_i$$

$$+ \theta_{\text{asimetría_onda_T}} \cdot \text{asimetría_onda_T}_i + \theta_{\text{JT}} \cdot \text{JT}_i + \theta_{\text{dosis}} \cdot \text{dosis}_i$$

$$\beta_k^{\text{tratamiento}} \sim \mathcal{N}(\mu_\beta, \sigma_\beta), \quad \mu_\beta \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\beta \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\gamma_l^{\text{sexo}} \sim \mathcal{N}(\mu_\gamma, \sigma_\gamma), \quad \mu_\gamma \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\gamma \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\theta_j \sim \mathcal{N}(0, 1), \quad \forall j \in \{\text{edad, RR, presión sistólica, asimetría onda T, JT, dosis}\}$$

$$\sigma \sim \text{HalfNormal}(10)$$

(4.9)

4.3.6. Modelo base + asimetría de onda T + JT+ dosis+ presión diastólica

$$Y_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma)$$

$$\begin{aligned} \mu_i = & \beta_{g[i]}^{\text{tratamiento}} + \gamma_{s[i]}^{\text{sexo}} + \theta_{\text{edad}} \cdot \text{edad}_i + \theta_{\text{RR}} \cdot \text{RR}_i + \theta_{\text{presión_sistólica}} \cdot \text{presión_sistólica}_i \\ & + \theta_{\text{presión_diastólica}} \cdot \text{presión_diastólica}_i + \theta_{\text{asimetría_onda_T}} \cdot \text{asimetría_onda_T}_i + \theta_{\text{JT}} \cdot \text{JT}_i + \theta_{\text{dosis}} \cdot \text{dosis}_i \end{aligned}$$

$$\beta_k^{\text{tratamiento}} \sim \mathcal{N}(\mu_\beta, \sigma_\beta), \quad \mu_\beta \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\beta \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\gamma_l^{\text{sexo}} \sim \mathcal{N}(\mu_\gamma, \sigma_\gamma), \quad \mu_\gamma \sim \mathcal{N}(0, 10), \quad \sigma_\gamma \sim \text{HalfNormal}(5)$$

$$\theta_j \sim \mathcal{N}(0, 1), \quad \forall j \in \{\text{edad, RR, presión sistólica, presión diastólica, asimetría onda T, JT, dosis}\}$$

$$\sigma \sim \text{HalfNormal}(10) \tag{4.10}$$

El conjunto de entrenamiento corresponde al 80 % del total de los datos, mientras que el conjunto de prueba el 20 % restante. En cuanto al número de muestras de la distribución posterior se ha asignado 1000 muestras, mientras que el número de muestras de ajuste igualmente es de 1000, para las cadenas, convencionalmente se recomienda el uso de 4 cadenas.

Capítulo 5

Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de los modelos mencionados anteriormente. Cabe tomar en cuenta la siguiente codificación para la interpretación: 0-Dofetilida, 1-Placebo, 2-Quinidina, 3-Ranolazina y 4-Verapamilo. Además, 0-Femenino y 1-Maculino. Finalmente, en los parámetros asociados a variables categóricas, el gráfico de traza se muestra en un solo panel que superpone las trayectorias de todas las categorías y de todas las cadenas.

5.1. Estimación de Parámetro

5.1.1. Modelo 1 (4.6)

De la tabla 5.1 podemos concluir gracias al r_{hat} que todas las cadenas están mezcladas; es decir existe convergencia. La figura 5.1 muestra el intervalo de credibilidad al 94 %, si el cero no está incluido, es significativo el efecto (parámetro), entonces se puede concluir que el intervalo RR no tiene un efecto relevante al igual que la presión sistólica. La figura 5.11 indica el ROPE, el cual es un intervalo alrededor del cero el cual permite complementar la idea de efectos significantes, si menos del 5 % de la distribución está dentro de $[-1, 1]$, el efecto es diferente de 0, entonces confirmamos que el intervalo RR y la presión sistólica no son significativos. Respecto a los tratamientos, Dofetilida, Quinidina (tratamiento más potente), Ranolazina y Verapamilo presentan efectos significativamente positivos, en contraste con el placebo, cuyo efecto es nulo. Puesto que el tratamiento con Quinidina es el que tiene mayor impacto, entonces en promedio, recibir este tratamiento aumenta en 68.8 ms el intervalo QT (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Resumen: Estimación de parámetros - Modelo 1

Parámetro	media	sd	hdi 3 %	hdi 97 %	mcse mean	mcse sd	ess bulk	ess tail	r_hat
mu_beta	28.45	10.26	8.73	46.77	0.31	0.15	1094.12	2042.54	1.0
beta_treat[0]	59.84	13.79	33.75	85.44	0.50	0.32	750.62	1159.59	1.0
beta_treat[1]	23.28	13.75	-1.45	49.88	0.50	0.32	745.29	1155.81	1.0
beta_treat[2]	68.80	13.79	43.06	94.49	0.51	0.32	745.90	1149.70	1.0
beta_treat[3]	31.47	13.77	5.78	57.60	0.51	0.32	743.86	1135.36	1.0
beta_treat[4]	26.07	13.76	0.53	52.15	0.50	0.32	746.04	1146.00	1.0
mu_gamma	28.60	9.88	10.77	47.56	0.15	0.15	4141.89	2927.73	1.0
gamma_sex[0]	327.73	14.95	300.63	356.78	0.53	0.35	794.06	1118.70	1.0
gamma_sex[1]	317.34	15.05	290.53	347.38	0.53	0.35	800.46	1139.30	1.0
theta_age	0.97	0.07	0.85	1.09	0.00	0.00	3664.71	2802.99	1.0
theta_RR	0.12	0.00	0.12	0.13	0.00	0.00	3508.01	2857.64	1.0
theta_sysbp	-0.99	0.04	-1.07	-0.91	0.00	0.00	2990.64	2638.33	1.0
sigma	22.53	0.24	22.09	22.98	0.00	0.00	3926.53	3159.65	1.0
sigma_beta	15.07	2.97	10.15	20.87	0.06	0.05	2302.25	2420.93	1.0
sigma_gamma	45.48	2.87	39.93	50.64	0.06	0.04	2452.96	3014.48	1.0

Figura 5.1. *Intervalos de Credibilidad-Modelo 1*

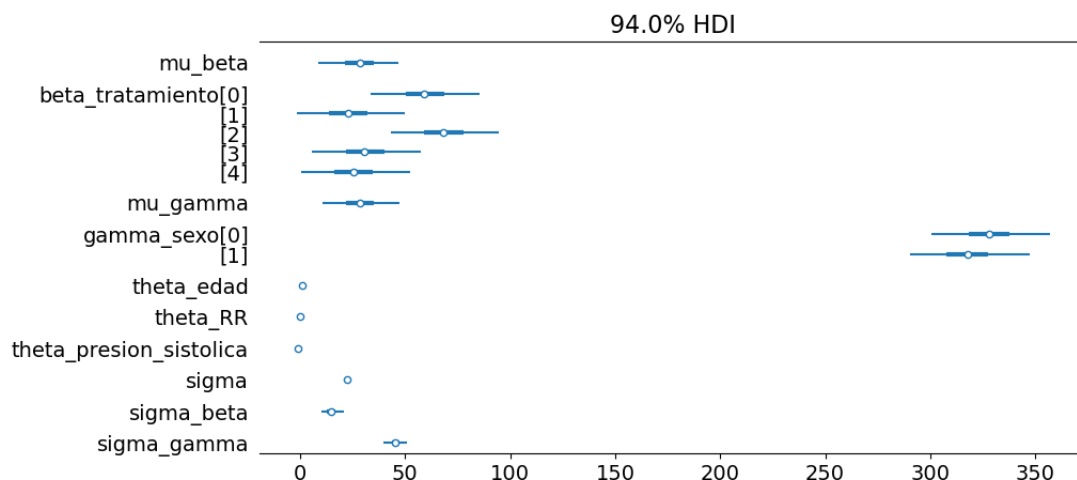
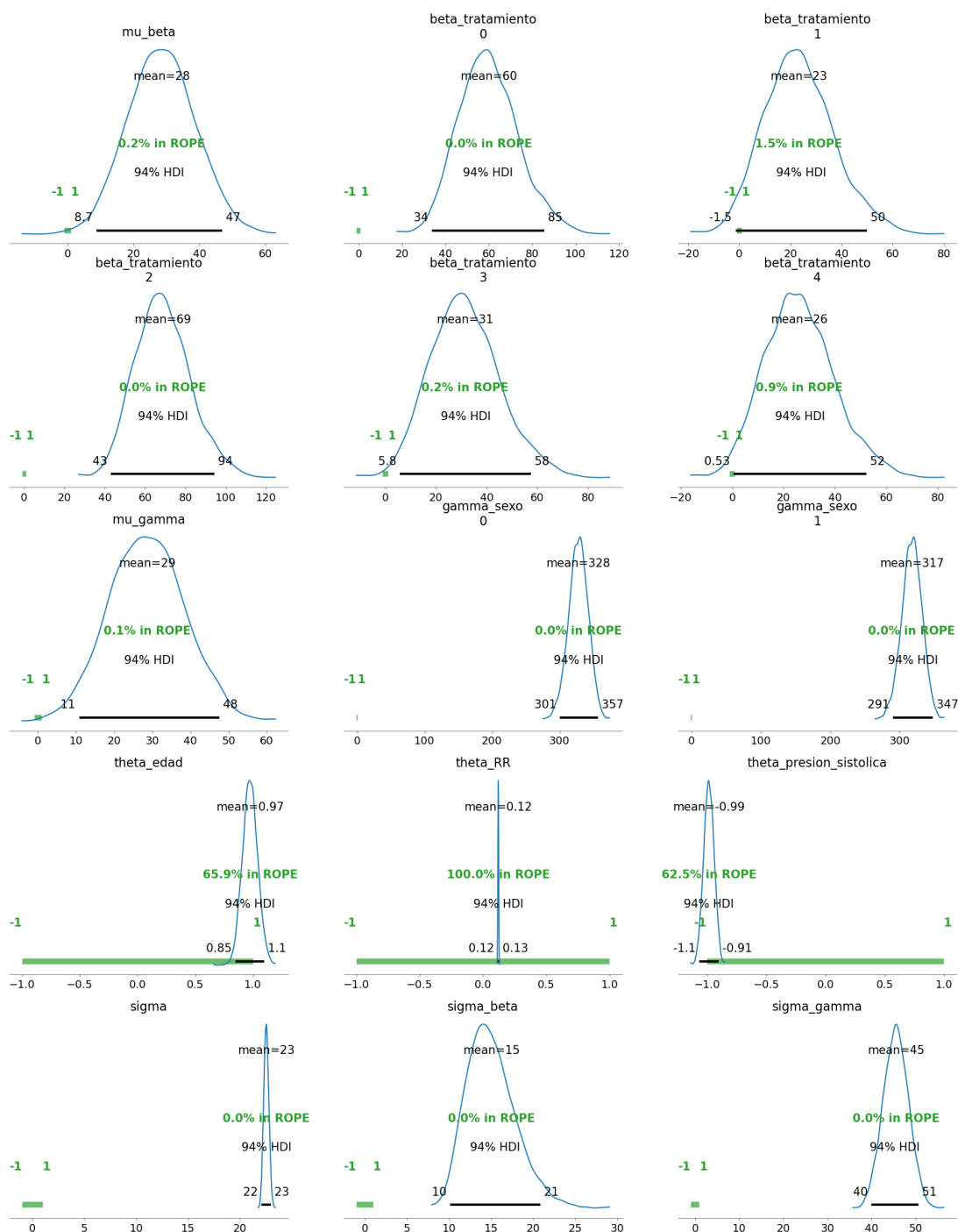


Figura 5.2. *Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 1*



5.1.2. Modelo 2 (4.7)

De la tabla 5.2 podemos concluir que existe convergencia. La figura 5.15 se puede concluir que se mantiene la no relevancia de el intervalo RR y de la presión sistólica. La

figura 5.15 el intervalo RR, 100 % está dentro del ROPE, mientras que pese a que el HDI de la presión sistólica es diferente de cero, el 81,7 % de la distribución esta dentro del ROPE indicando claramente una irrelevancia clínica. Respecto a los tratamientos, Dofetilida, Quinidina, Ranolazina y Verapamilo presentan efectos significativamente positivos, en contraste con el placebo, cuyo efecto es nulo. Dado que el tratamiento con Quinidina es el que tiene mayor impacto, entonces en promedio, recibir este tratamiento aumenta en 67.11 ms el intervalo QT (Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 2

Parámetro	media	sd	hdi 3 %	hdi 97 %	mcse mean	mcse sd	ess bulk	ess tail	r_hat
mu.beta	28.29	9.75	9.39	45.72	0.28	0.15	1243.55	2079.43	1.00
beta_tratamiento[0]	58.53	12.96	34.05	81.83	0.47	0.36	779.31	1016.25	1.01
beta_tratamiento[1]	23.67	12.94	-0.64	47.31	0.47	0.36	779.35	1038.38	1.01
beta_tratamiento[2]	67.11	12.96	42.16	90.09	0.47	0.36	779.60	1041.36	1.01
beta_tratamiento[3]	31.19	12.95	7.70	54.85	0.47	0.36	781.70	1090.55	1.01
beta_tratamiento[4]	25.92	12.97	1.47	48.96	0.47	0.36	782.99	1026.52	1.01
mu.gamma	28.78	10.11	8.84	46.18	0.15	0.16	4358.82	2984.81	1.00
gamma_sexo[0]	322.04	14.11	295.90	347.71	0.50	0.35	820.37	1101.65	1.01
gamma_sexo[1]	311.82	14.22	285.99	338.10	0.50	0.35	825.43	1164.78	1.01
theta_edad	0.99	0.06	0.86	1.10	0.00	0.00	4063.19	2737.61	1.00
theta_RR	0.12	0.00	0.12	0.13	0.00	0.00	4430.36	2969.45	1.00
theta_presion_sistolica	-0.96	0.04	-1.04	-0.88	0.00	0.00	4213.14	3170.52	1.00
theta_asimetria_onda_T	8.05	0.90	6.33	9.65	0.01	0.01	3955.62	2868.32	1.00
sigma	22.21	0.24	21.76	22.67	0.00	0.00	4259.33	3027.38	1.00
sigma_beta	14.78	2.91	9.73	20.12	0.06	0.05	2327.04	2059.04	1.00
sigma_gamma	45.04	2.88	39.77	50.70	0.06	0.05	2212.26	2445.68	1.00

Figura 5.3. *Intervalos de Credibilidad-Modelo 2*

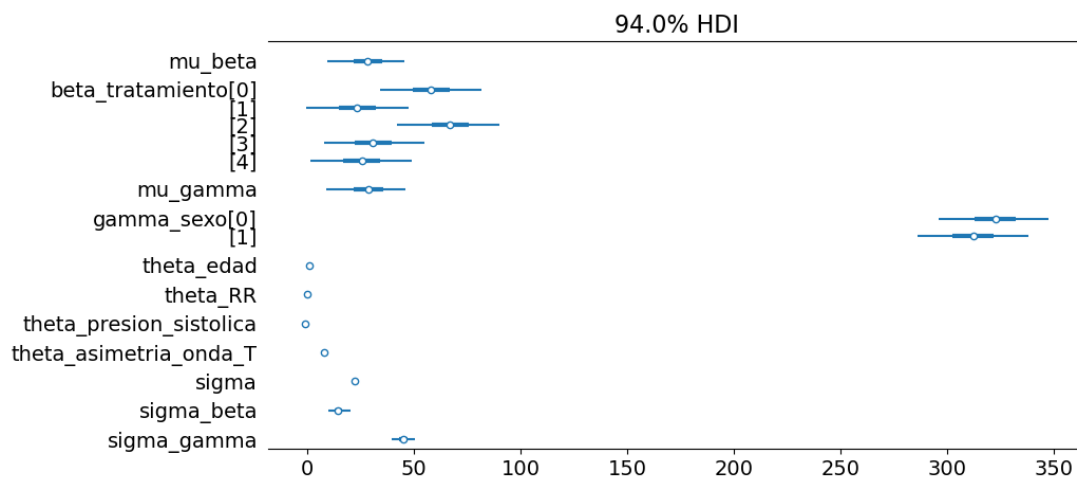
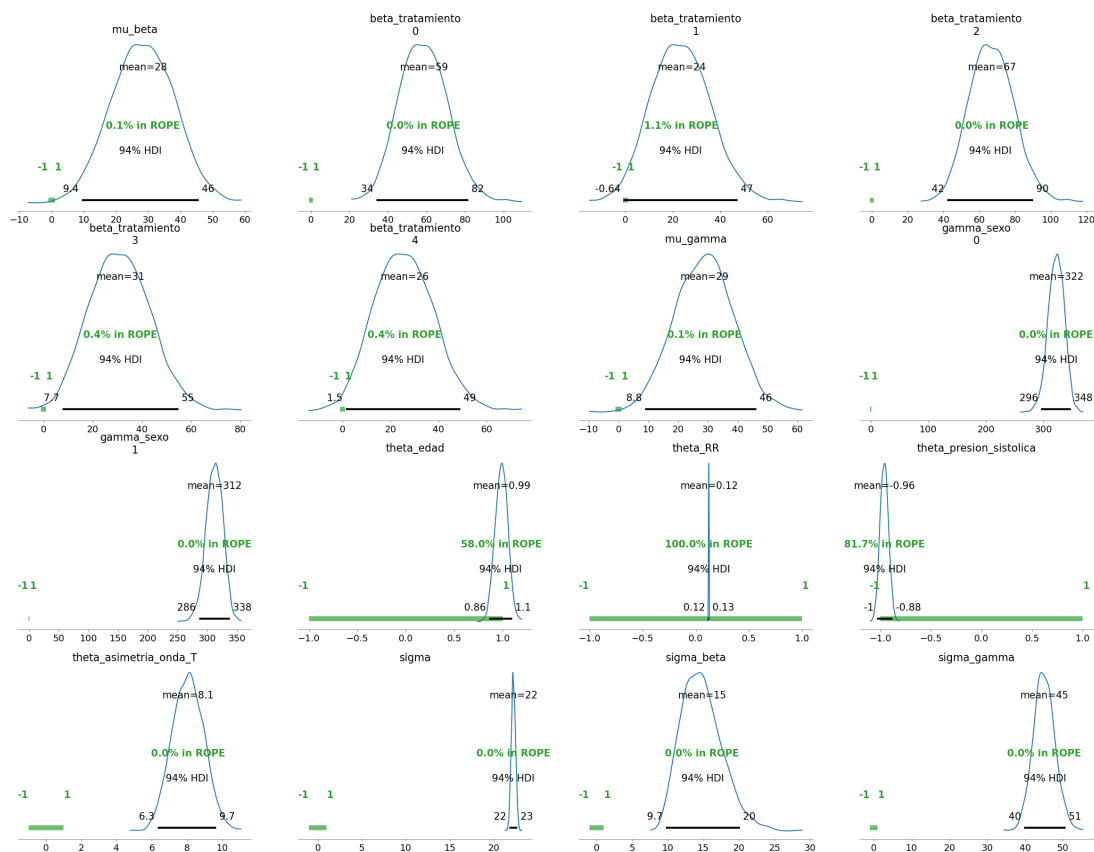


Figura 5.4. *Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 2*



5.1.3. Modelo 3 (4.8)

De la tabla 5.3 podemos concluir que existe convergencia. La figura 5.19 se puede concluir la no relevancia de el intervalo RR, la presión sistólica y el intervalo JT . La figura 5.19 el intervalo JT tiene una media positiva pero completamente dentro del ROPE. Para este modelo todos los tratamientos son significativos, pero el tratamiento con Quinidina es el que tiene mayor impacto, entonces en promedio, recibir este tratamiento aumenta en 55.41 ms el intervalo QT (Tabla 5.3).

Tabla 5.3. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 3

Parámetro	media	sd	hdi 3 %	hdi 97 %	mcse mean	mcse sd	ess bulk	ess tail	r_hat
mu.beta	28.72	10.16	9.70	48.01	0.32	0.21	989.85	1374.21	1.00
beta_tratamiento[0]	45.83	12.02	23.99	69.56	0.43	0.28	765.76	1140.96	1.00
beta_tratamiento[1]	25.19	12.04	0.98	46.71	0.44	0.28	765.05	1139.36	1.00
beta_tratamiento[2]	55.41	12.05	32.47	77.98	0.44	0.28	763.09	1105.89	1.00
beta_tratamiento[3]	30.47	12.03	7.05	52.77	0.44	0.28	766.14	1144.46	1.00
beta_tratamiento[4]	26.43	12.01	4.20	49.70	0.44	0.28	762.09	1204.74	1.00
mu.gamma	28.98	10.02	9.27	47.19	0.17	0.14	3649.86	2570.08	1.00
gamma_sexo[0]	206.87	13.10	183.26	232.40	0.46	0.29	824.03	1296.43	1.00
gamma_sexo[1]	217.13	13.09	192.36	241.62	0.46	0.29	822.19	1231.96	1.00
theta_edad	0.12	0.06	0.03	0.24	0.00	0.00	3256.52	2895.06	1.00
theta_RR	0.02	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	2351.65	2467.13	1.00
theta_presion_sistolica	-0.29	0.04	-0.36	-0.22	0.00	0.00	2740.40	2683.11	1.00
theta_asimetria_onda_T	7.35	0.88	5.75	8.99	0.01	0.01	4453.94	2725.00	1.00
theta_JT	0.71	0.02	0.68	0.74	0.00	0.00	2085.08	2423.48	1.00
sigma	18.26	0.20	17.89	18.66	0.00	0.00	4112.91	3033.18	1.00
sigma_beta	11.44	2.70	7.10	16.61	0.05	0.05	3103.33	2574.79	1.00
sigma_gamma	35.84	2.94	30.13	41.30	0.06	0.04	2034.38	2329.18	1.00

Figura 5.5. *Intervalos de Credibilidad-Modelo 3*

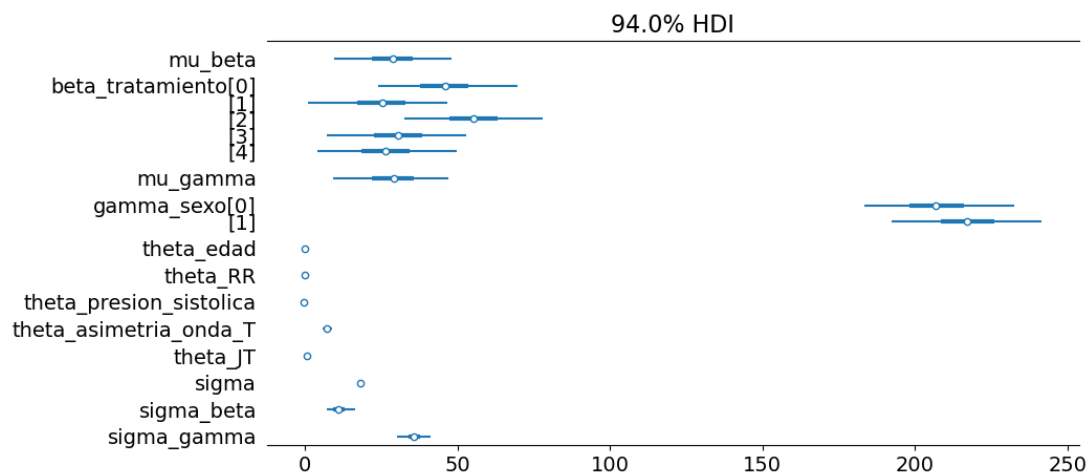
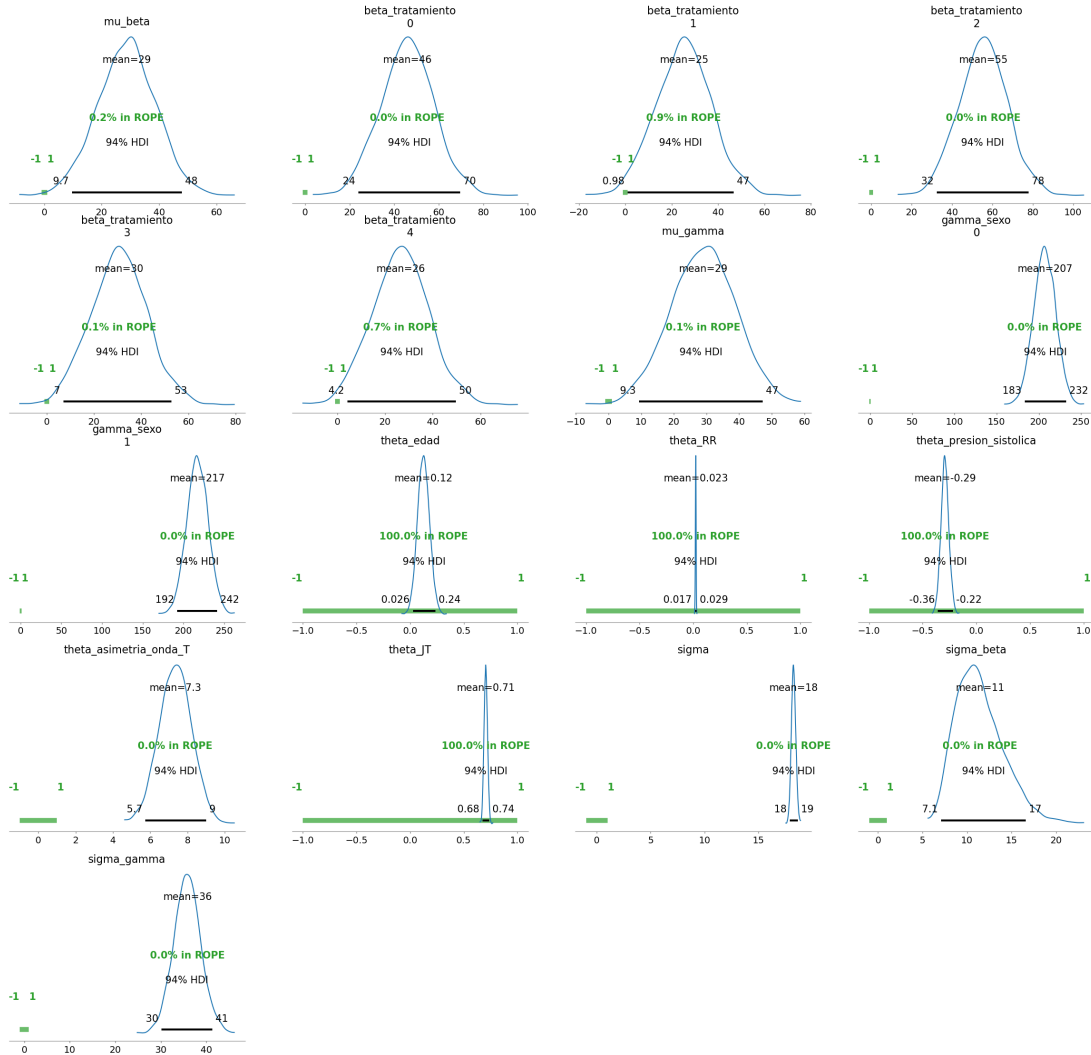


Figura 5.6. *Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 3*



5.1.4. Modelo 4 (4.9)

De la tabla 5.4 podemos concluir que existe convergencia. La figura 5.23 y la figura 5.23 nos ayudan a concluir que el tratamiento con Ranolazina incluye el cero en intervalo y que la edad, el intervalo RR, la presión sistólica, el intervalo JT y la dosis tiene el 100 % en ROPE, por lo que se puede concluir que son clínicamente irrelevantes.

Tabla 5.4. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 4

Parámetro	media	sd	hdi 3 %	hdi 97 %	mcse mean	mcse sd	ess bulk	ess tail	r_hat
mu_beta	27.53	10.14	8.77	46.38	0.19	0.16	2719.76	2743.05	1.00
beta_tratamiento[0]	112.87	24.47	58.78	151.04	1.18	0.83	534.55	596.57	1.00
beta_tratamiento[1]	71.50	20.67	30.53	108.09	0.86	0.51	651.24	738.66	1.00
beta_tratamiento[2]	138.12	28.05	75.62	178.72	1.43	1.07	495.24	592.19	1.00
beta_tratamiento[3]	-58.70	39.37	-128.36	18.01	1.49	0.75	702.63	1141.63	1.01
beta_tratamiento[4]	152.75	39.75	65.70	205.52	2.12	1.66	457.55	664.79	1.01
mu_gamma	27.56	10.20	9.42	48.17	0.17	0.16	3509.65	2520.21	1.00
gamma_sexo[0]	62.08	44.99	2.82	159.81	2.40	1.92	458.93	647.47	1.01
gamma_sexo[1]	72.28	45.03	13.56	170.43	2.41	1.92	456.96	648.92	1.01
theta_edad	0.12	0.06	0.01	0.23	0.00	0.00	3442.01	2597.60	1.00
theta_RR	0.02	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	2629.17	2696.01	1.00
theta_presion_sistolica	-0.30	0.04	-0.37	-0.23	0.00	0.00	3193.26	2774.20	1.00
theta_asimetria_onda_T	7.32	0.87	5.63	8.89	0.01	0.01	3380.49	2600.78	1.00
theta_JT	0.70	0.02	0.68	0.73	0.00	0.00	2321.04	2815.56	1.00
theta_dosis	0.16	0.05	0.05	0.24	0.00	0.00	470.19	623.44	1.01
sigma	18.26	0.20	17.85	18.61	0.00	0.00	3984.36	2858.83	1.00
sigma_beta	31.52	5.99	19.05	41.11	0.30	0.25	506.02	618.40	1.01
sigma_gamma	14.78	8.50	3.33	31.52	0.43	0.25	479.23	751.48	1.01

Figura 5.7. Intervalos de Credibilidad-Modelo 4

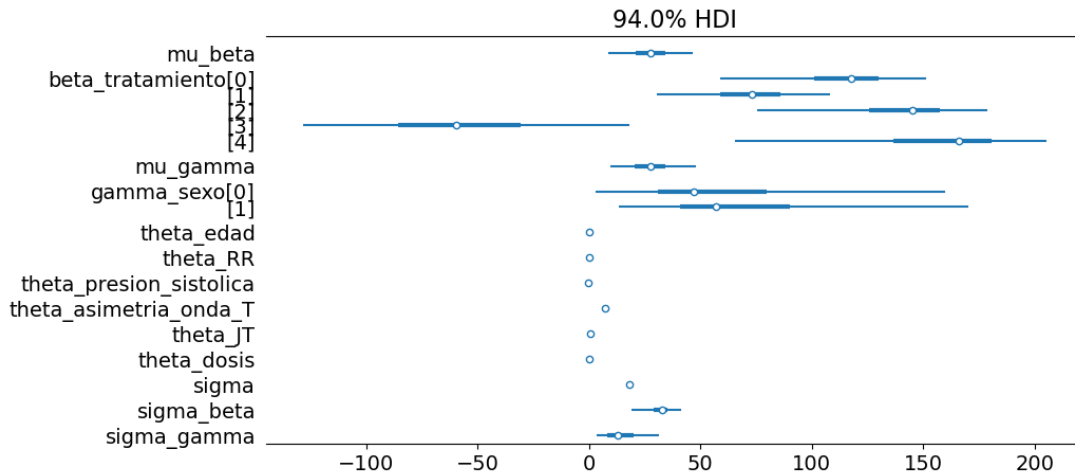
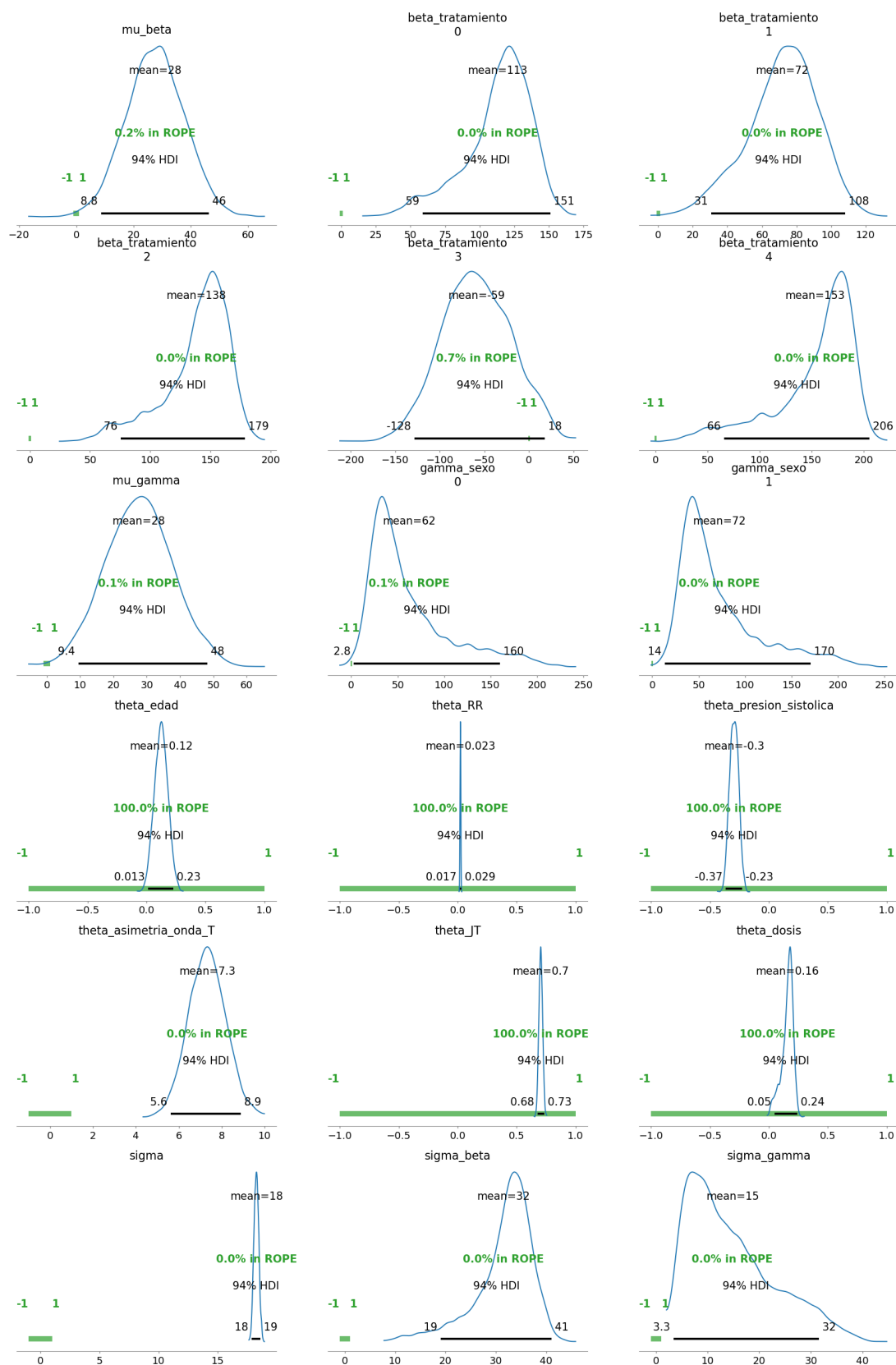


Figura 5.8. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 4



5.1.5. Modelo 5 (4.10)

De la tabla 5.5 podemos concluir que existe convergencia. De la figura 5.27 y la figura 5.27 se concluye que el tratamiento con Ranolazina incluye el cero en intervalo y que la edad, el intervalo RR, la presión sistólica, el intervalo JT, la dosis y la presión diastolica tiene el 100 % en ROPE, por lo que se puede concluir que son clínicamente irrelevante.

Tabla 5.5. Resumen: Estimación de parámetros-Modelo 5

Parámetro	media	sd	hdi 3 %	hdi 97 %	mcse mean	mcse sd	ess bulk	ess tail	r_hat
mu.beta	27.42	10.01	7.45	44.90	0.18	0.14	3211.90	3035.55	1.00
beta.tratamiento[0]	115.02	23.49	64.40	154.13	0.99	0.92	760.81	623.32	1.01
beta.tratamiento[1]	72.86	20.37	31.98	109.62	0.73	0.55	880.57	751.16	1.01
beta.tratamiento[2]	140.73	26.63	80.25	180.53	1.22	1.17	721.90	586.68	1.01
beta.tratamiento[3]	-61.98	38.99	-132.66	12.75	1.31	0.69	886.25	1300.45	1.01
beta.tratamiento[4]	156.90	37.28	72.72	206.39	1.85	1.80	671.75	580.17	1.01
mu.gamma	27.38	9.91	9.09	45.75	0.16	0.16	3722.98	2626.73	1.00
gamma.sexo[0]	56.81	42.07	2.03	152.71	2.12	2.07	604.93	589.08	1.01
gamma.sexo[1]	66.45	42.09	13.00	163.50	2.13	2.06	612.23	589.08	1.01
theta.edad	0.15	0.06	0.04	0.26	0.00	0.00	3231.63	2986.82	1.00
theta.RR	0.02	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	3010.74	2876.03	1.00
theta.presion.sistolica	-0.23	0.06	-0.35	-0.11	0.00	0.00	2523.71	2714.70	1.00
theta.presion.diastolica	-0.10	0.08	-0.26	0.04	0.00	0.00	2381.82	2878.44	1.00
theta.asimetria.onda.T	7.37	0.88	5.70	9.01	0.01	0.01	3948.55	2886.09	1.00
theta.JT	0.70	0.02	0.67	0.73	0.00	0.00	2860.56	3051.80	1.00
theta.dosis	0.16	0.05	0.06	0.25	0.00	0.00	622.18	558.49	1.01
sigma	18.26	0.21	17.87	18.65	0.00	0.00	3981.59	2826.07	1.00
sigma.beta	32.14	5.68	19.99	41.02	0.26	0.25	654.62	610.83	1.01
sigma.gamma	13.64	8.09	2.64	29.97	0.37	0.27	667.41	704.58	1.01

Figura 5.9. *Intervalos de Credibilidad-Modelo 5*

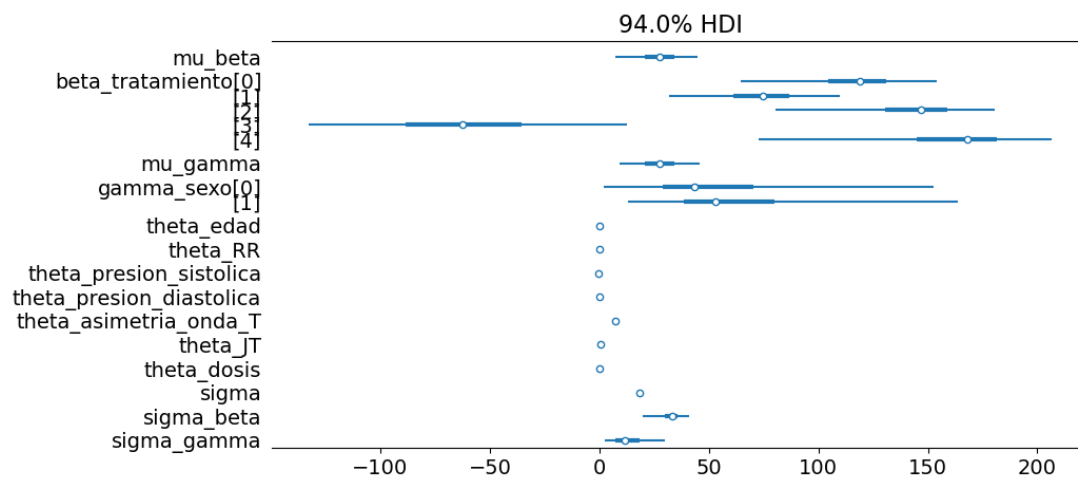
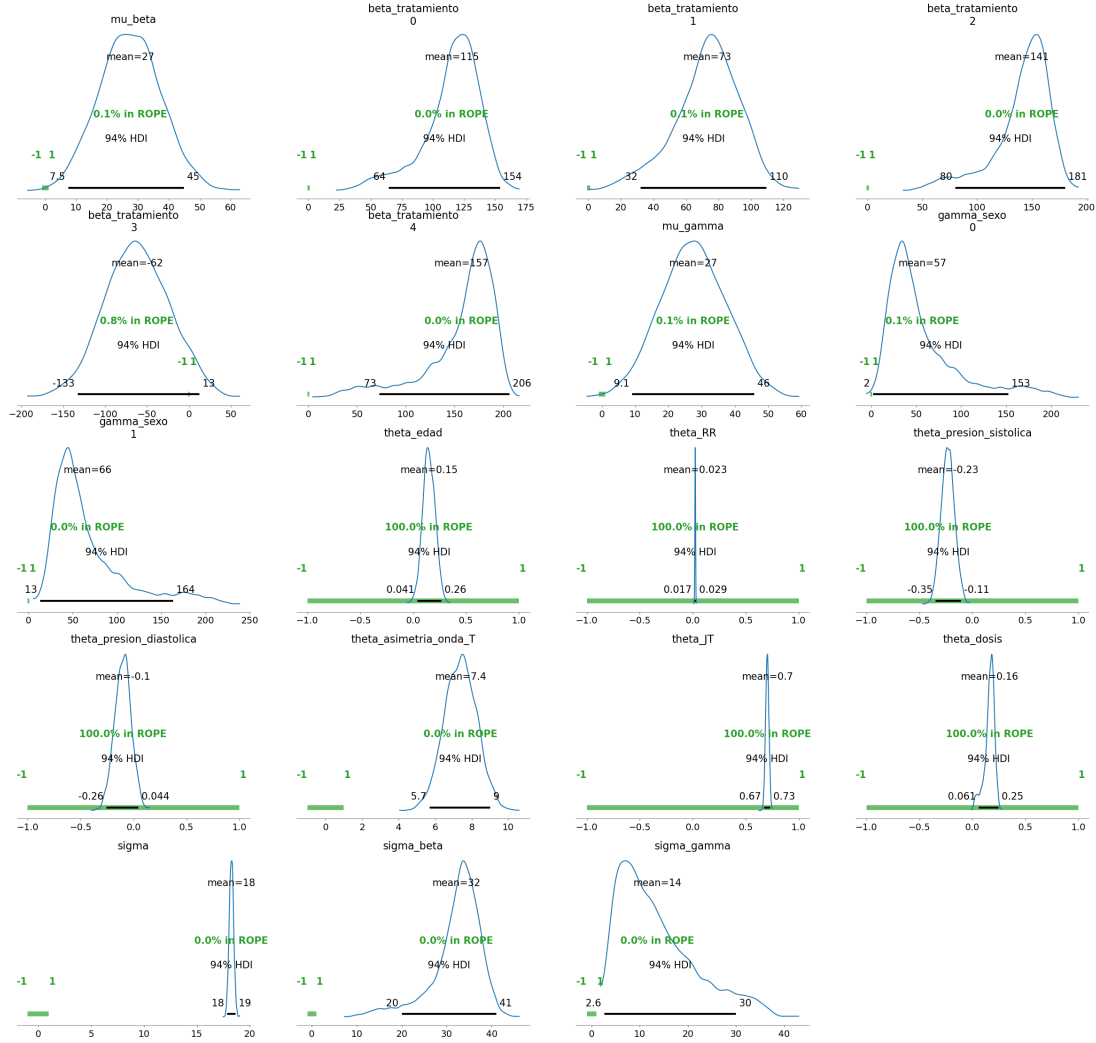


Figura 5.10. Intervalos de Credibilidad-ROPE-Modelo 5



5.2. Evaluación de los modelos

5.2.1. Modelo 1 (4.6)

La figura 5.11 y la figura 5.12 muestra una convergencia adecuada de las cadenas, complementando lo afirmado en la sección anterior con la métrica r_{hat} de que existe una estabilidad en los estimadores. En cuanto al diagnóstico de la energía, la figura 5.13 presenta valores superiores a 0.3 de BFMI, lo que asegura que el muestreo explore eficientemente el espacio de parámetros. Para el desempeño predictivo (Tabla 5.6), se tiene un RMSE y un MAE en el entrenamiento y prueba que muestran generalización y estabilidad del modelo. El coeficiente de determinación bayesiana indica un 63 % de variabilidad en entrenamiento

y prueba lo cual resulta aceptable dada las características fluctuantes que contempla el modelo.

Figura 5.11. *Convergencia-Modelo 1*

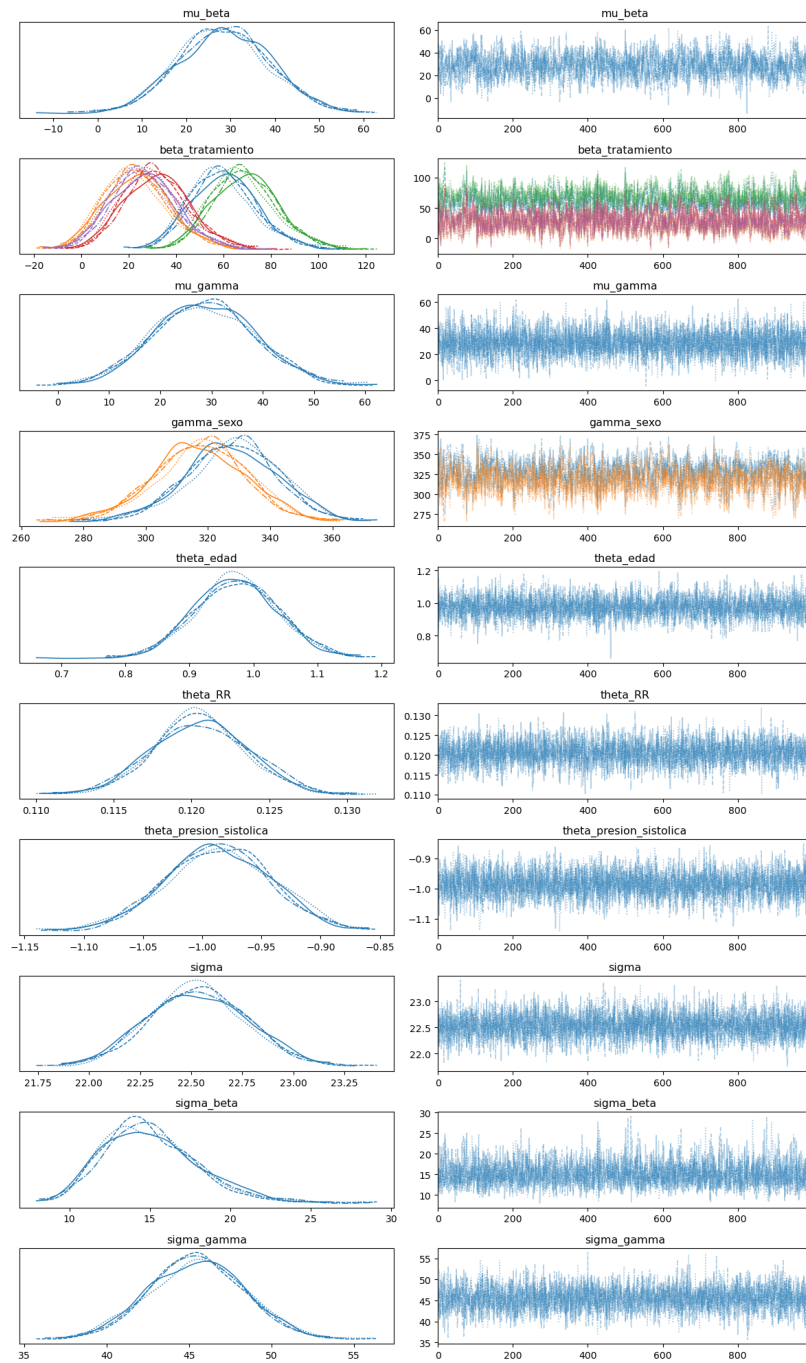


Figura 5.12. *Convergencia-Tratamientos-Modelo 1*

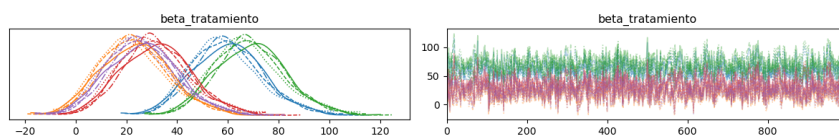


Figura 5.13. *Energía-BFMI-Modelo 1*

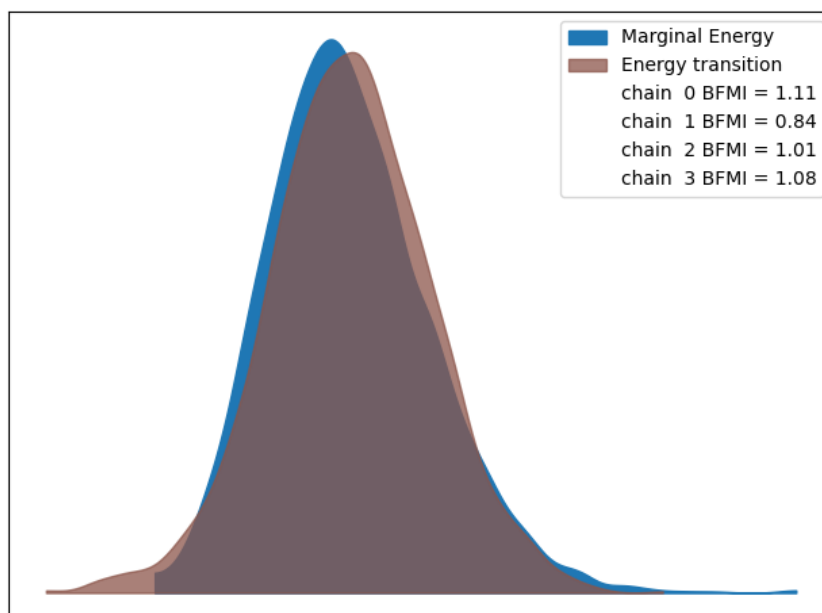
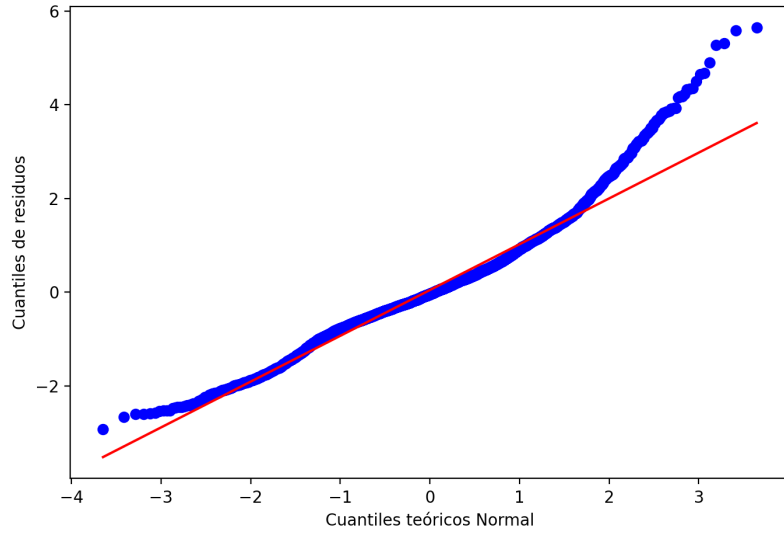


Tabla 5.6. Métricas de desempeño - Modelo 1

Métrica	Entrenamiento	Prueba
RMSE	18.24	18.01
MAE	13.03	12.90
R^2 Bayesiano	$0,630 \pm 0,006$	—

En cuanto a la caracterización de los residuos nos apoyaremos en un gráfico cuantil-cuantil estandarizado (Q-Q Plot) presentado en la figura 5.14, en donde el centro se aproxima a un comportamiento normal. Si bien el modelo indica un funcionamiento bueno, en ciertos casos tiende a subestimar cuando la duración del intervalo QT es muy alto.

Figura 5.14. *Q-Q Plot-Modelo 1*



5.2.2. Modelo 2 (4.7)

La figura 5.15 y la figura 5.16 indican una convergencia adecuada de las cadenas, complementando lo afirmado en la sección anterior con la métrica r_{hat} de que existe una estabilidad en los estimadores. En cuanto al diagnóstico de la energía, la figura 5.17 presenta valores superiores a 0.3 de BFMI, lo que asegura que el muestreo explore eficientemente el espacio de parámetros. Para el desempeño predictivo (Tabla 5.7), se tiene un RMSE y un MAE superiores al modelo 4.6 en el entrenamiento y prueba, pero aún se mantiene la estabilidad del modelo. El coeficiente de determinación bayesiana indica un 53% de variabilidad en entrenamiento y 54% en prueba siendo menor al modelo 4.6.

Figura 5.15. *Convergencia-Modelo 2*

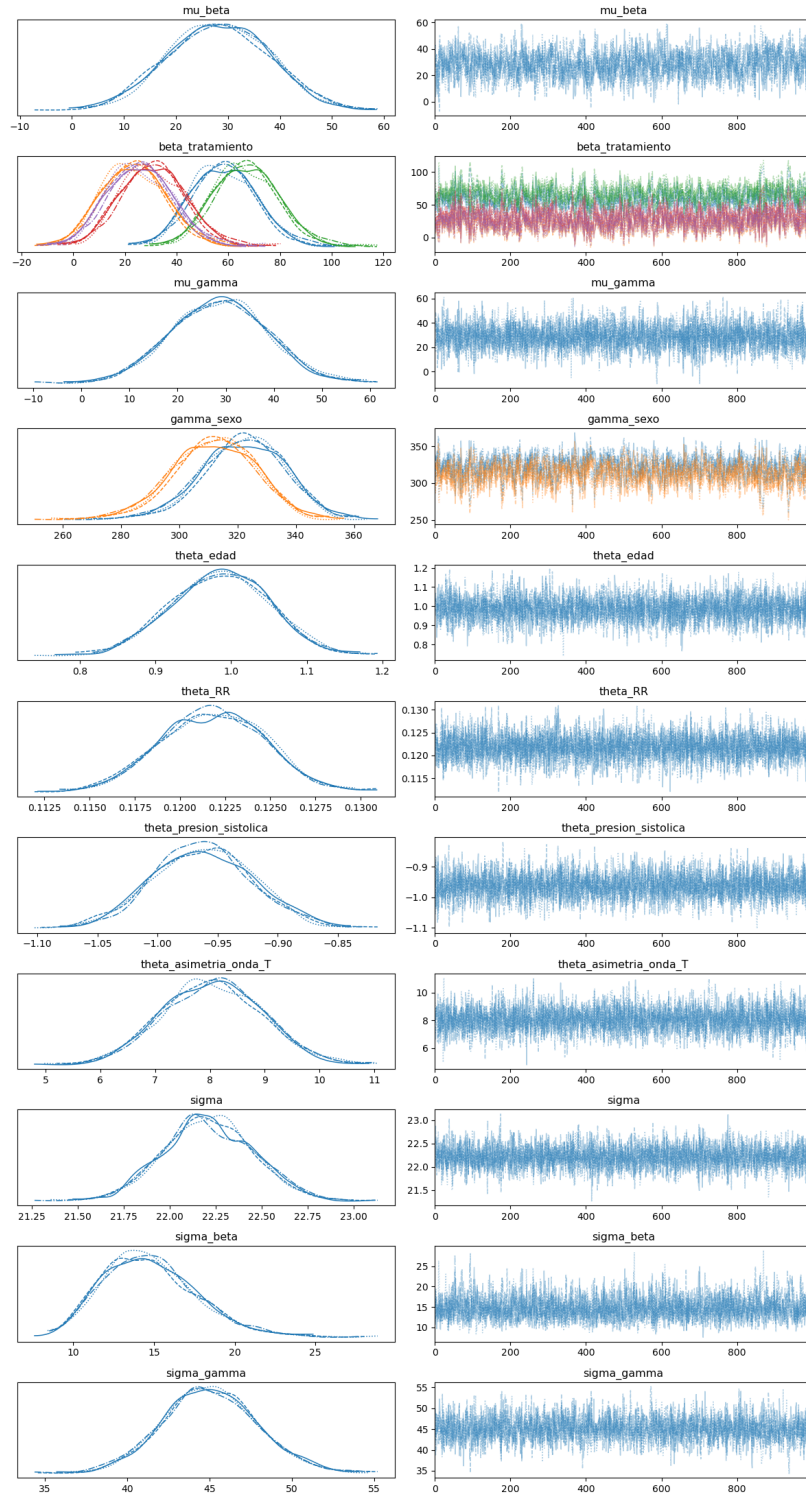


Figura 5.16. *Convergencia-Tratamientos-Modelo 2*

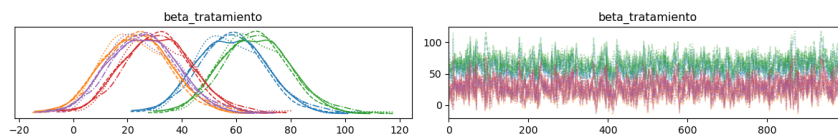


Figura 5.17. *Energía-BFMI-Modelo 2*

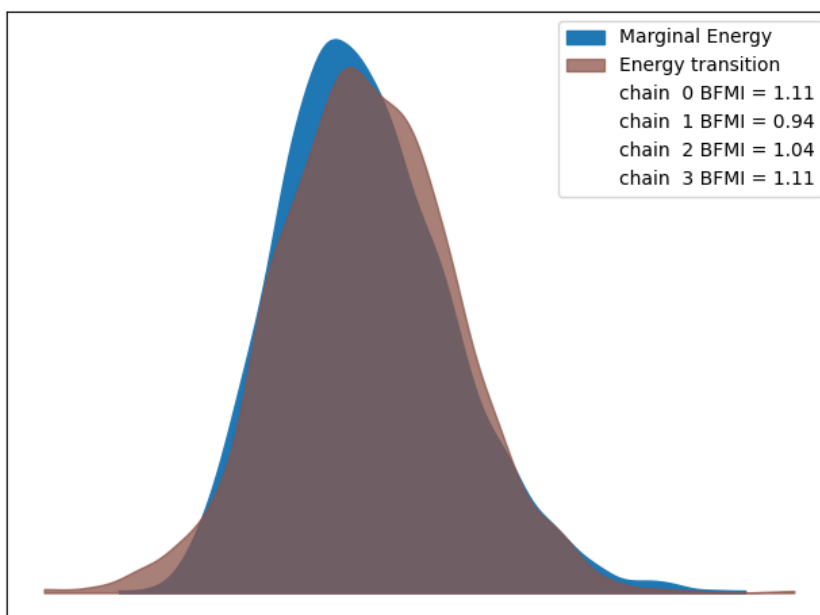
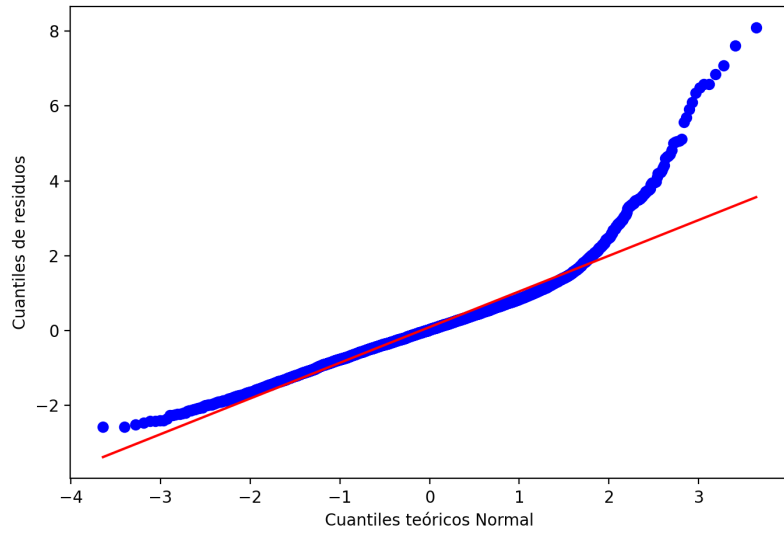


Tabla 5.7. Métricas de desempeño-Modelo 2

Métrica	Entrenamiento	Prueba
RMSE	22.21	21.66
MAE	16.34	15.96
R ² Bayesiano	0,532 ± 0,007	—

La caracterización de los residuos mediante el Q-Q plot (figura 5.18) nos indica colas pesadas, es decir; ausencia de normalidad. Esto sumado a las métricas de desempeño nos da la idea de tener un modelo con desempeño predictivo no robusto.

Figura 5.18. *Q-Q Plot-Modelo 2*



5.2.3. Modelo 3 (4.8)

La figura 5.19 y la figura 5.20 indican una convergencia adecuada de las cadenas, complementando lo afirmado en la sección anterior con la métrica r_{hat} de que existe una estabilidad en los estimadores. En cuanto al diagnóstico de la energía, la figura 5.21 presenta valores superiores a 0.3 de BFMI, lo que asegura que el muestreo explore eficientemente el espacio de parámetros. Para el desempeño predictivo (Tabla 5.8), se tiene un RMSE y un MAE inferiores al modelo 4.7 en el entrenamiento y prueba, pero aún se mantiene la estabilidad del modelo. El coeficiente de determinación bayesiana indica un 63% de variabilidad en entrenamiento y prueba recuperando su capacidad de explicación de variabilidad respecto al modelo 4.7.

Figura 5.19. *Convergencia-Modelo 3*

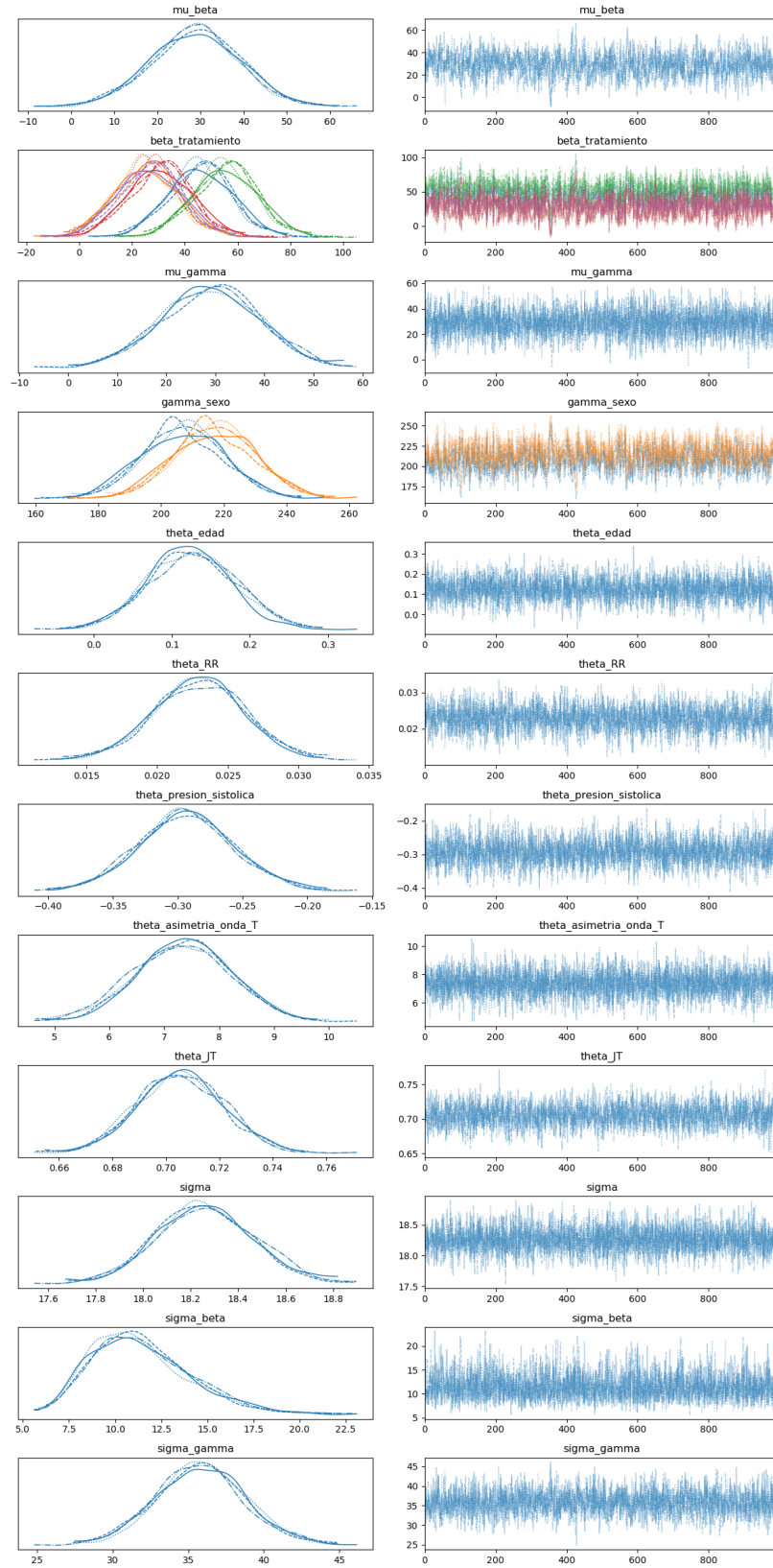


Figura 5.20. *Convergencia-Tratamientos-Modelo 3*

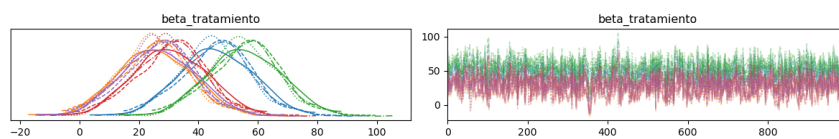


Figura 5.21. *Energía-BFMI-Modelo 3*

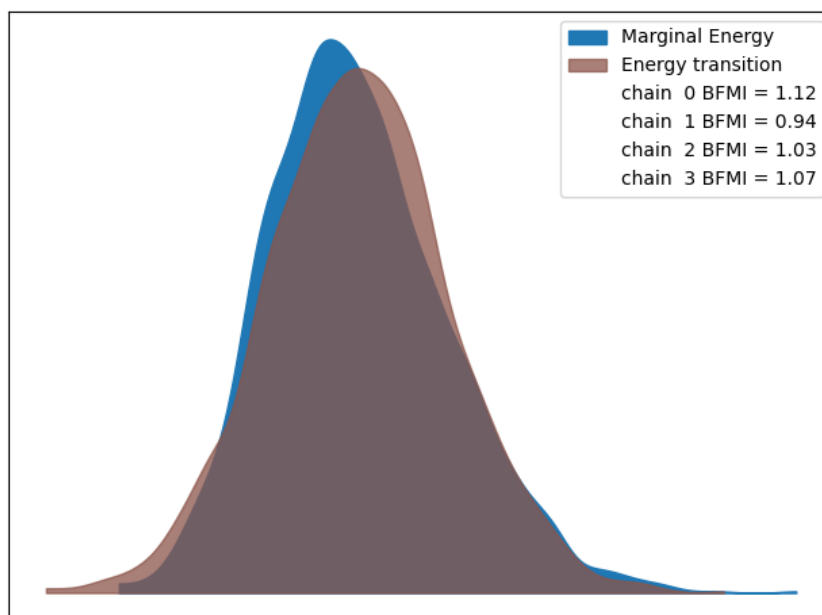
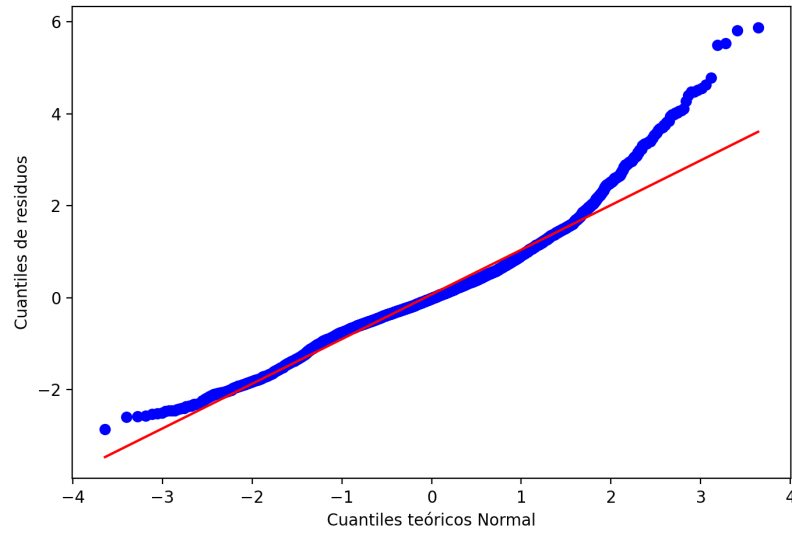


Tabla 5.8. Métricas de desempeño-Modelo 3

Métrica	Entrenamiento	Prueba
RMSE	18.24	18.02
MAE	13.04	12.91
R ² Bayesiano	0,630 ± 0,006	—

Los residuos para el modelo indican (figura 5.22) un buen desempeño predictivo el cual también se ve reflejado en las métricas de RMSE y el MAE.

Figura 5.22. *Q-Q Plot-Modelo 3*



5.2.4. Modelo 4 (4.9)

La figura 5.23 y la figura 5.24 indican una convergencia adecuada de las cadenas, complementando lo afirmado en la sección anterior con la métrica r_{hat} de que existe una estabilidad en los estimadores. En cuanto al diagnóstico de la energía, la figura 5.25 presenta valores superiores a 0.3 de BFMI, lo que asegura que el muestreo explore eficientemente el espacio de parámetros. Para el desempeño predictivo (Tabla 5.8), no se presentan cambios considerables en relación al modelo 4.8.

Figura 5.23. *Convergencia-Modelo 4*

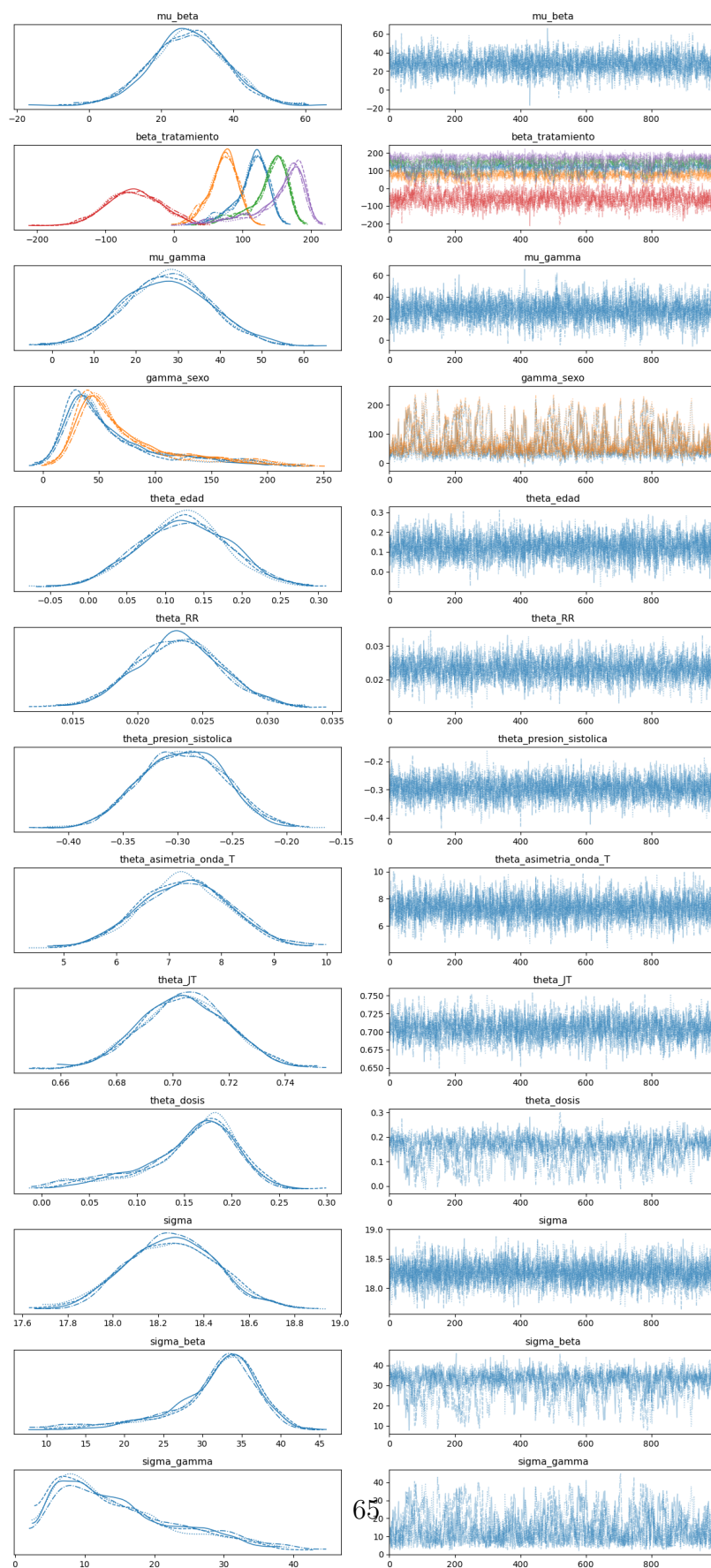


Figura 5.24. *Convergencia-Tratamientos-Modelo 4*

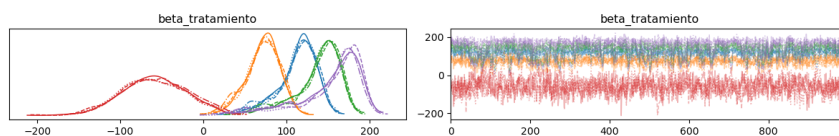


Figura 5.25. *Energía-BFMI-Modelo 4*

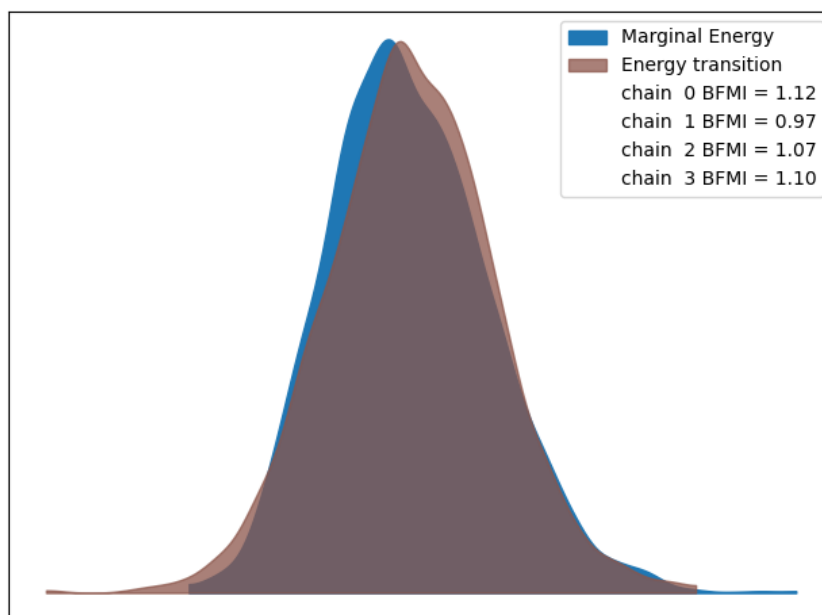
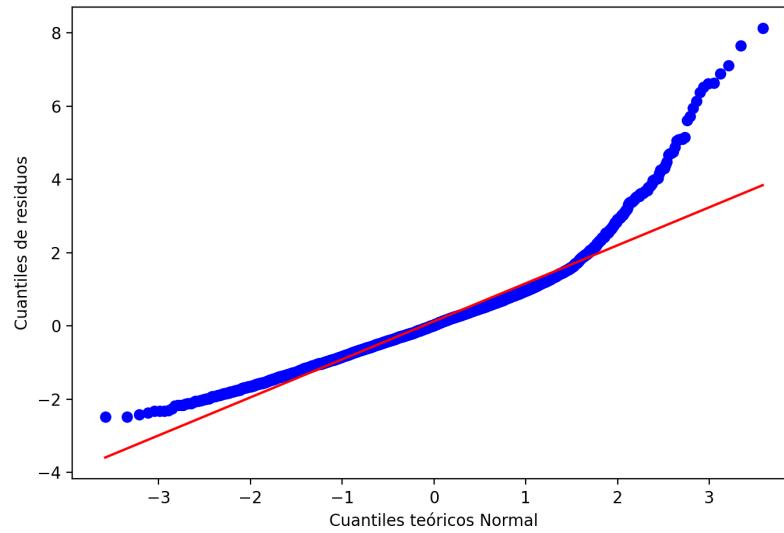


Tabla 5.9. Métricas de desempeño-Modelo 4

Métrica	Entrenamiento	Prueba
RMSE	18.24	18.02
MAE	13.05	12.92
R ² Bayesiano	0,630 ± 0,006	—

Contrastando las métricas anteriores con la figura 5.26 se observa que los cuantiles medios se alienan con la recta, también se lo evidenciar una desviación en la cola derecha, con lo que el modelo tendería a subestimar los caos en los que la duración del intervalo QT sean altos.

Figura 5.26. *Q-Q Plot-Modelo 4*



5.2.5. Modelo 5 (4.10)

La figura 5.27 y la figura 5.28 indican una convergencia adecuada de las cadenas, complementando lo afirmado en la sección anterior con la métrica r_{hat} de que existe una estabilidad en los estimadores. En cuanto al diagnostico de la energía, la figura 5.29 presenta valores superiores a 0.3 de BFMI, lo que asegura que el muestreo explore eficientemente el espacio de parámetros. Para el desempeño predictivo (Tabla 5.10), no se presentan cambios considerables en relación al modelo 4.9.

Figura 5.27. *Convergencia-Modelo 5*

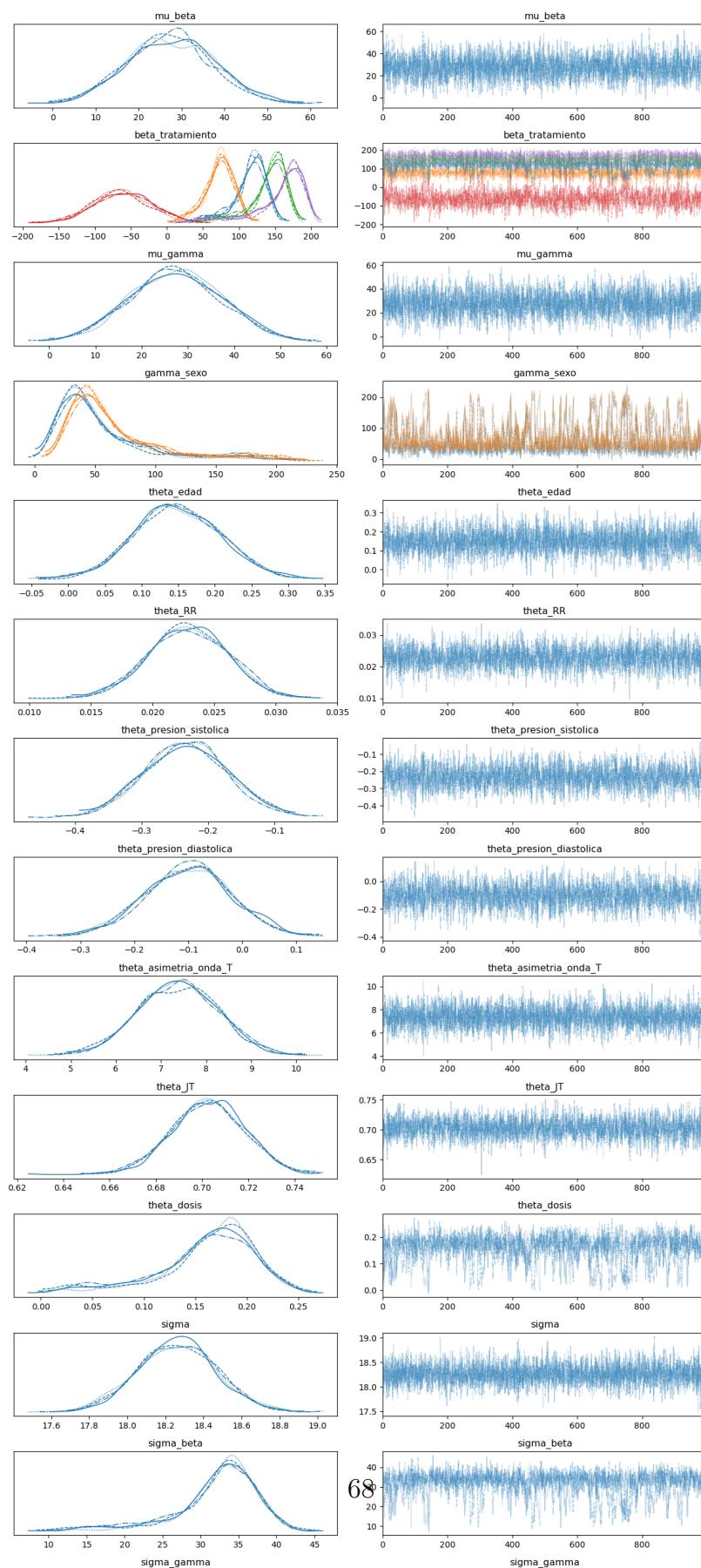


Figura 5.28. *Convergencia-Tratamientos-Modelo 5*

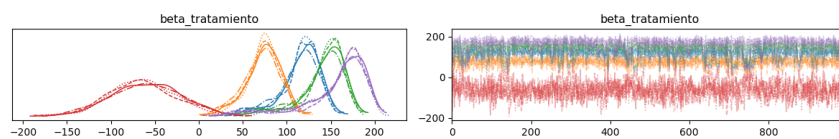


Figura 5.29. *Energía-BFMI-Modelo 5*

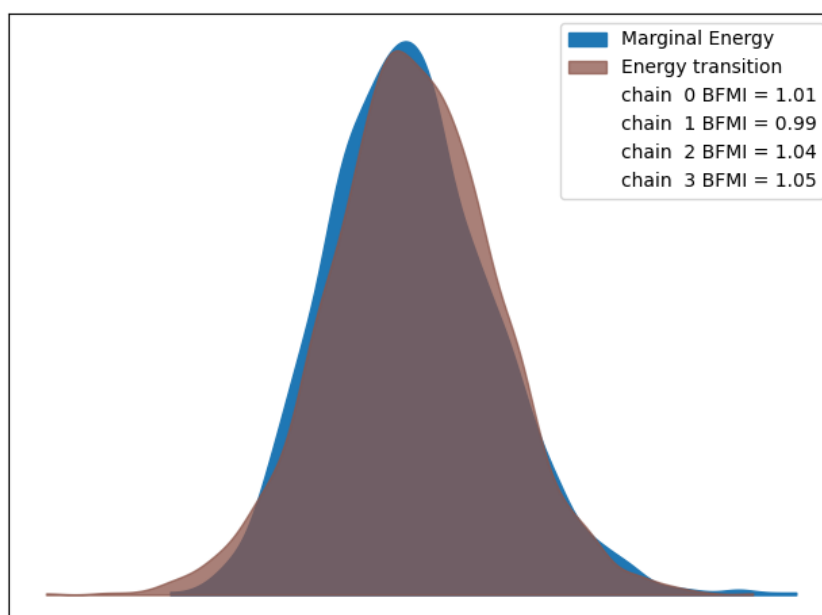
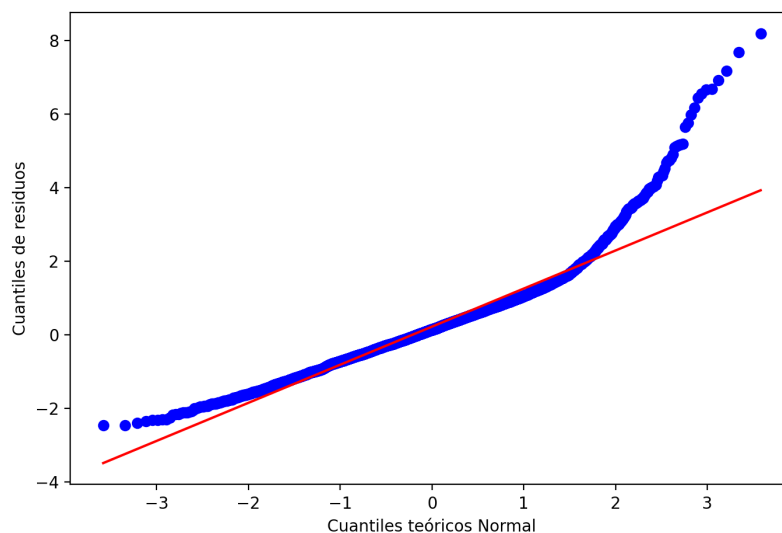


Tabla 5.10. Métricas de desempeño-Modelo 5

Métrica	Entrenamiento	Prueba
RMSE	18.24	18.01
MAE	13.03	12.90
R ² Bayesiano	0,630 ± 0,006	—

La evaluación del Q-Q plot (figura 5.30) muestra que pese a que el centro de la distribución de residuos se aproxima a la línea se mantiene la cola pesada derecha, evidenciando así la existencia de una fracción de casos externos que no logran ajustarse de la mejor manera.

Figura 5.30. *Q-Q Plot-Modelo 5*



Puesto que la finalidad es tener predicciones robustas, analizaremos la capacidad predictiva mediante el WAIC, cuanto menos negativa es la métrica $elpd_{waic}$, mejor es el modelo. La tabla 5.11 muestra dicha métrica mencionada, así podemos concluir que el modelo 3 (4.8) es el de mejor capacidad predictiva.

Tabla 5.11. Comparación de modelos mediante WAIC

Modelo	$elpd_{waic}$	SE	p_waic
Modelo 1	-18937,64	66.90	11.06
Modelo 2	-18922,15	68.36	11.62
Modelo 3	-18103,28	94.36	17.13
Modelo 4	-18103,50	94.25	17.11
Modelo 5	-18103,64	94.34	18.39

5.3. Aplicativo

A partir de la tabla 5.11, podemos concluir que el mejor modelo predictivo es el Modelo 3 (4.8). Así, se ha construido un aplicativo en Shiny que permite al personal médico apoyarse en la toma de decisiones.

Figura 5.31. *Aplicativo*

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
MAESTRIA EN MATEMATICA APLICADA CON MENCIÓN EN MATEMATICA COMPUTACIONAL

 Predicción Bayesiana del Intervalo QT

 Tratamiento	 Sexo	 Edad	 RR (s)
Dofetilida	F	60	0.85
 Presión sistólica (mmHg)	 Asimetría onda T	 JT (ms)	Intervalo HDI (%)
120	0.1	300	80 95 99

QT predicho: 437.14 ms
95% HDI: (402.40, 474.40)

Capítulo 6

Conclusiones y Recomendaciones

El planteamiento de un modelo base resulta de mucha ayuda para obtener un primer conocimiento del problema. No obstante, observamos que no siempre el aumento de variables será la solución. El enfoque bayesiano demanda ir más allá de incrementar variables para mejorar un modelo; implica plantear de la mejor manera las distribuciones a priori, apoyándose en la literatura, el conocimiento de expertos, entre otros.

En cuanto a la estimación de los parámetros, se obtuvieron métricas favorables que dejan ver que la implementación computacional se realizó correctamente. Y sí, eso se reflejó en la práctica: se lograron estimadores que convergen, aunque no necesariamente terminaron siendo parámetros significativos. Cabe recalcar que esto fue posible gracias al uso del supercomputador, que literalmente permitió trabajar con un alto número de simulaciones y, con ello, hacer mucho más viable (y estable) esa convergencia.

El uso de métricas para la evaluación de un modelo es una herramienta básica, pero debe manejarse con cuidado, dependiendo del propósito para el cual ha sido planteado. En este caso, notamos que resultan de gran utilidad el coeficiente de determinación bayesiano, así como el WAIC, que en conjunto permiten tomar la decisión de cuál modelo es el más adecuado (modelo 3 4.8) para el objetivo de predicción del intervalo QT.

Es importante recordar que la validación de un modelo no debe limitarse únicamente al análisis analítico, sino que también debe considerar el sustento teórico y clínico. En este sentido, se concluye que los Modelos 4 y 5 generan estimaciones de los parámetros de tratamiento que resultan clínicamente alarmantes, en cuanto a la prolongación del intervalo QT. Estos modelos evidencian efectos significativos que podrían perjudicar la repolarización cardíaca.

Se ha podido determinar que los efectos de los fármacos también dependen de ciertas características clínicas y de algunas características electrocardiográficas comunes. De esta

manera, el aplicativo desarrollado será de utilidad para el personal médico, facilitando la toma de decisiones orientadas al control preciso del intervalo QT, evitando complicaciones cardiovasculares y reduciendo la mortalidad asociada a alteraciones en la repolarización ventricular.

Bibliografía

- Abril-Pla, O., Andreani, V., Carroll, C., Dong, L., Fonnesbeck, C., Kochurov, M., Kumar, R., Lao, J., Luhmann, C. C., Martin, O. A., Osthege, M., Vieira, R., Wiecki, T., & Zinkov, R. (2023). *PyMC: A modern, and comprehensive probabilistic programming framework in Python* [Preprint en arXiv]. <https://arxiv.org/abs/2302.03256>
- Baczkó, I., Hornyik, T., Brunner, M., Koren, G., & Odening, K. E. (2020). Transgenic rabbit models in proarrhythmia research. *Pharmaceuticals*, 13(6), 118. <https://doi.org/10.3390/ph13060118>
- Betancourt, M. (2017). *A conceptual introduction to Hamiltonian Monte Carlo* [Blog de Statistical Modeling, Columbia University]. <https://statmodeling.stat.columbia.edu/2017/01/12/conceptual-introduction-hamiltonian-monte-carlo/>
- Betancourt, M., & Girolami, M. (2015). Hamiltonian Monte Carlo for hierarchical models. En S. K. Upadhyay (Ed.), *Current trends in Bayesian methodology with applications* (pp. 79-101). Chapman; Hall/CRC.
- Britton, O. J., Abi-Gerges, N., Page, G., Ghetti, A., Miller, P. E., & Rodriguez, B. (2017). Quantitative comparison of cell- and tissue-based in vitro assays for predicting drug-induced arrhythmia risk. *Frontiers in Physiology*, 8, 597. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00597>
- Brooks, S., Gelman, A., Jones, G., & Meng, X.-L. (Eds.). (2011). *Handbook of Markov chain Monte Carlo*. CRC Press.
- Castro-Jiménez, M. Á., & Díaz-Martínez, L. A. (2009). Las variables en el proceso de investigación en salud: Importancia, clasificación y forma de presentación en protocolos de investigación. *MedUNAB*, 12(3), 151-156.
- Chen, J., & Zhao, X. (2010). A Bayesian measurement error approach to QT interval correction and prolongation. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 20(3), 523-542. <https://doi.org/10.1080/10543400903581960>

- Duffull, S. B., Gulati, A., & Wright, D. F. B. (2011). Bayesian pharmacokinetic modelling. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(2), 75-88. <https://doi.org/10.2165/11538380-000000000-00000>
- Fahie, S., & Cassagnol, M. (2023). Verapamil [Updated 2023 Feb 6; StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30860730].
- Gelman, A. (2017). *A Conceptual Introduction to Hamiltonian Monte Carlo*. Consultado el 25 de enero de 2026, desde <https://statmodeling.stat.columbia.edu/2017/01/12/conceptual-introduction-hamiltonian-monte-carlo/>
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., Dunson, D. B., Vehtari, A., & Rubin, D. B. (2025). *Bayesian data analysis* (3.^a ed.). Chapman & Hall/CRC.
- Gelman, A., Goodrich, B., Gabry, J., & Vehtari, A. (2018, noviembre). *R-squared for Bayesian regression models* [Manuscrito no publicado].
- Gelman, A., Hwang, J., & Vehtari, A. (2013). *Understanding predictive information criteria for Bayesian models* [Preprint en arXiv]. <https://arxiv.org/abs/1307.5928>
- Gram-Hansen, B. (2019). *The beginners guide to Hamiltonian Monte Carlo*. Consultado el 25 de enero de 2026, desde https://bayesianbrad.github.io/posts/2019_hmc.html
- Hoff, P. D. (2009). *A first course in Bayesian statistical methods*. Springer.
- Jain, A., & Sisodia, J. (2023). *Quinidine* [En StatPearls. StatPearls Publishing]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542193/>
- January, C. T., & Riddle, J. M. (2000). Early afterdepolarizations: Mechanism of induction and block. *Circulation*, 102(21), 2665-2669. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.21.2665>
- Khan, M. G. (2006). Blood pressure. En *Encyclopedia of heart diseases* (pp. 175-181). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012373884-4.00028-1>
- Martin, O. A., Kumar, R., & Lao, J. (2021). *Bayesian modeling and computation in Python*. CRC Press.
- McElreath, R. (2020). *Statistical rethinking: A Bayesian course with examples in R and Stan*. CRC Press.
- Monroe Community College. (n.d.). *Understanding the QT/QTc measurement* [Recuperado el 30 de abril de 2025]. <https://www.monroecc.edu/depts/pstc/ems/paramedic/paramedic-training-at-mcc/degree-program-content/cardiology/understanding-the-qtqtc-measurement/>
- Pfizer Labs. (1999). Tikosyn (dofetilide) package insert [Material de prescripción del fabricante].

- Rang, H. P., & Stringer, J. L. (2023, 4 de marzo). *Cardiovascular drug* [Encyclopædia Britannica]. <https://www.britannica.com/science/cardiovascular-drug>
- Rayner-Hartley, E., & Sedlak, T. (2016). Revisión del uso de ranolazina en el tratamiento de la angina y otras condiciones cardíacas [Manuscrito no publicado].
- Salvatier, J., Wiecki, T. V., & Fonnesbeck, C. (2016). Probabilistic programming in Python using PyMC3. *PeerJ Computer Science*, 2, e55. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.55>
- van Ravenzwaaij, D., Cassey, P., & Brown, S. D. (2018). A simple introduction to Markov Chain Monte-Carlo sampling. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(1), 143-154. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1015-8>
- Vicente, J., Johannesen, L., Mason, J. W., Crumb, W. J., Pueyo, E., Stockbridge, N., & Strauss, D. G. (2015). Comprehensive T wave morphology assessment in a randomized clinical study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. *Journal of the American Heart Association*, 4(4), e001615. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001615>

ANEXOS

```
1 # -----
2 # 0. IMPORTACION DE LIBRERIAS
3 # -----
4 import pymc as pm
5 import pandas as pd
6 import numpy as np
7 import arviz as az
8 import matplotlib.pyplot as plt
9 from sklearn.model_selection import train_test_split
10 from sklearn.metrics import mean_squared_error,
    mean_absolute_error
11 from sklearn.preprocessing import StandardScaler
12
13 # -----
14 # 1. PREPARACION Y DIVISION DE DATOS
15 # -----
16 data = pd.read_csv('/home/daniel.freire_uce.edu.ec/Documents/SCR
    -002.Clinical.Data.csv')
17 data = data.rename(columns={
18     'QT': 'QT',
19     'EXTRT': 'tratamiento',
20     'SEX': 'sexo',
21     'AGE': 'edad',
22     'RR': 'RR',
23     'SYSBP': 'presion_sistolica',
24     'presion_diastolica': 'presion_diastolica',
25     'asimetria_onda_T': 'asimetria_onda_T',
26     'JT': 'JT',
27     'dosis': 'dosis'
```

```

28 })
29
30 variables_modelo = ['QT', 'tratamiento', 'sexo', 'edad', 'RR', '
    presion_sistolica']
31 data = data[variables_modelo].dropna().reset_index(drop=True)
32
33 # Imputacion de datos faltantes
34 for col in data.select_dtypes(include=['float64', 'int64']).
    columns:
35 data[col] = data[col].fillna(data[col].mean())
36
37 for col in data.select_dtypes(include=['object', 'category']).
    columns:
38 data[col] = data[col].fillna(data[col].mode()[0])
39
40 # Codificacion
41 data['tratamiento_code'] = data['tratamiento'].astype('category').
    cat.codes
42 data['sexo_code'] = data['sexo'].astype('category').cat.codes
43 treat_labels = data['tratamiento'].astype('category').cat.
    categories.tolist()
44 sexo_labels = data['sexo'].astype('category').cat.categories.
    tolist()
45
46 train_data, test_data = train_test_split(data, test_size=0.2,
    random_state=42)
47 n_treat = len(treat_labels)
48 n_sexo = len(sexo_labels)
49
50 # -----
51 # 2. MODELO BAYESIANO
52 # -----
53 with pm.Model() as hierarchical_model_no_interactions:
54 # Priors
55 sigma = pm.HalfNormal("sigma", sigma=10)
56
57 mu_beta = pm.Normal("mu_beta", mu=0, sigma=10)
58 sigma_beta = pm.HalfNormal("sigma_beta", sigma=5)

```

```

59 beta_tratamiento = pm.Normal("beta_tratamiento", mu=mu_beta, sigma
    =sigma_beta, shape=n_treat)
60
61 mu_gamma = pm.Normal("mu_gamma", mu=0, sigma=10)
62 sigma_gamma = pm.HalfNormal("sigma_gamma", sigma=5)
63 gamma_sexo = pm.Normal("gamma_sexo", mu=mu_gamma, sigma=
    sigma_gamma, shape=n_sexo)
64
65 # Coeficientes principales
66 theta_edad = pm.Normal("theta_edad", mu=0, sigma=1)
67 theta_RR = pm.Normal("theta_RR", mu=0, sigma=1)
68 theta_presion_sistolica = pm.Normal("theta_presion_sistolica", mu
    =0, sigma=1)
69
70 # Modelo lineal de entrenamiento SIN INTERACCIONES
71 mu_train = (
72     beta_tratamiento[train_data['tratamiento_code'].values] +
73     gamma_sexo[train_data['sexo_code'].values] +
74     theta_edad * train_data['edad'].values +
75     theta_RR * train_data['RR'].values +
76     theta_presion_sistolica * train_data['presion_sistolica'].values
77 )
78
79 QT_obs = pm.Normal("QT_obs", mu=mu_train, sigma=sigma, observed=
    train_data['QT'].values)
80
81 trace_base = pm.sample(1000, tune=1000, target_accept=0.95,
    return_inferencedata=True, random_seed=42, idata_kwargs={"
    log_likelihood": True})
82
83 # -----
84 # 3. PREDICCIONES ENTRENAMIENTO
85 # -----
86 with hierarchical_model_no_interactions:
87     posterior_predictive_train = pm.sample_posterior_predictive(
        trace_base, var_names=["QT_obs"], random_seed=42)
88

```

```

89 predicted_train = posterior_predictive_train.posterior_predictive[
    "QT_obs"].mean(dim=["chain", "draw"]).values
90 true_train = train_data["QT"].values
91
92 y_pred_train = posterior_predictive_train.posterior_predictive["
    QT_obs"]
93 y_pred_train = y_pred_train.transpose("draw", "chain", "
    QT_obs_dim_0").stack(samples=("draw", "chain")).values.T
94 r2_train = az.r2_score(y_true=true_train, y_pred=y_pred_train)
95
96 # -----
97 # 4. PREDICCIONES TEST
98 # -----
99 with hierarchical_model_no_interactions:
100 mu_test = (
101 beta_tratamiento[test_data['tratamiento_code'].values] +
102 gamma_sexo[test_data['sexo_code'].values] +
103 theta_edad * test_data['edad'].values +
104 theta_RR * test_data['RR'].values +
105 theta_presion_sistolica * test_data['presion_sistolica'].values
106 )
107
108 QT_test_pred = pm.Normal("QT_test_pred", mu=mu_test, sigma=sigma)
109 posterior_predictive_test = pm.sample_posterior_predictive(
    trace_base, var_names=["QT_test_pred"], random_seed=42)
110
111 predicted_test = posterior_predictive_test.posterior_predictive["
    QT_test_pred"].mean(dim=["chain", "draw"]).values
112 true_test = test_data["QT"].values
113
114 y_pred_test = posterior_predictive_test.posterior_predictive["
    QT_test_pred"]
115 y_pred_test = y_pred_test.transpose("draw", "chain", "
    QT_test_pred_dim_0").stack(samples=("draw", "chain")).values.T
116 r2_test = az.r2_score(y_true=true_test, y_pred=y_pred_test)
117
118 # -----
119 # 5. METRICAS

```

```

120 # -----
121 def report_metrics(y_true, y_pred, nombre):
122     rmse = np.sqrt(mean_squared_error(y_true, y_pred))
123     mae = mean_absolute_error(y_true, y_pred) print(f"\n_Metricas_en_{
        nombre}:")
124     print(f"_RMSE:_{rmse:.2f}")
125     print(f"_MAE:_{mae:.2f}")
126
127     report_metrics(true_train, predicted_train, "ENTRENAMIENTO")
128     report_metrics(true_test, predicted_test, "PRUEBA")
129
130
131
132 az.to_netcdf(trace_base, "/home/daniel.freire_uce.edu.ec/
    Documents/BayesianHRegression/trace_base.nc")
133
134 az.summary(
135     trace_base,
136     round_to=1
137 )
138
139 az.plot_forest(
140     trace_base,
141     combined=True,
142     figsize=(10, 5),
143     hdi_prob=0.94
144 )
145 #plt.title("Efectos estimados e intervalos de credibilidad (94%)")
146 plt.show()
147
148 az.plot_trace(trace_base)
149 #plt.suptitle("Convergencia", fontsize=14)
150 plt.tight_layout()
151 plt.show()
152
153 az.plot_trace(trace_base, var_names=["beta_tratamiento"])
154 #plt.suptitle("Efectos x tratamiento", fontsize=14)
155 plt.tight_layout()

```

```
156 plt.show()
157
158 az.plot_energy(trace_base)
159 #plt.title("Diagnostico NUTS: Energy Plot")
160 plt.tight_layout()
161 plt.show()
162
163 az.summary(
164     trace_base,
165     round_to=2
166 )
```