

*Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla*

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas



**Ecuaciones Diferenciales
Estocásticas en Modelos de
Farmacocinética**

Tesis presentada como requisito para obtener el título de
Licenciada en Matemáticas Aplicadas

por

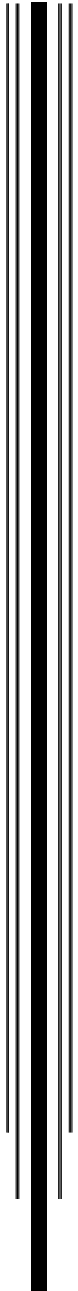
Rosa Ibeth Bravo Rojas

Director de tesis

Dr. Víctor Hugo Vázquez Guevara

Puebla, Pue.

Julio 2015



A mis papás:

*Ernestina Rojas Toribio
Adelfo Bravo Iturbide*

A mis hermanos:

*María Itzel Bravo Rojas
Miguel Angel Bravo Rojas*

A Arturo Sánchez González

A mis amigos.

Para ustedes con mucho cariño...

Agradecimientos

A mis padres Ernestina y Adelfo, por todo su apoyo y cariño, por ser mi inspiración y mi ejemplo de vida. Gracias por todo el trabajo, desvelos, educación y amor que me han brindado, este logro es de ustedes y toda la vida estaré agradecida y bendecida por tener unos maravillosos padres. Los amo.

A mis hermanos Itzel y Miguel, porque sin ustedes nada sería igual, gracias por cada regaño y consejo cuando ha sido necesario, simplemente, gracias por estar ahí siempre.

A mis amigos: Ciria, Christian, Erwin, Gaby, Jessy, Ruth, Ricardo, porque ustedes me han demostrado el significado de la amistad, gracias por estar siempre conmigo, por su apoyo y por cada palabra de aliento cuando fue necesario. Cada uno de ustedes sabe lo importante que es para mí.

A ti Arturo, por llegar a mi vida a ser la persona más especial, gracias por tu comprensión, por motivarme a ser mejor cada día, por estar conmigo, por siempre creer en mí...

A mi asesor Víctor Hugo Vázquez Guevara por todo su apoyo durante los últimos años de mi carrera, ha sido un gusto haber trabajado con usted.

A mis sinodales Dr. Hugo Adán Cruz Suárez, Dra. Hortensia Josefina Reyes Cervantes y Dr. Bulmaro Juárez Hernández por su paciencia para revisar mi trabajo y por sus consejos y sugerencias para mejorar esta tesis.

¡Muchas gracias a todos!

Rosa Ibeth
Julio 2015

Introducción

Las ecuaciones diferenciales han sido una herramienta matemática fundamental para modelar sistemas físicos. Las leyes físicas que gobiernan un sistema determinan las ecuaciones correspondientes. Muchos fenómenos naturales pueden ser modelados por medio de ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma

$$dx(t) = f(x(t)), \quad x(0) = x_0.$$

Dinámicas poblacionales, económicas y epidemiológicas son algunos de los innumerables ejemplos en los que las ecuaciones diferenciales ordinarias son utilizadas, aunque en algunos casos parece razonable modificar el modelo dado por la ecuación diferencial ordinaria incluyendo un factor aleatorio que perturbe al sistema en cada instante con el fin de darle un sentido más realista ya que experimentalmente se tienen esas perturbaciones.

La Farmacocinética es la rama de la farmacología (estudia como interactúa el fármaco con el organismo, sus acciones y propiedades) que estudia los procesos fisico-químicos que sufre un fármaco cuando se administra o incorpora a un organismo. Estos procesos son *liberación, absorción, distribución y eliminación*. De acuerdo a [13], generalmente los modelos propuestos en esta área de estudio son deterministas ya que la cinética es controlada exclusivamente por mecanismos internos no aleatorios. Sin embargo, los procesos farmacológicos reales siempre están expuestos a influencias que no son del todo factibles para modelar explícitamente. Al ignorar estos fenómenos puede afectar en la estimación de los parámetros en los modelos y en sus conclusiones. Por lo tanto, existe una necesidad de extender los modelos deterministas a modelos donde se incluya un componente estocástico.

El propósito de esta tesis es mostrar las extensiones de dos modelos deter-

ministas en farmacocinética a modelos estocásticos, estos modelos son muy conocidos y usados en finanzas: *modelo de Black-Scholes* y *modelo de Vasicek*.

La presente tesis se estructura de cuatro capítulos. En el primer capítulo se define el Movimiento Browniano, se hace una construcción de este proceso estocástico a través de una caminata aleatoria simétrica siguiendo a [14] y posteriormente se presentan algunas propiedades.

En el capítulo 2 se define un concepto clave para el cálculo estocástico: *la integral estocástica de Itô*. H. H. Kuo menciona en [8] que la motivación original de K. Itô para desarrollar la teoría de la integración estocástica fue construir procesos de difusión para la resolución de ecuaciones diferenciales estocásticas $dX_t = \sigma(t, X_t)dB(t) + f(t, X_t)$, se interpreta en el sentido de la siguiente ecuación integral estocástica $X_t = X_a + \int_a^t \sigma(s, X_s)dB(s) + \int_a^t f(s, X_s)ds$.

El hecho de que las trayectorias del movimiento Browniano no sean diferenciables ni de variación acotada impide integrar respecto a este movimiento en el sentido de Riemann- Stieltjes, por lo tanto surge la necesidad de crear una nueva integral, ésta es llamada integral de Itô.

Se presentan algunas propiedades de esta integral y se enuncia otro resultado importante: *la fórmula de Itô*. Esta fórmula permite tener un resultado análogo a la regla de la cadena en el cálculo de Leibniz-Newton y ayuda a resolver las ecuaciones diferenciales estocásticas de los dos modelos que se proponen en el capítulo 4.

En el capítulo 3 se presentan algunas definiciones y teoremas que nos sirven para demostrar el teorema de existencia y unicidad para *ecuaciones diferenciales estocásticas*, y se enuncia una propiedad que cumplen las soluciones de dichas ecuaciones: *la propiedad de Markov*, que de acuerdo con [13] permite obtener explícitamente la función de verosimilitud para estimar los parámetros de las ecuaciones de Black-Scholes y Vasicek.

El capítulo 4 corresponde a la aplicación de las ecuaciones diferenciales estocásticas a modelos de farmacocinética. Se presentan los modelos deterministas a los cuales se hace su extensión a modelos estocásticos, se resuelven las ecuaciones diferenciales estocásticas de los modelos de Black-Scholes y Vasicek.

En [8] se muestra que las soluciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas cumplen la propiedad de Markov, esto nos permite calcular la función de transición para los procesos estocásticos: *Movimiento Browniano Geométrico* y *Proceso de Ornstein-Uhlenbeck*. Estos procesos estocásticos son las soluciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas propuestas en los dos modelos.

Al conocer las funciones de transición podemos calcular explícitamente la función de verosimilitud ([13]) y con ella calcular las estimaciones de los parámetros de las ecuaciones diferenciales estocásticas de los modelos de Black-Scholes y Vasicek.

Finalmente, se realiza una simulación de las soluciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas para generar un conjunto de observaciones suponiendo conocido el valor de los parámetros. Dichos parámetros se estiman de acuerdo a las secciones 4.8 y 4.9 posteriormente se comparan con los parámetros originales.

Índice general

Introducción	VII
1. Movimiento Browniano	1
1.1. Definición del Movimiento Browniano	2
1.2. Construcción del Movimiento Browniano	3
1.3. Propiedades del Movimiento Browniano	5
2. Integrales Estocásticas	7
2.1. Construcción de la Integral Estocástica de Itô	7
2.2. Propiedades de la Integral Estocástica de Itô	15
2.3. La Fórmula de Itô	16
2.4. Fórmula de Itô Ligeramente Generalizada	19
2.5. Fórmula de Itô en la Forma General	20
3. Ecuaciones Diferenciales Estocásticas	23
3.1. Teorema de existencia y unicidad	24
3.2. Propiedad de Markov	32
4. Aplicación	35
4.1. Conceptos básicos de farmacocinética	35
4.2. Análisis compartimental	36
4.3. Primer modelo: Black-Scholes	37
4.4. Solución de la ecuación de Black-Scholes	38
4.5. Segundo modelo: Vasicek	40
4.6. Solución de la ecuación de Vasicek	41
4.7. Estimación de parámetros en ecuaciones diferenciales estocásticas	43
4.8. Estimación de parámetros: Modelo Black-Scholes	44

4.9. Estimación de parámetros: Modelo Vasicek	47
4.10. Ejemplos numéricos	52
4.11. Simulación: Modelo Black-Scholes	52
4.12. Simulación: Modelo Vasicek	55
Conclusiones	58
A. Programas en Matlab	61
Referencias	67

Capítulo 1

Movimiento Browniano

Se da el nombre de *movimiento Browniano* al comportamiento que muestran las partículas de masa pequeña cuando se encuentran suspendidas al interior de un fluido.

El botánico inglés Robert Brown publicó en 1828 los resultados de sus observaciones acerca de la fertilización de algunas plantas originarias de Australia, durante el curso de las cuales examinó al microscopio granos de polen suspendidos en agua, notó que éstos se desplazaban dentro del líquido en forma caótica. Aunque Brown no fue el primero en registrar un movimiento de este tipo, sus investigaciones tuvieron gran resonancia en su tiempo y es en atención a ello que se asocia su nombre con dicho fenómeno.

El primero en anunciar una teoría no vitalista para explicar este fenómeno fue Delsaux, en 1877, según la cual el movimiento observado es una consecuencia de la interacción entre dos fuerzas, ambas originadas por la acción de las moléculas que la partícula tiene a su alrededor.

Einstein dio, en 1905, una teoría cuantitativa de este fenómeno. Posteriormente, esto permitió a Perrin desarrollar métodos experimentales para determinar el coeficiente de difusión para una sustancia dada.

El modelo de Einstein fue formalizado en 1923 por Norbert Wiener, y desde entonces la teoría matemática de este fenómeno comienza a desarrollarse sobre bases firmes.

1.1. Definición del Movimiento Browniano

Iniciaremos esta sección con la definición del concepto que da título al capítulo. Éste es utilizado en el Capítulo 2 al realizar la construcción de la integral de Itô.

Consideremos (Ω, F, P) un espacio de probabilidad. Un *proceso estocástico* es una función real medible $X(t, \omega)$ definida en el espacio $[0, \infty) \times \Omega$. En particular,

- (1) Para cada t , $X(t, \cdot)$ es una variable aleatoria.
- (2) Para cada ω , $X(\cdot, \omega)$ es una función medible.

Para simplificar la notación, denotaremos a la variable aleatoria $X(t, \cdot)$ por $X(t)$ o bien con X_t . De esta manera, un proceso estocástico $X(t)$ o X_t puede ser expresado como $X(t)(\omega)$ o simplemente $X(t)$ o X_t .

Definición 1.1. *Un proceso estocástico $B(t, \omega)$ es llamado un movimiento Browniano si cumple:*

- (1) $P\{\omega : B(0, \omega) = 0\} = 1$.
- (2) *Para cualesquiera $0 \leq s < t$, la variable aleatoria $B(t) - B(s)$ se distribuye como una normal con media 0 y varianza $t - s$, es decir, para cualesquiera $a < b$*

$$P\{a \leq B(t) - B(s) \leq b\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi(t-s)}} \int_a^b e^{-x^2/2(t-s)} dx.$$

- (3) *$B(t, \omega)$ tiene incrementos independientes, es decir, para cualesquiera $0 \leq t_1 < t_2 < \dots < t_n$,*

$$B(t_1), B(t_2) - B(t_1), \dots, B(t_n) - B(t_{n-1}),$$

son independientes

- (4) *Casi todas las trayectorias de $B(t, \omega)$ son funciones continuas, es decir,*

$$P\{\omega : B(\cdot, \omega) \text{ es continua}\} = 1.$$

1.2. Construcción del Movimiento Browniano

En esta sección se hace la construcción del movimiento Browniano dada en [14]. Es importante mencionar que existen otras construcciones, tres de ellas se pueden consultar en [8].

La construcción se hace a través de una *caminata aleatoria simétrica* (ver figura 1.1), para ello consideremos la siguiente caminata aleatoria simétrica simple:

$$R_0 = 0,$$

$$R_n = \xi_1 + \xi_2 + \dots + \xi_n = \sum_{i=1}^n \xi_i, \quad n \geq 1.$$

donde ξ_i son variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas con $P(\xi = -1) = P(\xi = 1) = 0.5$, así $E(\xi) = 0$ y $Var(\xi) = 1$.

Consideremos el tiempo n en minutos y R_n representa la posición de una partícula al tiempo n moviéndose sobre \mathbb{R} , cada minuto da un paso de tamaño 1, con la misma probabilidad de ir hacia adelante o hacia atrás.

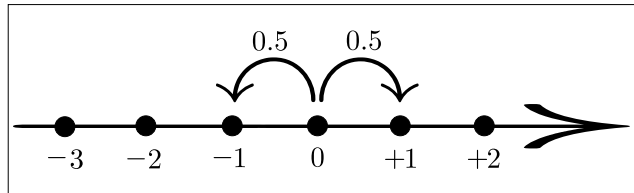


Figura 1.1: Caminata aleatoria simétrica.

Elijamos un número natural $k > 1$. Si en lugar de que la partícula dé un paso cada $\frac{1}{k}$ minutos hacemos el tamaño del paso $\frac{1}{\sqrt{k}}$, después de un tiempo t la partícula habrá dado $n = tk$ pasos y su posición será

$$B_k(t) = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=1}^{n=tk} \xi_i.$$

Por convención, si tk no es un entero entonces usaremos la parte entera de tk . Esto nos lleva a que la partícula toma muchos pasos independientes e

idénticamente distribuidos, pero cada uno de magnitud pequeña en cualquier intervalo de tiempo dado. Por lo tanto, esperamos que cuando $k \rightarrow \infty$, $B_k(t)$ converja a un proceso $\{B(t) : t \geq 0\}$ con caminatas continuas al que llamaremos *movimiento Browniano*.

Ahora, para cada k fijo notemos que cualquier incremento

$$B_k(t) - B_k(s) = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=sk}^{n=tk} \xi_i, \quad 0 \leq s < t,$$

tiene una distribución que sólo depende de la longitud $t - s$ del intervalo de tiempo $(s, t]$, ya que dicho incremento sólo depende del número $k(t - s)$ de las ξ_i que son independientes e idénticamente distribuidas. Así, deducimos que al límite del proceso cuando $k \rightarrow \infty$ se tendrán incrementos estacionarios.

Notemos que si $0 \leq t_1 < t_2 < t_3 < t_4$, los correspondientes incrementos

$$B_k(t_4) - B_k(t_3) = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=t_3k}^{n=t_4k} \xi_i,$$

$$B_k(t_2) - B_k(t_1) = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=t_1k}^{n=t_2k} \xi_i,$$

son independientes porque son contruidos de diferentes ξ_i 's. Por lo anterior, en el límite del proceso cuando $k \rightarrow \infty$ también se tendrán incrementos independientes. Por lo tanto, para cualesquiera intervalos de tiempo ajenos $(t_1, t_2]$ y $(t_3, t_4]$ los incrementos $B(t_2) - B(t_1)$ y $B(t_4) - B(t_3)$ son independientes.

Observemos que

$$E(B_k(t)) = E\left(\frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=1}^{tk} \xi_i\right) = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=1}^{tk} E(\xi_i) = 0 \quad \text{y}$$

$$Var\left(\frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=1}^{tk} \xi_i\right) = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^{tk} Var(\xi_i) = \frac{[tk]}{k}.$$

Notemos que $Var(B_k(t)) = \frac{[tk]}{k}$ tiende a t cuando $k \rightarrow \infty$.

Así podemos inferir que al límite del proceso cumplirá que $E(B(t)) = 0$ y $Var(B(t)) = t$ justo como la caminata aleatoria $\{R_n\}$ al tiempo discreto.

Finalmente, al aplicar directamente el Teorema Central del Límite nos lleva a

$$B_k(t) = \sqrt{t} \left(\frac{1}{\sqrt{tk}} \sum_{i=1}^{tk} \xi_i \right) \rightarrow N(0, t), \quad k \rightarrow \infty$$

en distribución y concluimos que para cada $t > 0$ fijo, $B(t)$ tiene una distribución normal con media 0 y varianza t .

Al usar las propiedades de incrementos estacionarios e independientes concluimos que $B(t) - B(s)$ tiene una distribución normal con media 0 y varianza $t - s$.

1.3. Propiedades del Movimiento Browniano

A partir de la definición de movimiento Browniano obtenemos las siguientes propiedades, donde las demostraciones las puede consultar en el **2.2 Simple Properties of Brownian Motion** de [8].

En adelante, $B(t)$ denotará un movimiento Browniano fijo.

Proposición 1.2. *Para cualquier $t > 0$, $B(t)$ tiene una distribución normal con esperanza 0 y varianza t . Además para cualquiera $s, t \geq 0$, tenemos $E[B(s)B(t)] = \min\{s, t\}$.*

Notemos que $E[B(s)B(t)] = \min\{s, t\}$ implica que los incrementos de $B(t)$ son independientes.

Proposición 1.3. *Para $t_0 \geq 0$ fijo, el proceso estocástico $\tilde{B}(t) = B(t + t_0) - B(t_0)$ también es un movimiento Browniano.*

Proposición 1.4. *Para cualquier número real $\lambda > 0$, el proceso estocástico $\tilde{B}(t) = B(\lambda t)/\sqrt{\lambda}$ es un movimiento Browniano.*

Capítulo 2

Integrales Estocásticas

En este capítulo se estudia la integral estocástica de Itô y se da una construcción siguiendo las ideas originales de K. Itô, además, se mencionan algunas de sus propiedades.

Por otra parte, el concepto de integral estocástica lleva a definir la fórmula de Itô, la cual es una identidad que ayuda a resolver las ecuaciones diferenciales estocásticas propuestas en los modelos del capítulo 4.

2.1. Construcción de la Integral Estocástica de Itô

La teoría de la integración estocástica de Itô fue motivada originalmente en la construcción de procesos de difusión (una subclase de los procesos de Markov) como soluciones de ecuaciones diferenciales estocásticas.

Para esta sección es necesario considerar los siguientes supuestos:

Fijaremos un movimiento Browniano $B(t)$ y una filtración $\{F_t : a \leq t \leq b\}$, $a, b \in \mathbb{R}$ que satisfacen las siguientes condiciones:

- a) Para cada t , $B(t)$ es F_{t-} medible;
- b) Para cada $s \leq t$, la variable aleatoria $B(t) - B(s)$ es independiente de la σ -álgebra F_s .

Notación 2.1. Usaremos $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$ para denotar el espacio de todos los procesos estocásticos $f(t, \omega)$, $t \in [a, b]$, $\omega \in \Omega$ que satisfacen las siguientes condiciones:

- (1) $f(t, \omega)$ es adaptada a la filtración F_t ;
- (2) $\int_a^b E(|f(t)|^2)dt < \infty$.

Para definir la integral estocástica $\int_a^b f(t)dB(t)$ para $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$ seguiremos las ideas originales de Itô, por ello la construcción se divide en tres pasos. En el Paso 1 definimos la integral estocástica para procesos estocásticos escalón en $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$. En el Paso 2 se hace uso de un lema de aproximación fundamental. En el Paso 3 se define la integral estocástica para procesos estocásticos generales en $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Paso 1. f es un proceso estocástico escalón en $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Supongamos que f es un proceso estocástico escalón dado por:

$$f(t, \omega) = \sum_{i=1}^n \xi_{i-1}(\omega) 1_{[t_{i-1}, t_i)}(t),$$

donde ξ_{i-1} es $F_{t_{i-1}}$ -medible y $E(\xi_{i-1}^2) < \infty$. En este caso definimos

$$I(f) = \sum_{i=1}^n \xi_{i-1}(B(t_i) - B(t_{i-1})). \quad (2.1)$$

Lema 2.2. Sea $I(f)$ definida como en la ecuación (2.1). Entonces $EI(f) = 0$ y

$$E(|I(f)|^2) = \int_a^b E(|f(t)|^2)dt. \quad (2.2)$$

Demostración. Para cada $1 \leq i \leq n$ en la ecuación (2.1),

$$\begin{aligned} E\{\xi_{i-1}(B(t_i) - B(t_{i-1}))\} &= E\{E[\xi_{i-1}(B(t_i) - B(t_{i-1}))|F_{t_{i-1}}]\} \\ &= E\{\xi_{i-1}E[B(t_i) - B(t_{i-1})|F_{t_{i-1}}]\} \\ &= E\{\xi_{i-1}E(B(t_i) - B(t_{i-1}))\} \\ &= 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto, $EI(f) = 0$.

Por otra parte, tenemos

$$|I(f)|^2 = \sum_{i,j=1}^n \xi_{i-1} \xi_{j-1} (B(t_i) - B(t_{i-1}))(B(t_j) - B(t_{j-1})).$$

Notemos que para $i \neq j$, digamos $i < j$

$$\begin{aligned} & E\{\xi_{i-1} \xi_{j-1} (B(t_i) - B(t_{i-1}))(B(t_j) - B(t_{j-1}))\} \\ &= E\{E[\xi_{i-1} \xi_{j-1} (B(t_i) - B(t_{i-1}))(B(t_j) - B(t_{j-1})) | F_{t_{j-1}}]\} \\ &= E\{\xi_{i-1} \xi_{j-1} (B(t_i) - B(t_{i-1})) E[B(t_j) - B(t_{j-1}) | F_{t_{j-1}}]\} \\ &= 0. \end{aligned} \tag{2.3}$$

Ahora, para $i = j$ tenemos

$$\begin{aligned} E\{\xi_{i-1}^2 (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2\} &= E\{E[\xi_{i-1}^2 (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2 | F_{t_{i-1}}]\} \\ &= E\{\xi_{i-1}^2 E[(B(t_i) - B(t_{i-1}))^2]\} \\ &= E\{\xi_{i-1}^2 (t_i - t_{i-1})\} \\ &= (t_i - t_{i-1}) E(\xi_{i-1}^2). \end{aligned} \tag{2.4}$$

Por lo tanto, se sigue de las ecuaciones (2.3) y (2.4) que $E(|I(f)|^2) = \int_a^b E(|f(t)|^2) dt$.

□

Paso 2. Lema de Aproximación.

El siguiente resultado es necesario para dar la definición de integral estocástica en el caso de procesos estocásticos arbitrarios $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Lema 2.3. *Supongamos que $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$. Entonces existe una sucesión $\{f_n(t); n \geq 1\}$ de procesos estocásticos escalón en $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$ tal que*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_a^b E\{|f(t) - f_n(t)|^2\} dt = 0. \tag{2.5}$$

Demostración. Dividiremos la demostración en casos especiales y el caso general.

Caso 1: $E(f(t)f(s))$ es una función continua de $(t, s) \in [a, b]^2$.

Sea $\Delta_n = \{t_0, t_1, \dots, t_{n-1}, t_n\}$ una partición de $[a, b]$ y definimos un proceso estocástico $f_n(t, \omega)$ como:

$$f_n = f(t_{i-1}, \omega), \quad t_{i-1} < t \leq t_i, \quad n \in \mathbb{N}, \quad \omega \in \Omega.$$

Entonces $\{f_n(t, \omega)\}$ es una sucesión de procesos estocásticos escalón adaptados.

Por la continuidad de $E(f(t)f(s))$ en $[a, b]^2$ tenemos que

$$\lim_{s \rightarrow t} E\{|f(t) - f(s)|^2\} = 0,$$

lo cual implica que para cada $t \in [a, b]$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E\{|f(t) - f_n(t)|^2\} = 0. \quad (2.6)$$

Además, al usar la desigualdad $|\alpha - \beta|^2 \leq 2(|\alpha|^2 + |\beta|^2)$ obtenemos

$$|f(t) - f_n(t)|^2 \leq 2(|f(t)|^2 + |f_n(t)|^2).$$

Por lo tanto, para cada $t \in [a, b]$,

$$\begin{aligned} E\{|f(t) - f_n(t)|^2\} &\leq 2(E\{|f(t)|^2\} + E\{|f_n(t)|^2\}) \\ &\leq 4\left(\sup_{a \leq s \leq b} E\{|f(s)|^2\}\right). \end{aligned} \quad (2.7)$$

A partir de las ecuaciones (2.6) y (2.7), podemos aplicar el Teorema de Convergencia Dominada de Lebesgue para concluir que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_a^b E\{|f(t) - f(s)|^2\} dt = 0.$$

Caso 2: f es acotada.

En este caso, definamos un proceso estocástico g_n como

$$g_n(t, \omega) = \int_0^{n(t-a)} e^{-\tau} f(t - n^{-1}\tau, \omega) d\tau.$$

Notemos que g_n es adaptada a F_t y $\int_a^b E(|g_n(t)|^2) dt < \infty$.

- (a) Para cada n , $E(g_n(t)g_n(s))$ es una función continua de (t, s) .
Para probar (a), sea $u = t - n^{-1}\tau$. Reescribimos $g_n(t, \omega)$ como

$$g_n(t, \omega) = \int_a^b n e^{-n(t-u)} f(u, \omega) du.$$

A partir de lo anterior se obtiene que

$$\lim_{t \rightarrow s} E(|g_n(t) - g_n(s)|^2) = 0.$$

- (b) $\int_a^b E(|f(t) - g_n(t)|^2) dt \rightarrow 0$ cuando $n \rightarrow \infty$.
notemos que

$$f(t) - g_n(t) = \int_0^\infty e^{-\tau} (f(t) - f(t - n^{-1}\tau)) d\tau,$$

donde $f(t) = 0$ para $t < a$. Como $h(t) = e^{-t}$ para $t \geq 0$ es una densidad e induce una medida de probabilidad en $[0, \infty)$, podemos aplicar la desigualdad de Schwarz para obtener

$$|f(t) - g_n(t)|^2 \leq \int_0^\infty |f(t) - f(t - n^{-1}\tau)|^2 e^{-\tau} d\tau.$$

Además

$$\begin{aligned}
\int_a^b E(|f(t) - g_n(t)|^2) &\leq \int_a^b \int_0^\infty e^{-\tau} E(|f(t) - f(t - n^{-1}\tau)|^2) d\tau dt \\
&= \int_0^\infty e^{-\tau} \left(\int_a^b E(|f(t) - f(t - n^{-1}\tau)|^2) dt \right) d\tau \\
&= \int_0^\infty e^{-\tau} E \left(\int_a^b |f(t) - f(t - n^{-1}\tau)|^2 dt \right) d\tau.
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Como se supone que f es acotada, tenemos que

$$\int_a^b |f(t, \cdot) - f(t - n^{-1}\tau, \cdot)|^2 dt \rightarrow 0, \text{ casi seguramente,} \tag{2.9}$$

cuando $n \rightarrow \infty$. Entonces (b) se sigue de las ecuaciones (2.8) y (2.9).

Ahora, por (a) podemos aplicar el Caso 1 a g_n para cada n y así obtener un proceso estocástico escalón adaptado $f_n(t, \omega)$ tal que

$$\int_a^b E(|g_n(t) - f_n(t)|^2) dt \leq \frac{1}{n}. \tag{2.10}$$

Por (b) y la ecuación (2.10) tenemos que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_a^b E(|f(t) - f_n(t)|^2) dt = 0,$$

lo cual completa la demostración del caso 2.

Caso 3: El caso general para $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Sea $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$ un proceso estocástico arbitrario. Para cada n , definimos el siguiente proceso truncado

$$g_n(t, \omega) = \begin{cases} f(t, \omega), & \text{si } |f(t, \omega)| \leq n; \\ 0, & \text{si } |f(t, \omega)| > n. \end{cases}$$

Entonces, por el Teorema de Convergencia Dominada de Lebesgue,

$$\int_a^b E(|f(t) - g_n(t)|^2)dt \rightarrow 0, \quad \text{cuando } n \rightarrow \infty. \quad (2.11)$$

Ahora, para cada n aplicamos el Caso 2 a g_n para obtener un proceso estocástico escalón adaptado $f_n(t, \omega)$ tal que

$$\int_a^b E(|g_n(t) - f_n(t)|^2)dt \leq \frac{1}{n}. \quad (2.12)$$

Por lo tanto, la ecuación (2.5) se sigue de las ecuaciones (2.11) y (2.12). Esto prueba el lema. \square

Paso 3. La integral estocástica $\int_a^b f(t)dB(t)$ para $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Ahora podemos usar los Pasos 1 y 2 para definir la integral estocástica

$$\int_a^b f(t)dB(t), \quad f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega).$$

Usamos el Lema 2.3 para obtener una sucesión de procesos estocásticos escalón adaptados $\{f_n(t, \omega); n \geq n\}$ tal que la ecuación (2.5) se satisfaga. Para cada n , $I(f_n)$ es definida como en el Paso 1. Ahora, por el Lema 2.2 tenemos que

$$E(|I(f_n) - I(f_m)|^2) = \int_a^b E(|I(f_n) - I(f_m)|^2)dt \rightarrow 0, \quad \text{cuando } n, m \rightarrow \infty.$$

Por lo tanto, la sucesión $\{I(f_n)\}$ es una sucesión de Cauchy en $L^2(\Omega)$. Definimos

$$I(f) = \lim_{n \rightarrow \infty} I(f_n), \quad \text{en } L^2(\Omega). \quad (2.13)$$

Definición 2.4. El límite $I(f)$ definido en la ecuación (2.13) es la integral estocástica de f y se denota por $I(f) = \int_a^b f(t)dB(t)$.

Ejemplo 2.5.

$$\int_a^b B(t)dB(t) = \frac{1}{2}\{B(b)^2 - B(a)^2 - (b - a)\}$$

Notemos que $E[B(t)B(s)] = \min\{t, s\}$ es una función continua de t y s . Sea $\Delta_n = \{t_0, t_1, \dots, t_n\}$ una partición del intervalo $[a, b]$ y definamos el proceso estocástico $f_n(t, \omega)$, de la siguiente forma:

$$f_n(t, \omega) = B(t_{i-1}, \omega), \quad t_{i-1} < t \leq t_i.$$

Como $f_n \rightarrow B$ en L^2 por el Lema de Aproximación 2.3

$$\int_a^b B(t)dB(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} I(f_n), \text{ en } L^2(\Omega).$$

Por definición de la integral estocástica

$$I(f_n) = \sum_{i=1}^n B(t_{i-1})(B(t_i) - B(t_{i-1})).$$

Ahora, consideremos

$$L_n = \sum_{i=1}^n B(t_{i-1})(B(t_i) - B(t_{i-1})),$$

$$R_n = \sum_{i=1}^n B(t_i)(B(t_i) - B(t_{i-1}))$$

donde los puntos de evaluación para L_n y R_n son los extremos izquierdo y derecho del intervalo $[t_{i-1}, t_i]$, respectivamente.

Notemos que:

$$R_n - L_n = \sum_{i=1}^n (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2,$$

y

$$\begin{aligned} R_n + L_n &= \sum_{i=1}^n (B(t_i) + B(t_{i-1}))(B(t_i) - B(t_{i-1})) \\ &= \sum_{i=1}^n (B(t_i)^2 - B(t_{i-1})^2) \\ &= B(t_n)^2 - B(t_0)^2 \\ &= B(b)^2 - B(a)^2 \end{aligned}$$

En la ecuación $R_n - L_n$ despejamos R_n y sustituimos en $R_n + L_n = B(b)^2 - B(a)^2$ para obtener:

$$\begin{aligned} L_n &= B(b)^2 - B(a)^2 - R_n \\ &= B(b)^2 - B(a)^2 - \left(\sum_{i=1}^n (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2 + L_n \right). \end{aligned}$$

Entonces

$$2L_n = B(b)^2 - B(a)^2 - \sum_{i=1}^n (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2.$$

Por lo tanto

$$L_n = \frac{1}{2} \left(B(b)^2 - B(a)^2 - \sum_{i=1}^n (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2 \right).$$

Al tomar el límite, obtenemos

$$\int_a^b B(t)dB(t) = \frac{1}{2} \{B(b)^2 - B(a)^2 - (b - a)\}$$

donde $\sum_{i=1}^n (B(t_i) - B(t_{i-1}))^2 \rightarrow b - a$ en $L^2(\Omega)$ cuando $\|\Delta\| = \max_{1 \leq i \leq n} (t_i - t_{i-1})$ tiende a cero. Observemos que la existencia del límite de la suma es en realidad la variación cuadrática del Movimiento Browniano $B(t)$.

2.2. Propiedades de la Integral Estocástica de Itô

A continuación, se enuncian algunas propiedades de la integral estocástica, donde las demostraciones se encuentran en las páginas 53-55 de [8].

En particular, se usa la propiedad de Isometría 2.6 en demostraciones de algunos resultados que se enuncian en capítulos posteriores.

Teorema 2.6. (*Propiedad de Isometría*) Si $f \in L^2_{ad}([a, b] \times \Omega)$, entonces la integral de Itô $I(f) = \int_a^b f(t)dB(t)$ es una variable aleatoria con $E\{I(f)\} = 0$ y

$$E(|I(f)|^2) = \int_a^b E(|f(t)|^2) dt.$$

Lo anterior significa que la integral de Itô considerada como una función $I : L_{ad}^2([a, b] \times \Omega) \rightarrow L^2(\Omega)$ es una isometría con respecto a la métrica inducida por la norma.

Teorema 2.7. (*Propiedad de Martingala*). Si $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$, entonces el proceso estocástico

$$X_t = \int_a^t f(s)dB(s), \quad a \leq t \leq b,$$

es una martingala con respecto a la filtración $\{F_t : a \leq t \leq b\}$.

Teorema 2.8. (*Propiedad de Continuidad*) Si $f \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$, entonces el proceso estocástico

$$X_t = \int_a^t f(s)dB(s), \quad a \leq t \leq b,$$

es continua, es decir, casi todas sus trayectorias son funciones continuas en el intervalo $[a, b]$.

Observación 2.9. La integral de Itô $I(f)$ se extiende para procesos estocásticos $f(t)$ que satisfacen la siguiente condición $\int_a^t |f(t)|^2 dt < \infty$ casi seguramente. En este caso, la integral de Itô $I(f)$ es una variable aleatoria que en general no es integrable. La falta de integrabilidad en un proceso estocástico nos lleva al concepto de martingala local.

2.3. La Fórmula de Itô

La regla de la cadena de Leibniz-Newton nos dice $\frac{df(g(t))}{dt} = f'(g(t))g'(t)$ para f, g funciones diferenciables. Esta puede reescribirse en forma integral como:

$$f(g(t)) - f(g(a)) = \int_a^t f'(g(s))g'(s)ds.$$

El Cálculo de Itô trata con funciones aleatorias, es decir, procesos estocásticos, al querer obtener un resultado análogo al de Leibniz-Newton vamos a

considerar $B(t)$ un movimiento Browniano y f una función diferenciable, al hacer la composición $f(B(t))$, obtenemos la siguiente igualdad

$$\frac{df(B(t))}{dt} = f'(B(t))B'(t)$$

que no tiene sentido, ya que casi todas las caminatas de $B(t)$ no son diferenciables.

Por ello, a continuación presentamos algunos resultados que permitirán considerar a la Fórmula de Itô como una regla de la cadena en el Cálculo de Itô.

Teorema 2.10. *Si $B(t)$ es un movimiento Browniano en $[0, T]$ y $f(x)$ es una función de tipo C^2 en \mathbb{R} , entonces para cualquier $t \leq T$*

$$f(B(t)) = f(0) + \int_0^t f'(B(s))dB(s) + \frac{1}{2} \int_0^t f''(B(s))ds. \quad (2.14)$$

donde la primera integral es una integral de Itô y la segunda integral es una integral de Riemann para cada caminata de $B(s)$.

Demostración. Notemos primero que ambas integrales en (2.14) están bien definidas. Ahora, si $\{t_i^n\}$ es una partición del intervalo $[0, T]$ y vemos que

$$f(B(t)) = f(0) + \sum_{i=0}^{n-1} (f(B(t_{i+1}^n)) - f(B(t_i^n))).$$

Al aplicar la Fórmula de Taylor a $f(B(t_{i+1}^n)) - f(B(t_i^n))$ obtenemos

$$f(B(t_{i+1}^n)) - f(B(t_i^n)) = f'(B(t_i^n))(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n)) + \frac{1}{2} f''(\theta_i^n)(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2,$$

donde $\theta_i^n \in (B(t_i^n), B(t_{i+1}^n))$. Así,

$$\begin{aligned} f(B(t)) &= f(0) + \sum_{i=0}^{n-1} f'(B(t_i^n))(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n)) \\ &\quad + \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{n-1} f''(\theta_i^n)(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2. \end{aligned} \quad (2.15)$$

Al considerar los límites cuando $\delta_n \rightarrow 0$, la primera suma en (2.15) converge a la integral de Itô $\int_0^n f'(B(s))dB(s)$. Por el Teorema 2.11 la segunda suma en (2.15) converge a $\int_0^t f''(B(s))ds$. Esto demuestra el teorema. \square

Teorema 2.11. *Si g es una función continua y acotada y $\{t_i^n\}$ es una partición del intervalo $[0, T]$, entonces para cualquier $\theta_i^n \in (B(t_i^n), B(t_{i+1}^n))$, el límite en probabilidad es*

$$\lim_{\delta_n \rightarrow 0} \sum_{i=0}^{n-1} g(\theta_i^n)(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2 = \int_0^t g(B(s))ds. \quad (2.16)$$

Demostración. Tomemos primero θ_i^n como el extremo izquierdo del intervalo $(B(t_i^n), B(t_{i+1}^n))$.

Mostraremos que las sumas convergen en probabilidad

$$\sum_{i=0}^{n-1} g(\theta_i^n)(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2 \rightarrow \int_0^t g(B(s))ds. \quad (2.17)$$

Por la continuidad de $g(B(t))$ y la definición de la integral, se sigue que

$$\sum_{i=0}^{n-1} g(B(t_i^n))(t_{i+1}^n - t_i^n) \rightarrow \int_0^t g(B(s))ds. \quad (2.18)$$

A continuación mostraremos que la diferencia entre las sumas converge a cero en L^2 , es decir,

$$\sum_{i=0}^{n-1} g(\theta_i^n)(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2 - \sum_{i=0}^{n-1} g(B(t_i^n))(t_{i+1}^n - t_i^n) \rightarrow 0. \quad (2.19)$$

Consideremos $\Delta B_i = B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n)$ y $\Delta t_i = t_{i+1}^n - t_i^n$ y mediante el uso de condicionar observamos que el término cruzado en la siguiente expresión se anula

$$\begin{aligned} E\left(\sum_{i=0}^{n-1} g(B(t_i^n))((\Delta B_i)^2 - \Delta t_i)^2\right) &= E\sum_{i=0}^{n-1} g^2(B(t_i^n))(((\Delta B_i)^2 - \Delta t_i)^2 | F_t) \\ 2E\sum_{i=0}^{n-1} g^2(B(t_i^n))(\Delta t_i)^2 &\leq \delta 2E\sum_{i=0}^{n-1} g^2(B(t_i^n))\Delta t_i \rightarrow 0 \end{aligned}$$

cuando $\delta \rightarrow 0$. De lo anterior se sigue que

$$\sum_{i=0}^{n-1} g(B(t_i^n))((\Delta B_i)^2 - \Delta t_i) \rightarrow 0,$$

en la media cuadrática en L^2 , lo que implica (2.19) y que ambas sumas en las ecuaciones (2.18) y (2.17) tienen el mismo límite y por lo tanto (2.17) se satisface. Ahora para cualquier θ_i^n , tenemos que cuando $\delta_n \rightarrow 0$,

$$\begin{aligned} & \sum_{i=0}^{n-1} (g(\theta_i^n) - g(B(t_i^n)))(B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2 \\ & \max_i (g(\theta_i^n) - g(B(t_i^n))) \sum_{i=0}^{n-1} (B(t_{i+1}^n) - B(t_i^n))^2 \rightarrow 0. \end{aligned} \quad (2.20)$$

El primer término converge a cero casi seguramente por la continuidad de g y B , el segundo término converge en probabilidad a la variación cuadrática del Movimiento Browniano t , lo cual implica la convergencia en probabilidad en (2.20).

Por lo tanto, ambas sumas $\sum_{i=0}^{n-1} g(\theta_i^n)(\Delta B_i)^2$ y $\sum_{i=0}^{n-1} g(B(t_i^n))(\Delta B_i)^2$ tienen el mismo límite en probabilidad y el resultado se sigue por (2.17)

□

2.4. Fórmula de Itô Ligeramente Generalizada

Sea $f(x, t)$ una función de t y x . Sea $x = B(t)$ para tener un proceso estocástico $f(t, B(t))$. Note que t aparece en dos lugares, una como variable de f y por otra parte en el Movimiento Browniano $B(t)$ que aparece en el lugar de la x . Para la primera t podemos aplicar el cálculo de Leibniz-Newton, pero para la segunda t en $B(t)$, es necesario usar el cálculo de Itô.

Para este tipo de funciones, tenemos el siguiente resultado:

Teorema 2.12. Sea $f(t, x)$ una función continua con derivadas parciales $\frac{\partial f}{\partial t}$, $\frac{\partial f}{\partial x}$ y $\frac{\partial^2 f}{\partial x^2}$ continuas. Entonces

$$f(t, B(t)) = f(a, B(a)) + \int_a^t \frac{\partial f(s, B(s))}{\partial x} dB(s) + \int_a^t \left(\frac{\partial f(s, B(s))}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f(s, B(s))}{\partial x^2} \right) ds.$$

2.5. Fórmula de Itô en la Forma General

Observemos que la Fórmula de Itô en los teoremas 2.10 y 2.12 $f(B(t))$ y $f(t, B(t))$ tienen dos integrales, es decir, una integral de Itô y una de Riemann. Esto nos lleva a definir una clase de procesos estocásticos.

Notación 2.13. Usaremos $\mathcal{L}_{ad}(\Omega, L^1[a, b])$ para denotar el espacio de todos los procesos estocásticos $f(t)$ adaptados a la filtración $\{F_t\}$ tal que $\int_a^b |f(t)| dt < \infty$ casi seguramente.

Notación 2.14. Usaremos $\mathcal{L}_{ad}(\Omega, L^2[a, b])$ para denotar el espacio de todos los procesos estocásticos $f(t)$ que satisfacen las siguientes condiciones:

- (1) $f(t)$ es adaptada a la filtración $\{F_t\}$;
- (2) $\int_a^b |f(t)|^2 dt < \infty$ casi seguramente.

Definición 2.15. Un proceso de Itô es un proceso estocástico de la forma

$$X_t = X_a + \int_a^t f(s) dB(s) + \int_a^t g(s) ds, \quad a \leq t \leq b,$$

donde X_a es F_a -medible, $f \in \mathcal{L}_{ad}(\Omega, L^2[a, b])$, y $g \in \mathcal{L}_{ad}(\Omega, L^1[a, b])$.

Una forma más útil y conveniente para la escritura de la ecuación de la definición anterior es el siguiente *diferencial estocástico*:

$$dX_t = f(t)dB(t) + g(t)dt.$$

Cabe señalar que el diferencial estocástico no tiene significado por sí mismo ya que las caminatas del Movimiento Browniano no son diferenciables.

El siguiente teorema da la forma general de la fórmula de Itô.

Teorema 2.16. *Sea X_t un proceso de It3 dado por*

$$X_t = X_a + \int_a^t f(s)dB(s) + \int_a^t g(s)ds, \quad a \leq t \leq b.$$

Suponga que $\theta(t, x)$ es una funci3n continua con derivadas parciales $\frac{\partial\theta}{\partial t}$, $\frac{\partial\theta}{\partial x}$ y $\frac{\partial^2\theta}{\partial x^2}$ continuas. Entonces $\theta(t, X_t)$ tambi3n es un proceso de It3 y

$$\begin{aligned} \theta(t, X_t) &= \theta(a, X_a) + \int_a^t \frac{\partial\theta(s, X_s)}{\partial x} f(s)dB(s) \\ &+ \int_a^t \left[\frac{\partial\theta(s, X_s)}{\partial t} + \frac{\partial\theta(s, X_s)}{\partial x} g(s) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2\theta(s, X_s)}{\partial x^2} f(s)^2 \right] ds. \end{aligned} \quad (2.21)$$

Otra forma de obtener (2.21) es a trav3s de una derivaci3n simb3lica mediante el uso de expansi3n de Taylor y usando la Tabla 2.1 mnemot3cnica:

\times	$dB(t)$	dt
$dB(t)$	dt	0
dt	0	0

Tabla 2.1: Tabla de It3

Primero apliquemos la expansi3n de Taylor a $d\theta(t, X_t)$ para obtener la siguiente expresi3n

$$d\theta(t, X_t) = \frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial t} dt + \frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial x} dX_t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2\theta(t, X_t)}{\partial x^2} (dX_t)^2.$$

Si suistituimos $dX_t = f(t)dB(t) + g(t)dt$ y usamos la tabla 2.1 obtenemos que $(dX_t)^2 = f(t)^2 dt$. De esta manera

$$\begin{aligned} d\theta(t, X_t) &= \frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial t} dt + \frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial x} (f(t)dB(t) + g(t)dt) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2\theta(t, X_t)}{\partial x^2} f(t)^2 dt \\ &= \frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial x} f(t)dB(t) + \left(\frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial t} + \frac{\partial\theta(t, X_t)}{\partial x} g(t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2\theta(t, X_t)}{\partial x^2} f(t)^2 \right) dt. \end{aligned}$$

Finalmente, si integramos sobre el intervalo $[a, t]$ obtenemos la ecuación (2.21).

Recordemos que este cálculo sólo es simbólico, no es una demostración de la fórmula de Itô.

Capítulo 3

Ecuaciones Diferenciales Estocásticas

En esta sección definimos algunas propiedades y resultados que nos ayudan a demostrar el teorema de existencia y unicidad en la sección 3.1. Las demostraciones del lema 3.1 de B-G y el lema 3.5 se pueden consultar en [8].

Lema 3.1. (*Desigualdad de Bellman-Gronwall (B-G)*) Supongamos que $\phi \in L^1[a, b]$ satisfice

$$\phi(t) \leq f(t) + \beta \int_a^t \phi(s) ds, \quad \forall t \in [a, b].$$

Entonces

$$\phi(t) \leq f(t) + \beta \int_a^t f(s) e^{\beta(t-s)} ds.$$

En particular, cuando $f(t)$ es una constante α tenemos

$$\phi(t) \leq \alpha e^{\beta(t-a)}, \quad \forall t \in [a, b].$$

Definición 3.2. Una función medible $g(t, x)$ en $[a, b] \times \mathbb{R}$ satisface la condición de Lipschitz en x si existe una constante $K > 0$, tal que

$$|g(t, x) - g(t, y)| \leq K |x - y|, \quad \forall t \in [a, b], \quad x, y \in \mathbb{R}.$$

Definición 3.3. Una función medible $g(t, x)$ en $[a, b] \times \mathbb{R}$ se dice que satisface la condición de crecimiento lineal en x , si existe una constante $K > 0$, tal que

$$|g(t, x)| \leq K(1 + |x|), \quad \forall a \leq t \leq b, \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.1)$$

Observación 3.4. Si tomamos en cuenta las siguientes desigualdades para toda $x \geq 0$;

$$1 + x^2 \leq (1 + x)^2 \leq 2(1 + x^2).$$

Notamos que la condición en la ecuación (3.1) es equivalente a la existencia de una constante $C > 0$ tal que

$$|g(t, x)|^2 \leq C(1 + x^2), \quad \forall t \in [a, b], \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.2)$$

Lema 3.5. Sea $\{\theta_n\}_{n=1}^\infty$ una sucesión de funciones en $L^1[a, b]$ que satisfacen la siguiente desigualdad

$$\theta_{n+1}(t) \leq f(t) + \beta \int_a^t \theta_n(s) ds, \quad \forall t \in [a, b],$$

donde $f \in L^1[a, b]$ y β es una constante positiva.

Entonces la desigualdad

$$\theta_{n+1}(t) \leq f(t) + \beta \int_a^t f(u) e^{\beta(t-u)} du + \beta^n \int_a^t \frac{(t-u)^{n-1}}{(n-1)!} \theta_1(u) du$$

se satisface para cualquier $n \geq 1$. En particular, cuando $f(t) \equiv \alpha$ y $\theta_1 \equiv c$ son constantes, entonces la siguiente desigualdad se satisface para cualquier $n \geq 1$:

$$\theta_{n+1}(t) \leq \alpha e^{\beta(t-a)} + c \frac{\beta^n (t-a)^n}{n!}.$$

3.1. Teorema de existencia y unicidad

Definición 3.6. Un proceso estocástico conjuntamente medible X_t , con respecto a la σ -álgebra producto de $[a, b]$ y \mathbb{R} , $t \in [a, b]$, es una solución de la ecuación integral estocástica

$$X_t = \xi + \int_a^t \sigma(s, X_s) dB(s) + \int_a^t f(s, X_s) ds, \quad t \in [a, b], \quad (3.3)$$

si satisface las siguientes condiciones:

- (1) El proceso estocástico $\sigma(t, X_t)$ pertenece a $\mathcal{L}_{ad}(\Omega, L^2[a, b])$,
 $\int_a^t \sigma(s, X_s) dB(s)$ es una integral de Itô para cualquier $t \in [a, b]$.
- (2) Casi todas las caminatas del proceso estocástico $f(t, X_t)$ pertenecen a $L^1[a, b]$.
- (3) Para cada $t \in [a, b]$, la ecuación (3.3) se satisface casi seguramente.

Lema 3.7. Sean $\sigma(t, x)$ y $f(t, x)$ funciones medibles en $[a, b] \times \mathbb{R}$ que satisfacen la condición de Lipschitz en x . Supongamos que ξ es una variable aleatoria F_a -medible con $E(\xi^2) < \infty$. Entonces la ecuación integral estocástica (3.3) tiene a lo más una solución continua.

Demostración. Sean X_t y Y_t dos soluciones continuas de la ecuación integral (3.3).

Consideremos $Z_t = X_t - Y_t$, entonces Z_t es un proceso estocástico continuo y

$$Z_t = \int_a^t (\sigma(s, X_s) - \sigma(s, Y_s)) dB(s) + \int_a^t (f(s, X_s) - f(s, Y_s)) ds.$$

Haremos uso de la desigualdad $(a + b)^2 \leq 2(a^2 + b^2)$ para obtener

$$Z_t^2 \leq 2 \left[\left(\int_a^t (\sigma(s, X_s) - \sigma(s, Y_s)) dB(s) \right)^2 + \left(\int_a^t (f(s, X_s) - f(s, Y_s)) ds \right)^2 \right]. \quad (3.4)$$

Por la condición de Lipschitz de la función $\sigma(t, x)$ y el Teorema 2.6, tenemos

$$\begin{aligned} E \left(\int_a^t (\sigma(s, X_s) - \sigma(s, Y_s)) dB(s) \right)^2 &= \int_a^t E [(\sigma(s, X_s) - \sigma(s, Y_s))^2] ds \\ &\leq K^2 \int_a^t E(Z_s^2) ds. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Por otra parte, por la condición de Lipschitz de la función $f(t, x)$ y la desigualdad de Jensen,

$$\begin{aligned} \left(\int_a^t (f(s, X_s) - f(s, Y_s)) ds \right)^2 &\leq (t-a) \int_a^t (f(s, X_s) - f(s, Y_s))^2 ds \\ &\leq (b-a)K^2 \int_a^t Z_s^2 ds. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Si sumamos las desigualdades (3.5) y (3.6) en la desigualdad (3.4) vemos que

$$E(Z_t^2) \leq 2K^2(1+b-a) \int_a^t E(Z_s^2) ds.$$

Por la desigualdad de B-G Lema 3.1 tenemos que $E(Z_t^2) = 0$ para todo $t \in [a, b]$. De esta manera $Z_t = 0$ casi seguramente para cualquier $t \in [a, b]$.

Sea $\{r_1, r_2, \dots\}$ una enumeración de los números racionales en el intervalo $[a, b]$, entonces para cada r_n existe Ω_n de modo que $P(\Omega_n) = 1$ y $Z_{r_n}(\omega) = 0$ para todo $\omega \in \Omega_n$.

Ahora consideremos $\Omega' = \bigcap_{n=1}^{\infty} \Omega_n$, entonces $P(\Omega') = 1$ y para cada $\omega \in \Omega'$ tenemos $Z_{r_n}(\omega) = 0$ para todo n ; como Z_t es un proceso estocástico continuo, entonces existe Ω'' de modo que $P(\Omega'') = 1$ y para cada $\omega \in \Omega''$, la función $Z_t(\omega)$ es una función continua de t .

Finalmente, sea $\Omega_0 = \Omega' \cap \Omega''$, entonces $P(\Omega_0) = 1$ y para cada $\omega \in \Omega_0$, la función $Z_t(\omega)$ es una función continua que se anula en todos los números racionales en $[a, b]$, es decir, para cada $\omega \in \Omega_0$ la función $Z_t(\omega)$ es cero para todo $t \in [a, b]$ y por lo tanto X_t y Y_t son el mismo proceso estocástico continuo. \square

Teorema 3.8. (*Existencia y Unicidad*) Sean $\sigma(t, x)$ y $f(t, x)$ funciones medibles en $[a, b] \times \mathbb{R}$ que satisfacen la condición de Lipschitz y la condición de crecimiento lineal en x . Suponga que ξ es una variable aleatoria F_a medible con $E[\xi^2] < \infty$. Entonces la ecuación integral

$$X_t = \xi + \int_a^t \sigma(s, X_s) dB(s) + \int_a^t f(s, X_s) ds \quad t \in [a, b]$$

tiene una única solución continua.

Demostración. La unicidad de una solución continua se da por el Lema 3.7; por lo que procedemos a probar la existencia de una solución.

Como las funciones σ y f satisfacen la condición de Lipschitz, existen constantes C_1 y C_2 tal que cumplen (3.2), además, como σ y f satisfacen la condición de crecimiento lineal, existen constantes K_1 y K_2 tal que cumplen (3.2), si $C = \max\{C_1, C_2, K_1, K_2\}$, entonces se satisfacen las siguientes desigualdades para cualesquiera $t \in [a, b]$ y $x, y \in \mathbb{R}$:

$$|\sigma(t, x) - \sigma(t, y)| \leq C|x - y|, \quad |f(t, x) - f(t, y)| \leq C|x - y|; \quad (3.7)$$

$$|\sigma(t, x)|^2 \leq C(1 + x^2), \quad |f(t, x)|^2 \leq C(1 + x^2). \quad (3.8)$$

Utilizaremos un procedimiento de iteración similar para las ecuaciones diferenciales ordinarias para construir una solución de la ecuación integral estocástica $X_t = \xi + \int_a^t \sigma(s, X_s)dB(s) + \int_a^t f(s, X_s)ds$, $t \in [a, b]$

Definamos inductivamente una sucesión $\{X_t^{(n)}\}_{n=1}^\infty$ de procesos estocásticos continuos con la condición de que $X_t^{(1)} \equiv \xi$ y para $n \geq 1$,

$$X_t^{n+1} = \xi + \int_a^t \sigma(s, X_s^{(n)})dB(s) + \int_a^t f(s, X_s^{(n)})ds. \quad (3.9)$$

Notemos que $X_t^{(1)} = \xi$ pertenece a $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$ y por la definición del $X_t^{(n)}$ pertenece a $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Por la condición de crecimiento lineal (3.8) tenemos que

$$\begin{aligned} |\sigma(t, X_t^{(n)})|^2 &\leq C(1 + X_t^{n2}), \\ \int_a^b \sigma(t, X_t^{(n)})^2 &\leq C(b - a) + C \int_a^b X_t^{(n)2} dt, \\ E \int_a^b \sigma(t, X_t^{(n)})^2 &\leq C(b - a) + CE \int_a^b X_t^{(n)2} dt. \end{aligned}$$

Como $X_t^{(n)} \in L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$, $\int_a^b |X_t^{(n)}|^2 dt < \infty$, por lo tanto

$$E \int_a^b \sigma(t, X_t^{(n)})^2 \leq C(b - a) + CE \int_a^b X_t^{(n)2} dt < \infty; \quad (3.10)$$

además

$$\int_a^t |f(s, X_s^{(n)})| ds \leq \sqrt{C(b - a)} \left(\int_a^b (1 + |X_t^{(n)}|^2) dt \right)^{1/2} < \infty, \text{ c.s.} \quad (3.11)$$

Así, la primera integral en (3.9) es una integral de Itô, mientras que la segunda integral es una integral de Lebesgue en t para casi todo $\omega \in \Omega$. De esta forma, $X_t^{(n)}$ es un proceso estocástico continuo y adaptado a la filtración $\{F_t\}$. Más aún, como $|a + b + c|^2 \leq 3(a^2 + b^2 + c^2)$, tenemos que

$$|X_t^{(n+1)}|^2 \leq 3 \left[\xi^2 + \left(\int_a^t \sigma(s, X_s^{(n)}) dB(s) \right)^2 + \left(\int_a^t f(s, X_s^{(n)}) ds \right)^2 \right]. \quad (3.12)$$

Por las condiciones de crecimiento lineal en (3.10) y (3.11) y la desigualdad (3.12) se obtiene lo siguiente

$$E \int_a^b |X_t^{(n+1)}|^2 dt < \infty.$$

Esto muestra que el proceso estocástico $X_t^{(n+1)}$ pertenece a $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$. De este modo, hemos construido por inducción una sucesión de procesos estocásticos continuos $\{X_t^{(n+1)}\}_{n=1}^\infty$ en el espacio $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega)$.

Estimaremos $E(|X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)}|^2)$, para ello definimos

$$Y_t^{(n+1)} = \int_a^t \sigma(s, X_s^{(n)}) dB(s), \quad Z_t^{(n+1)} = \int_a^t f(s, X_s^{(n)}) ds.$$

De esta manera, $X_t^{(n+1)} = \xi + Y_t^{(n+1)} + Z_t^{(n+1)}$.

Como $(a + b)^2 \leq 2(a^2 + b^2)$ para cualesquiera números reales a y b , tenemos que

$$\begin{aligned} E[|X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)}|^2] &= E \left(\left[\int_a^t \sigma(s, X_s^{(n)}) ds - \int_a^t \sigma(s, X_s^{(n-1)}) ds \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \int_a^t f(s, X_s^{(n)}) ds - \int_a^t f(s, X_s^{(n-1)}) ds \right]^2 \right) \\ &\leq 2 \left[E(|Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)}|^2) + E(|Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)}|^2) \right]. \end{aligned} \quad (3.13)$$

Por la condición de Lipschitz (3.7) y el Teorema 2.6,

$$\begin{aligned}
E \left(|Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)}|^2 \right) &= \int_a^t E \left(|\sigma(s, X_s^{(n)}) - \sigma(s, X_s^{(n-1)})|^2 \right) ds \\
&\leq C^2 \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds. \tag{3.14}
\end{aligned}$$

Similarmente, hacemos uso de la condición de Lipschitz (3.7) y la desigualdad de Jensen para obtener

$$\left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right|^2 \leq (b-a)C^2 \int_a^t |X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 ds. \tag{3.15}$$

Entonces, al tomar la esperanza y usar el teorema 2.6

$$E \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right|^2 \leq (b-a)C^2 \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds. \tag{3.16}$$

Las desigualdades (3.13),(3.14) y (3.16) implican que para cualquier $n \geq 2$,

$$\begin{aligned}
E \left(|X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)}|^2 \right) &\leq 2 \left\{ C^2 \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds \right. \\
&\quad \left. + (b-a)C^2 \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds \right\} \\
&= 2 \left\{ C^2 \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds (1 + b - a) \right\} \\
&= 2C^2(1 + b - a) \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds.
\end{aligned}$$

Por lo tanto

$$E \left(|X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)}|^2 \right) \leq 2C^2(1 + b - a) \int_a^t E \left(|X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 \right) ds.$$

Por otra parte, por la condición de crecimiento lineal (3.8),

$$E \left(|X_t^{(2)} - X_t^{(1)}|^2 \right) \leq 2C^2(1 + b - a) \int_a^t (1 + E(\xi^2)) ds.$$

Ahora, por el Lema 3.5

$$E \left(\left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right|^2 \right) \leq \rho \frac{\beta^n (t-a)^n}{n!} \quad (3.17)$$

donde $\rho = 1 + E(\xi^2)$ y $\beta = 2C^2(1+b-a)$.

Ahora notemos que para cualquier $t \in [a, b]$,

$$\left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| \leq \left| Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)} \right| + \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right|.$$

De esta forma, tenemos que

$$\sup_{a \leq t \leq b} \left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| \leq \sup_{a \leq t \leq b} \left| Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)} \right| + \sup_{a \leq t \leq b} \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right|,$$

lo cual implica que

$$\begin{aligned} & \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| > \frac{1}{n^2} \right\} \\ & \subset \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)} \right| > \frac{1}{2n^2} \right\} \cup \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right| > \frac{1}{2n^2} \right\}. \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$\begin{aligned} P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| > \frac{1}{n^2} \right\} & \leq P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)} \right| > \frac{1}{2n^2} \right\} \\ & \quad + P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right| > \frac{1}{2n^2} \right\}. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Al aplicar la desigualdad de Doob para submartingalas y las desigualdades (3.14) y (3.17) tenemos que

$$\begin{aligned} P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Y_t^{(n+1)} - Y_t^{(n)} \right| > \frac{1}{2n^2} \right\} & \leq 4n^4 E \left(\left| Y_b^{(n)} - Y_b^{(n-1)} \right|^2 \right) \\ & \leq 4n^4 C^2 \int_a^b E \left(\left| X_t^{(n)} - X_t^{(n-1)} \right|^2 \right) dt \\ & \leq 4n^4 C^2 \rho \frac{\beta^{n-1} (b-a)^n}{n!}. \end{aligned} \quad (3.19)$$

Por otra parte, de la desigualdad (3.15), tenemos que

$$\left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right|^2 \leq (b-a)C^2 \int_a^t |X_s^{(n)} - X_s^{(n-1)}|^2 ds,$$

lo cual implica

$$\sup_{a \leq t \leq b} \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right|^2 \leq C^2(b-a) \int_a^b |X_t^{(n)} - X_t^{(n-1)}|^2 ds.$$

De esta desigualdad y la desigualdad (3.17), vemos que

$$\begin{aligned} P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right| > \frac{1}{2n^2} \right\} &\leq 4n^4 E \left[\left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| Z_t^{(n+1)} - Z_t^{(n)} \right| \right\}^2 \right] \\ &\leq 4n^4 C^2 (b-a) \rho \frac{\beta^{(n-1)}(b-a)^n}{n!}. \end{aligned} \quad (3.20)$$

Se sigue de las desigualdades (3.18), (3.19) y (3.20),

$$\begin{aligned} P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| > \frac{1}{n^2} \right\} &\leq 4n^4 C^2 \rho \beta^{n-1} \frac{(b-a)^n}{n!} + 4n^4 C^2 (b-a) \rho \beta^{n-1} \frac{(b-a)^n}{n!} \\ &= \left(4n^4 C^2 \rho \beta^{n-1} \frac{(b-a)^n}{n!} \right) (1 + b-a) \\ &= 2n^4 \rho \beta^n \frac{(b-a)^n}{n!}, \end{aligned}$$

por lo tanto,

$$P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| > \frac{1}{n^2} \right\} \leq 2\rho \frac{n^4 \beta^n (b-a)^n}{n!}.$$

Observamos que la serie $\sum_n \frac{n^4 \beta^n (b-a)^n}{n!}$ es convergente, además por el Lema de Borel -Cantelli, tenemos

$$P \left\{ \sup_{a \leq t \leq b} \left| X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right| > \frac{1}{n^2} \text{ i.o.} \right\} = 0.$$

Esto implica que la serie $\xi + \sum_{n=1}^{\infty} \left(X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)} \right)$ converge uniformemente en $[a, b]$ a X_t con probabilidad 1. Notemos que la n -ésima suma parcial de esta serie es $X_t^{(n)}$. De esta forma, con probabilidad 1

$$\lim_{n \rightarrow \infty} X_t^{(n)} = X_t, \quad \text{uniformemente para } t \in [a, b].$$

Por lo anterior, el proceso estocástico X_t es continuo y adaptado a la filtración $\{F_t : a \leq t \leq b\}$ por construcción, además, la desigualdad (3.17) implica que

$$\|X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)}\| \leq \sqrt{\rho} \frac{\beta^{n/2} (b-a)^{n/2}}{\sqrt{n!}},$$

donde $\|\cdot\|$ es la norma en $L^2(\Omega)$. De esta desigualdad implica que para cada t , las series $\xi + \sum_{n=1}^{\infty} (X_t^{(n+1)} - X_t^{(n)})$ converge en $L^2(\Omega)$ y

$$\|X_t\| \leq \|\xi\| + \sum_{n=1}^{\infty} \sqrt{\rho} \frac{\beta^{n/2} (b-a)^{n/2}}{\sqrt{n!}}.$$

De esta desigualdad se sigue $E \int_a^b |X_t|^2 dt < \infty$. Por lo tanto, el proceso estocástico X_t pertenece al espacio $L_{ad}^2([a, b] \times \Omega) \subset \mathcal{L}_{ad}(\Omega, L^2[a, b])$.

Podemos verificar que X_t satisface las condiciones (1) y (2) de la definición 3.6. Por otra parte, vemos que cuando $n \rightarrow \infty$ los signos se pueden eliminar dentro de la integral en (3.9) para obtener

$$X_t = \xi + \int_a^t \sigma(s, X_s) dB(s) + \int_a^t f(s, X_s) ds.$$

Por lo tanto, X_t es una solución de la ecuación (3.3). Esto termina la demostración. \square

3.2. Propiedad de Markov

En esta sección enunciamos una propiedad que cumplen las soluciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas bajo ciertas condiciones, es la *propiedad de Markov*, la demostración se puede consultar en [8]. Esta propiedad permite calcular explícitamente la función de verosimilitud para estimar los parámetros de las ecuaciones diferenciales estocásticas propuestas en los modelos del siguiente capítulo.

Teorema 3.9. Sean $\sigma(t, x)$ y $f(t, x)$ funciones medibles en $[a, b] \times \mathbb{R}$ que satisfacen las condiciones de Lipschitz y de crecimiento lineal en x . Supongamos que ξ es una variable aleatoria F_a -medible con $E(\xi^2) < \infty$.

Entonces la solución de la ecuación integral estocástica

$$X_t = \xi + \int_a^t \sigma(s, X_s) dB(s) + \int_a^t f(s, X_s) ds \quad a \leq t \leq b,$$

es un proceso de Markov.

Capítulo 4

Aplicación

Los modelos de ecuaciones diferenciales estocásticas juegan un papel relevante en muchas áreas de aplicación como en biología, epidemiología, modelos de población, finanzas, farmacología, entre otras más; su estudio recae principalmente en que proporcionan un grado adicional de realismo si se compara con sus contrapartes deterministas.

En este capítulo se consideran las extensiones estocásticas de dos modelos deterministas en farmacocinética, donde uno de los principales problemas es el desconocer los parámetros que se ven involucrados en los modelos, por ello, además de plantear el modelo y calcular su solución, bajo ciertas condiciones, se estiman los parámetros de las ecuaciones diferenciales estocásticas resultantes en los dos modelos.

4.1. Conceptos básicos de farmacocinética

Los propósitos de la farmacocinética además de estudiar las velocidades de cambio de concentraciones de fármacos es construir modelos adecuados para la interpretación de datos que se obtengan experimentalmente al monitorear las concentraciones de ciertos fármacos en organismos.

Una de las ventajas que se tiene al construir los modelos es el usar el razonamiento matemático, este nos permite conocer la manera en que se comportará determinado fármaco conociendo algunas de sus características básicas.

4.2. Análisis compartimental

De acuerdo a [4], los modelos en farmacocinética suponen al organismo dividido en diferentes regiones en las cuales el fármaco se distribuye después de su entrada al torrente circulatorio. Si consideramos que cada órgano, tejido, célula o grupo de células poseen diferentes características físico-químicas y distintos grados de afinidad por los fármacos, podemos suponer que el organismo humano o animal está conformado por múltiples compartimientos, donde por compartimiento se entenderá como una fracción de material biológico en el que el fármaco se distribuye uniformemente y representa las mismas propiedades cinéticas.

El modelo más simple es el llamado *modelo abierto de un compartimiento*. El término *abierto* se refiere al hecho de que existe un sentido unidireccional de entrada y salida (absorción y eliminación).

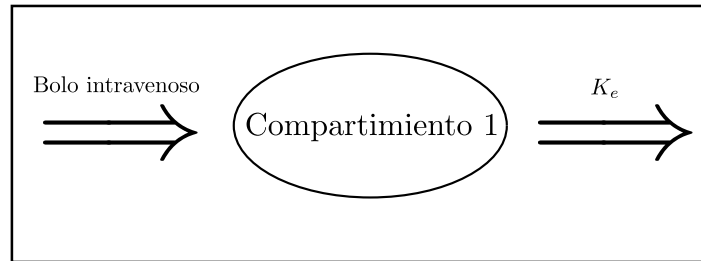


Figura 4.1: Modelo de un compartimiento

El modelo abierto de un compartimiento supone al organismo como un todo homogéneo en el cual se distribuye el fármaco en forma semejante y casi instantánea cuando entra ya sea por un proceso de absorción o bien directamente por medio de una inyección intravenosa. Este tipo de compartimiento estaría formado principalmente por el volumen sanguíneo y los tejidos altamente irrigados, tales como el hígado, los pulmones, los riñones, etc. Este modelo supone también que las velocidades de intercambio entre las diferentes partes del mismo compartimiento, por ejemplo, desde la sangre hacia el hígado, así como el proceso inverso, serían idénticas.

Es posible visualizar también modelos de dos o más compartimientos, representados por tejidos u órganos en los cuales el intercambio es más lento.

A pesar de que este modelo es limitado en cuanto al número de fármacos que puede representar adecuadamente, constituye el modelo más simple en farmacocinética y posee la ventaja de que sus principios pueden ser aplicados a esquemas más complejos.

El modelo abierto de un compartimiento puede variar respecto al compartimiento cinético, al tipo de administración y al mecanismo de eliminación, por lo cual se consideran por separado los casos en los que la entrada del fármaco al torrente circulatorio se realiza mediante una inyección intravenosa rápida, una infusión intravenosa a velocidad constante o a una administración que implique una absorción de primer orden (oral, rectal, intramuscular, etc.).

4.3. Primer modelo: Black-Scholes

Consideremos un modelo de farmacocinética de un compartimiento de acuerdo a [4] que presenta una eliminación conforme a una cinética de primer orden K_e luego de una inyección intravenosa con dosis del fármaco D . La cinética de primer orden implica que la velocidad a la cual se produce un proceso es proporcional a la cantidad o concentración de medicamento existente en el compartimiento .

La ecuación que describe el proceso de cambio de la cantidad de fármaco en el compartimiento en función del tiempo es

$$\frac{dC_t}{dt} = -K_e C_t; \quad C_0 = \frac{D}{V}, \quad (4.1)$$

donde $\frac{dC_t}{dt}$ es la velocidad de cambio de la cantidad de fármaco en el organismo, V es el volumen del compartimiento y el signo negativo en el segundo miembro de la ecuación (4.1) indica que la cantidad decrece con el tiempo.

La solución de la ecuación diferencial ordinaria de primer orden (4.1) es

$$C_t = C_0 e^{-K_e t}, \quad \forall t \in [0, T], \quad T \in \mathbb{N},$$

C_0 representa la cantidad inicial de fármaco en el organismo equivalente a la dosis administrada y C_t es la cantidad de fármaco a un tiempo t .

Ahora, consideremos la contraparte estoástica de acuerdo a [12], supongamos que K_e no es una constante en el tiempo pero su valor oscila aleatoriamente alrededor de un valor medio como $K_e + \gamma W(t)$ donde $W(t)$ es un ruido blanco y γ es una constante. Al incorporar este ruido dentro del modelo determinista (4.1), tenemos la siguiente ecuación diferencial estocástica

$$\begin{aligned} dC_t &= -(K_e + \gamma W(t))dt \\ &= -K_e C_t + \gamma C_t W(t)dt, \end{aligned}$$

si reemplazamos el ruido blanco $W(t)$ por $\frac{dB(t)}{dt}$ como en [10], la ecuación diferencial estocástica queda expresada de la siguiente forma

$$dC_t = -K_e C_t dt + \gamma C_t dB(t), \quad C_0 = \frac{D}{V}. \quad (4.2)$$

Esta ecuación diferencial estocástica es conocida como *Ecuación de Black-Scholes*, que en finanzas es generalmente utilizado para describir el comportamiento temporal del precio de un activo riesgoso (ver [9]).

En la siguiente sección procedemos a resolverla para posteriormente estimar los parámetros de dicha ecuación.

4.4. Solución de la ecuación de Black-Scholes

Consideremos la ecuación de Black-Scholes en su forma general

$$dX_t = \mu X_t dt + \sigma X_t dB(t), \quad X_0 = x_0, \quad (4.3)$$

donde σ y μ son constantes.

Notemos que la ecuación (4.3) la podemos escribir de la siguiente manera

$$\frac{dX_t}{X_t} = \mu dt + \sigma dB(t),$$

y al integrar sobre el intervalo $[0, t]$, obtenemos la siguiente expresión

$$\int_0^t \frac{dX_t}{X_t} = \int_0^t \mu dt + \int_0^t \sigma dB(t) = \mu t + \sigma B(t). \quad (4.4)$$

Para resolver la ecuación diferencial estocástica (4.3) usaremos la fórmula de Itô, para ello, consideremos la función $\theta(t, x) = \ln(x)$ con $x > 0$, cuyas derivadas parciales son $\frac{\partial \theta}{\partial t} = 0$, $\frac{\partial \theta}{\partial x} = \frac{1}{x}$ y $\frac{\partial^2 \theta}{\partial x^2} = -\frac{1}{x^2}$.

Por la fórmula de Itô tenemos

$$\begin{aligned} d(\ln X_t) &= \frac{1}{X_t} dX_t + \frac{1}{2} \left(-\frac{1}{X_t^2} \right) (dX_t)^2 \\ &= \frac{dX_t}{X_t} - \frac{1}{2X_t^2} \sigma^2 X_t^2 dt \\ &= \frac{dX_t}{X_t} - \frac{1}{2} \sigma^2 dt. \end{aligned}$$

Al integrar sobre el intervalo $[0, t]$ y usar la ecuación (4.4), obtenemos las siguientes expresiones

$$\int_0^t d(\ln X_t) = \int_0^t \frac{dX_t}{X_t} - \int_0^t \left(\frac{1}{2} \sigma^2 dt \right),$$

así

$$\ln(X_t) - \ln(X_0) = \mu t + \sigma B(t) - \frac{1}{2} \sigma^2 t,$$

de esta manera

$$\ln \left(\frac{X_t}{X_0} \right) = \left(\mu - \frac{1}{2} \sigma^2 \right) t + \sigma B(t). \quad (4.5)$$

Al aplicar la función exponencial en la ecuación (4.5) tenemos la solución de la ecuación de Black-Scholes (4.3).

$$X_t = X_0 \exp \left(\left(\mu - \frac{1}{2} \sigma^2 \right) t + \sigma B(t) \right). \quad (4.6)$$

Si regresamos a nuestro primer modelo (4.2), la solución queda expresada de la forma siguiente

$$C_t = \frac{D}{V} e^{-K_e t} \exp \left(\left(-\frac{\gamma^2}{2} \right) t + \gamma B(t) \right). \quad (4.7)$$

La solución de la ecuación diferencial estocástica es un *Movimiento Browniano Geométrico*. Este proceso estocástico es log-normal por lo que sólo toma valores positivos, esta propiedad es relevante al modelar concentraciones.

4.5. Segundo modelo: Vasicek

En la formulación determinista, un modelo de compartimento puede ser definido de acuerdo a [5] como una variable C_t (por lo general una concentración) cuya cinética se rige por la ecuación diferencial

$$\frac{dC_t}{dt} = -K_e C_t + f(t), \quad C_0 = \frac{D}{V}, \quad (4.8)$$

donde $K_e > 0$ es la constante de eliminación desde el compartimento y $f(t)$ es la función de entrada, esta función es proporcional a la velocidad de entrada en el compartimento.

En algunos estudios farmacocinéticos, con medicamentos de inhalación o infusión intravenosa, la administración se produce a una velocidad esencialmente constante, $K_a > 0$, para un intervalo de tiempo $[0, T]$. Por lo tanto, C_t representa la concentración del medicamento en el compartimento y la función de entrada es $f(t) = \frac{K_a}{V}$, donde V es el volumen de distribución aparente del fármaco.

En el período de tiempo T , la función $f(t)$ puede ser sometido a fluctuaciones imprevisibles de muchas fuentes (variabilidad en la absorción pulmonar, variabilidad de las condiciones fisiopatológicas cuando la infusión del fármaco se alarga en el tiempo) y en consecuencia, se añade un proceso aleatorio para la función de entrada $f(t)$. Esta aleatoriedad afecta al modelo compartimental determinista.

Para proponer nuestro segundo modelo vamos a suponer que una cantidad de fármaco D , se distribuye a una velocidad K_a por un período de tiempo T en un sistema de un solo compartimento lineal con velocidad de transferencia (o constante de velocidad de eliminación) K_e . De esta manera, el sistema se

describe por la ecuación diferencial (4.8).

Como nuestro objetivo es describir las variaciones aleatorias de la velocidad de infusión, consideramos que la razón de entrada en el compartimiento varía con el tiempo de acuerdo a

$$f(t) = r + \gamma W(t), \quad (4.9)$$

donde $r = \frac{K_a}{V}$ es el valor medio constante de $f(t)$, $\gamma > 0$ es el coeficiente de difusión constante y $W(t)$ es un ruido blanco. Al tomar en cuenta la hipótesis (4.9), el modelo (4.8) se convierte en la siguiente ecuación diferencial estocástica

$$dC_t = [r - K_e C_t]dt + \gamma dB(t), \quad C_0 = \frac{D}{V}, \quad (4.10)$$

donde la variable C_t es la concentración del medicamento en el compartimiento y $B(t)$ es un movimiento Browniano.

Esta ecuación diferencial estocástica es conocida como *Ecuación de Vasicek*, que en finanzas describe la evolución de las tasas de interés (ver [9]).

En la siguiente sección procedemos a resolverla para posteriormente también estimar los parámetros.

4.6. Solución de la ecuación de Vasicek

Consideremos el modelo de Vasicek en su forma general

$$dX_t = \alpha(\mu - X_t)dt + \sigma dB(t), \quad X_0 = x_0. \quad (4.11)$$

A continuación, utilizando el cálculo de Itô, resolveremos la ecuación diferencial estocástica (4.11).

Para poder resolverla, primero vamos a reformular dicha ecuación haciendo el siguiente cambio de variable

$$R_t = X_t - \mu, \quad (4.12)$$

de esta manera, tenemos que

$$\begin{aligned} X_t &= R_t + \mu t \text{ y} \\ dX_t &= dR_t. \end{aligned} \quad (4.13)$$

Al sustituir (4.13) en (4.11) obtenemos

$$dR_t = -\alpha R_t dt + \sigma dB(t), \quad (4.14)$$

de esta manera, la condición inicial ahora queda representada como

$$R_0 = X_0 - \mu = x_0 - \mu.$$

Ahora aplicaremos la fórmula de Itô para calcular la solución de la ecuación diferencial estocástica (4.14). Para ello, consideremos la siguiente función $\theta(t, r) = e^{\alpha t} r$.

Para aplicar la fórmula de Itô, es necesario calcular las siguientes derivadas parciales:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \alpha e^{\alpha t} r, \quad \frac{\partial \theta}{\partial r} = e^{\alpha t} \text{ y } \frac{\partial^2 \theta}{\partial r^2} = 0.$$

Por lo tanto, al aplicar la fórmula de Itô se obtiene

$$\begin{aligned} d(e^{\alpha t} R_t) &= \alpha e^{\alpha t} R_t dt + e^{\alpha t} dR_t \\ &= \alpha e^{\alpha t} R_t dt + e^{\alpha t} d(-\alpha R_t dt + \sigma dB(t)) \\ &= \sigma e^{\alpha t} dB(t). \end{aligned}$$

Al integrar sobre el intervalo $[0, t]$ tenemos

$$\int_0^t d(e^{\alpha s} R_s) = \int_0^t \sigma e^{\alpha s} dB(s)$$

de donde

$$e^{\alpha t} R_t - R_0 = \int_0^t \sigma e^{\alpha s} dB(s). \quad (4.15)$$

Al despejar R_t de la ecuación (4.15), se tiene que

$$R_t = e^{-\alpha t} \left(r_0 + \sigma \int_0^t e^{\alpha s} dB(s) \right).$$

Como nuestro interés es calcular X_t de la ecuación (4.11) deshacemos el cambio de variable propuesto en (4.12) y (4.13)

$$X_t - \mu = e^{-\alpha t} \left(x_0 - \mu + \sigma \int_0^t e^{\alpha s} dB(s) \right)$$

por lo cual

$$X_t = \mu + e^{-\alpha t} \left(x_0 - \mu + \sigma \int_0^t e^{\alpha s} dB(s) \right).$$

Al simplificar la última expresión obtenemos,

$$X_t = x_0 e^{-\alpha t} + \mu (1 - e^{-\alpha t}) + \sigma \int_0^t e^{\alpha s} dB(s). \quad (4.16)$$

De esta manera, hemos calculado la solución del modelo de Vasicek, donde la solución es un proceso estocástico llamado *Proceso de Ornstein-Uhlenbeck*.

4.7. Estimación de parámetros en ecuaciones diferenciales estocásticas

En esta sección vamos a calcular los parámetros de las dos ecuaciones diferenciales estocásticas propuestas en los dos modelos de farmacocinética, para ello, usaremos el *método de máxima verosimilitud*. Este método consiste en encontrar los valores de los parámetros que hacen que la función de verosimilitud del proceso se maximice.

Para llevar a cabo la estimación de los parámetros consideremos que $(X_t)_{t \geq 0}$ es observada directamente en tiempos discretos t_1, \dots, t_n y denotaremos por x_i a la observación al tiempo t_i y $\Delta_i = t_i - t_{i-1}$.

Además, denotaremos a $p_{\underline{x}}$ como la función de densidad de (x_1, \dots, x_n) dado θ , donde θ es el vector de parámetros a estimar. Por la propiedad de Markov

3.9, $p_{\underline{x}}$ es el producto de las $n - 1$ funciones de transición. De esta manera, la función de verosimilitud $L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n)$ es

$$L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n p_{x_i}(x_i|x_{i-1}),$$

en donde la distribución inicial es degenerada en x_0 .

4.8. Estimación de parámetros: Modelo Black-Scholes

Para calcular la función de verosimilitud, necesitamos la función de transición del movimiento Browniano geométrico (ver [11]) que tiene la siguiente distribución

$$p(x_i|x_{i-1}) = \frac{1}{x_i\sigma\sqrt{2\pi\Delta t}} \exp \left\{ - \frac{\left(\ln(x_i) - \left[\left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t + \ln(x_{i-1}) \right] \right)^2}{2\sigma^2\Delta t} \right\}.$$

Es una distribución log-normal con parámetros $\left(\left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t + \ln(x_{i-1}), \sigma^2 \Delta t \right)$.

De esta manera, la función de verosimilitud para el modelo de Black-Scholes (4.3) queda de la siguiente forma, donde los parámetros a estimar son $\boldsymbol{\theta} = (\mu, \sigma)$

$$L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n \frac{1}{x_i\sigma\sqrt{2\pi\Delta t}} \exp \left\{ - \frac{\left(\ln(x_i) - \left[\left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t + \ln(x_{i-1}) \right] \right)^2}{2\sigma^2\Delta t} \right\},$$

que al desarrollar el cuadrado y agrupando los términos similares, obtenemos

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n) &= \frac{1}{(\sigma\sqrt{2\pi\Delta t})^n} \prod_{i=1}^n \frac{1}{x_i} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma^2\Delta t} [(\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2] \right\} \\
&\times \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma^2\Delta t} \left[-2\Delta t \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1})) + \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right)^2 \Delta t^2 \right] \right\} \\
&= \frac{1}{(\sigma\sqrt{2\pi\Delta t})^n \prod_{i=0}^n x_i} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma^2\Delta t} \sum_{i=1}^n [(\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2] \right\} \\
&\times \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma^2\Delta t} \sum_{i=1}^n \left[-2\Delta t \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1})) + \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right)^2 \Delta t^2 \right] \right\} \\
&= \frac{\exp \left\{ \frac{-n}{2\sigma^2\Delta t} \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t^2 \right\}}{(\sigma\sqrt{2\pi\Delta t})^n \prod_{i=0}^n x_i} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma^2\Delta t} \sum_{i=1}^n [(\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2] \right\} \\
&\times \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma^2\Delta t} \sum_{i=1}^n \left[-2\Delta t \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1})) \right] \right\}.
\end{aligned}$$

Si usamos la función log-verosimilitud

$$\begin{aligned}
\ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n)) &= \frac{-n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right)^2 \Delta t}{2\sigma^2} - \frac{n}{2} \ln(2\pi\Delta t\sigma^2) \\
&- \frac{1}{2\sigma^2\Delta t} \sum_{i=1}^n \left[(\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2 - 2\Delta t \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1})) \right] - \sum_{i=1}^n \ln(x_i).
\end{aligned} \tag{4.17}$$

Para obtener el primer parámetro, derivemos la función log-verosimilitud (4.17) con respecto a μ e igualemos a cero,

$$\frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n))}{\partial \mu} = \frac{-2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t}{2\sigma^2} + \frac{2\Delta t}{2\sigma^2\Delta t} \sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1})) = 0,$$

por lo cual

$$\frac{1}{\sigma^2} (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1})) = \frac{n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t}{\sigma^2},$$

así

$$\frac{(\ln(x_n) - \ln(x_0))}{n\Delta t} = \mu - \frac{\sigma^2}{2},$$

de esta manera, al despejar μ , obtenemos el primer parámetro

$$\hat{\mu} = \left(\frac{\ln(x_n) - \ln(x_0)}{n\Delta t} \right) + \frac{\hat{\sigma}^2}{2}. \quad (4.18)$$

Para calcular el segundo parámetro, ahora derivemos la función log-verosimilitud (4.17) con respecto a σ^2 e igualemos a cero también,

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n))}{\partial \sigma^2} &= \frac{-2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t \left(\frac{-1}{2} \right) 2\sigma^2 + 2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t}{4\sigma^4} - \frac{n}{2\sigma^2} \\ &\frac{\sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2}{2\Delta t\sigma^4} + \frac{\left(\left(\frac{-1}{2} \right) \sigma^2 - \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \right) (\ln(x_n) - \ln(x_0))}{\sigma^4} = 0, \end{aligned}$$

al realizar la suma fraccionaria, tenemos

$$\begin{aligned} &\frac{2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t^2 \sigma^2 + 2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right)^2 \Delta t^3 - 2n\Delta t\sigma^2 + 2 \sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2}{4\Delta t\sigma^4} \\ &+ \frac{4\Delta t \left(\frac{-1}{2} \right) \sigma^2 (\ln(x_n) - \ln(x_0)) - 4\Delta t \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) (\ln(x_n) - \ln(x_0))}{4\Delta t\sigma^4} = 0, \end{aligned}$$

al simplificar, tenemos

$$\begin{aligned} &2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) \Delta t^2 \sigma^2 + 2n \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right)^2 \Delta t^3 - 2n\Delta t\sigma^2 + 2 \sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2 \\ &- 2\Delta t\sigma^2 (\ln(x_n) - \ln(x_0)) - 4\Delta t \left(\mu - \frac{\sigma^2}{2} \right) (\ln(x_n) - \ln(x_0)) = 0. \quad (4.19) \end{aligned}$$

Ahora, como $\mu = \frac{\ln(x_n) - \ln(x_0)}{n\Delta t} + \frac{\sigma^2}{2}$, entonces $\mu - \frac{\sigma^2}{2} = \frac{\ln(x_n) - \ln(x_0)}{n\Delta t}$, de esta manera, al sustituirlo en (4.19) tenemos la siguiente expresión

$$\begin{aligned} & 2n \left(\frac{\ln(x_n) - \ln(x_0)}{n\Delta t} \right) \Delta t^2 \sigma^2 + 2n \left(\frac{\ln(x_n) - \ln(x_0)}{n\Delta t} \right)^2 \Delta t^2 - 2n\Delta t \sigma^2 \\ & + 2 \sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2 - 2\Delta t \sigma^2 (\ln(x_n) - \ln(x_0)) \\ & - 4\Delta t \left(\frac{\ln(x_n) - \ln(x_0)}{n\Delta t} \right) (\ln(x_n) - \ln(x_0)) = 0. \end{aligned}$$

Así

$$\begin{aligned} & 2\Delta t \sigma^2 (\ln(x_n) - \ln(x_0)) + 2 \frac{(\ln(x_n) - \ln(x_0))^2}{n} - 2n\Delta t \sigma^2 \\ & 2 \sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2 - 2\Delta t \sigma^2 (\ln(x_n) - \ln(x_0)) - \frac{4(\ln(x_n) - \ln(x_0))^2}{n} = 0, \end{aligned}$$

al simplificar los términos, tenemos la siguiente ecuación

$$2 \sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2 - \frac{2(\ln(x_n) - \ln(x_0))^2}{n} = 2n\Delta t \sigma^2,$$

que al despejar σ^2 , obtenemos el segundo parámetro de la ecuación de Black-Scholes (4.3)

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\ln(x_i) - \ln(x_{i-1}))^2}{n\Delta t} - \frac{(\ln(x_n) - \ln(x_0))^2}{n^2\Delta t}. \quad (4.20)$$

4.9. Estimación de parámetros: Modelo Vasicek

Para el modelo de Vasicek (4.11), la función de transición del proceso Ornstein-Uhlenbeck (ver [11]) tiene la siguiente distribución

$$p(x_i|x_{i-1}) = \frac{1}{\sqrt{\frac{2\pi\sigma^2(1-e^{-2\alpha\Delta t})}{2\alpha}}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\frac{x_i - (\mu(1 - e^{-\alpha\Delta t}) + e^{-\alpha\Delta t}x_{i-1})}{\sqrt{\frac{\sigma^2(1-e^{-2\alpha\Delta t})}{2\alpha}}} \right]^2 \right\}.$$

Sigue una distribución normal con parámetros

$$\left(\mu (1 - e^{-\alpha \Delta t}) + e^{-\alpha \Delta t} x_{i-1}, \frac{\sigma^2 (1 - e^{-2\alpha \Delta t})}{2\alpha} \right).$$

Los parámetros a estimar para este modelo son α , μ y σ .

Antes de calcular la función de verosimilitud, consideremos el siguiente cambio

$$r^2 = \sigma^2 \frac{(1 - e^{-2\alpha \Delta t})}{2\alpha},$$

de esta manera, la función de verosimilitud queda expresada de la siguiente manera, donde $\boldsymbol{\theta} = (\alpha, \mu, r)$,

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n) &= \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi r^2}} \exp \left\{ -\frac{(x_i - x_{i-1} e^{-\alpha \Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha \Delta t}))^2}{2r^2} \right\} \\ &= (2\pi r^2)^{-\frac{n}{2}} \exp \left\{ -\frac{\sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1} e^{-\alpha \Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha \Delta t})]^2}{2r^2} \right\}. \end{aligned}$$

Si usamos la función log-verosimilitud

$$\begin{aligned} \ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n)) &= -\frac{n}{2} \ln(2\pi) - \frac{n}{2} \ln(r^2) \\ &\quad - \frac{1}{2r^2} \sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1} e^{-\alpha \Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha \Delta t})]^2. \quad (4.21) \end{aligned}$$

Para obtener el primer parámetros, derivemos la función log-verosimilitud (4.21) con respecto a μ e igulemos a cero

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n))}{\partial \mu} &= -\frac{2}{2r^2} \sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1} e^{-\alpha \Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha \Delta t})] \\ &\quad \times [-(1 - e^{-\alpha \Delta t})] = 0, \end{aligned}$$

por lo cual

$$\sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1} e^{-\alpha \Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha \Delta t})] = 0,$$

así

$$\sum_{i=1}^n (x_i - x_{i-1}e^{-\alpha\Delta t}) - n\mu(1 - e^{-\alpha\Delta t}) = 0.$$

Y finalmente, despejamos μ

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{i-1}e^{-\alpha\Delta t})}{n(1 - e^{-\alpha\Delta t})}. \quad (4.22)$$

Ahora, derivemos la dunción log-verosimilitud (4.21) con respecto al segundo parámetro, α

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n))}{\partial \alpha} &= -\frac{2}{2r^2} \sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1}e^{-\alpha\Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha\Delta t})] \\ &\quad \times [x_{i-1}\Delta te^{-\alpha\Delta t} - \Delta t\mu e^{-\alpha\Delta t}] \\ &= -\frac{1}{r^2} \sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1}e^{-\alpha\Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha\Delta t})] \\ &\quad \times [\Delta te^{-\alpha\Delta t}(x_{i-1} - \mu)] \\ &= -\frac{\Delta te^{-\alpha\Delta t}}{r^2} \sum_{i=1}^n [(x_i - \mu)(x_{i-1} - \mu) - e^{-\alpha\Delta t}(x_{i-1} - \mu)^2]. \end{aligned}$$

Al igualar esta última expresión a 0, tenemos

$$\sum_{i=1}^n [(x_i - \mu)(x_{i-1} - \mu)] - e^{-\alpha\Delta t} \sum_{i=1}^n (x_{i-1} - \mu)^2 = 0,$$

de esta manera,

$$e^{-\alpha\Delta t} = \frac{[(x_i - \mu)(x_{i-1} - \mu)]}{\sum_{i=1}^n (x_{i-1} - \mu)^2},$$

al tomar el logaritmo en ambos lados de la ecuación para despejar α , tenemos finalmente que

$$\alpha = -\frac{1}{\Delta t} \ln \left[\frac{[(x_i - \mu)(x_{i-1} - \mu)]}{\sum_{i=1}^n (x_{i-1} - \mu)^2} \right]. \quad (4.23)$$

Para calcular el tercer parámetro, derivemos la función log-verosimilitud (4.21) con respecto a r^2 e igualemos a 0

$$\frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\theta}|x_0, \dots, x_n))}{\partial r^2} = -\frac{n}{2r^2} + \frac{1}{2r^4} \sum_{i=1}^n [x_i - x_{i-1}e^{-\alpha\Delta t} - \mu(1 - e^{-\alpha\Delta t})]^2 = 0,$$

por lo cual

$$\frac{1}{2r^4} \sum_{i=1}^n [(x_i - \mu) - e^{-\alpha\Delta t}(x_{i-1} - \mu)]^2 = \frac{n}{2r^2},$$

al despejar r^2 , tenemos

$$r^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(x_i - \mu) - e^{-\alpha\Delta t}(x_{i-1} - \mu)]^2. \quad (4.24)$$

Tenemos un sistema de ecuaciones, pero notemos que α y μ son independientes de σ , conociendo el valor ya sea de α o μ tendremos directamente el valor del otro parámetro, de esta manera, el valor de σ se puede calcular una vez que α y μ se determinan.

Para resolver este sistema de ecuaciones será suficiente encontrar el valor de μ , para ello, consideremos la siguiente notación

$$\begin{aligned} S_x &= \sum_{i=1}^n x_{i-1} \\ S_y &= \sum_{i=1}^n x_i \\ S_{xx} &= \sum_{i=1}^n x_{i-1}^2 \\ S_{yy} &= \sum_{i=1}^n x_i^2 \\ S_{x,y} &= \sum_{i=1}^n x_{i-1}x_i \end{aligned} \quad (4.25)$$

Al hacer el respectivo cambio de notación para μ (4.22) y α (4.23) tenemos las siguientes ecuaciones

$$\mu = \frac{S_y - e^{-\alpha\Delta t} S_x}{n(1 - e^{-\alpha\Delta t})}, \quad \alpha = -\frac{1}{\Delta t} \ln \left[\frac{S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2}{S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2} \right].$$

Al sustituir α en μ tenemos

$$\begin{aligned} n\mu &= \frac{S_y - \exp \left[-\Delta t \left[-\frac{1}{\Delta t} \ln \left[\frac{S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2}{S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2} \right] \right] \right] S_x}{\left(1 - \exp \left[-\Delta t \left[-\frac{1}{\Delta t} \ln \left[\frac{S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2}{S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2} \right] \right] \right] \right)} \\ &= \frac{S_y - \left[\frac{S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2}{S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2} \right] S_x}{1 - \left[\frac{S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2}{S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2} \right]} \\ &= \frac{S_y(S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2) - (S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2)S_x}{(S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2) - (S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2)} \\ &= \frac{(S_y S_{xx} - S_{xy} S_x) + \mu(S_x^2 - S_y S_x) + n\mu^2(S_y - S_x)}{(S_{xx} - S_{yy}) + \mu(S_y - S_x)}. \end{aligned}$$

De esta manera,

$$n\mu(S_{xx} - S_{yy}) + n\mu^2(S_y - S_x) = S_y S_{xx} - S_{xy} S_x + \mu(S_x^2 - S_y S_x) + n\mu^2(S_y - S_x),$$

por lo cual

$$n\mu(S_{xx} - S_{yy}) - \mu(S_x^2 - S_y S_x) = S_y S_{xx} - S_{xy} S_x,$$

así

$$\mu [n(S_{xx} - S_{yy}) - S_x^2 + S_y S_x] = S_y S_{xx} - S_{xy} S_x,$$

al despejar μ obtenemos el valor del primer parámetro

$$\hat{\mu} = \frac{S_y S_{xx} - S_{xy} S_x}{n(S_{xx} - S_{yy}) - (S_x^2 - S_y S_x)}. \quad (4.26)$$

Al tener el parámetro $\hat{\mu}$, el parámetro α queda expresado de la siguiente manera

$$\hat{\alpha} = -\frac{1}{\Delta t} \ln \left[\frac{S_{xy} - \hat{\mu}S_y - \hat{\mu}S_x + n\hat{\mu}^2}{S_{xx} - 2\hat{\mu}S_x + n\hat{\mu}^2} \right]. \quad (4.27)$$

Al pasar r^2 a la notación (4.25), tenemos

$$\begin{aligned} r^2 = & \frac{1}{n} [S_{yy} - 2\mu S_y + n\mu^2 - 2e^{-\alpha\Delta t}(S_{xy} - \mu S_y - \mu S_x + n\mu^2)] \\ & + \frac{1}{n} [e^{-2\alpha\Delta t}(S_{xx} - 2\mu S_x + n\mu^2)] \end{aligned}$$

De esta manera

$$\begin{aligned} \hat{r}^2 = & \frac{1}{n} [S_{yy} - 2\hat{\mu}S_y + n\hat{\mu}^2 - 2e^{-\hat{\alpha}\Delta t}(S_{xy} - \hat{\mu}S_y - \hat{\mu}S_x + n\hat{\mu}^2)] \\ & + \frac{1}{n} [e^{-2\hat{\alpha}\Delta t}(S_{xx} - 2\hat{\mu}S_x + n\hat{\mu}^2)]. \end{aligned}$$

Recordemos que

$$r^2 = \sigma^2 \frac{(1 - e^{-2\alpha\Delta t})}{2\alpha},$$

al despejar σ^2 obtenemos el último parámetro

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{2\hat{\alpha}^2}{(1 - e^{-2\hat{\alpha}\Delta t})} \hat{r}^2. \quad (4.28)$$

4.10. Ejemplos numéricos

En esta sección vamos a hacer una simulación con el programa MATLAB para poder estimar los parámetros de un conjunto de observaciones, posteriormente podremos hacer la comparación con los parámetros originales.

4.11. Simulación: Modelo Black-Scholes

Para el modelo de Black-Scholes recordemos que la solución de esta ecuación diferencial estocástica es un movimiento Browniano Geométrico (4.6), para

hacer la simulación primero vamos a suponer que conocemos los parámetros de la ecuación y vamos a generar un conjunto de observaciones a través de una realización del movimiento Browniano Geométrico, después, con este conjunto de observaciones se van a calcular los parámetros de acuerdo a las ecuaciones (4.18) y (4.20) que son las estimaciones de los parámetros calculados con el método de máxima verosimilitud en la sección 4.8.

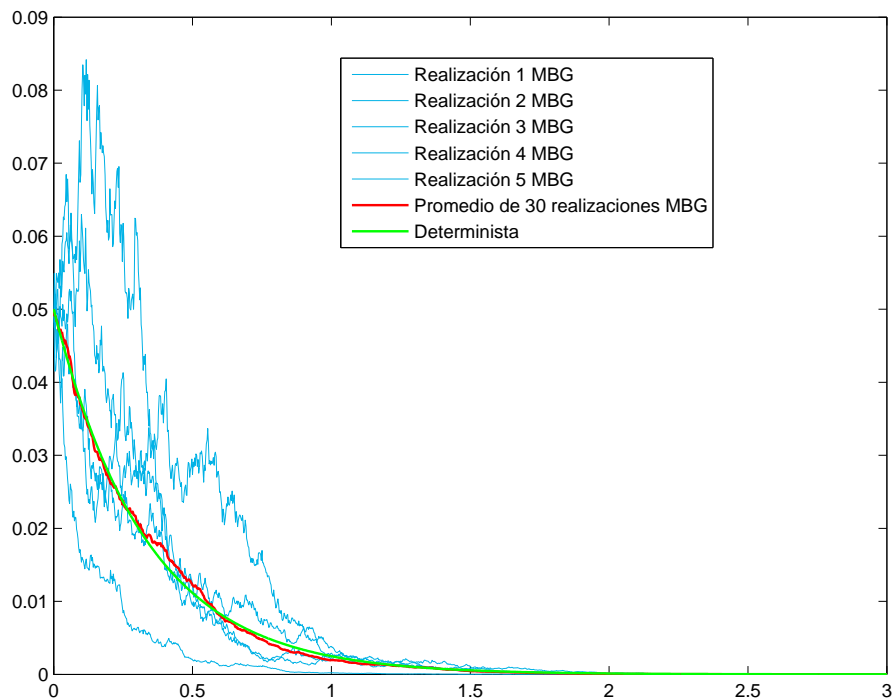


Figura 4.2: Realizaciones del movimiento Browniano Geométrico (MBG), solución del modelo determinista y promedio de 30 realizaciones del MBG.

En la figura 4.2 las líneas azules representan distintas realizaciones del MBG con parámetros $\mu = -3$ y $\sigma = 1$, la línea verde corresponde a la solución del modelo determinista con constante de eliminación $K_e = 3$ y la línea roja representa el promedio de 30 realizaciones del MBG.

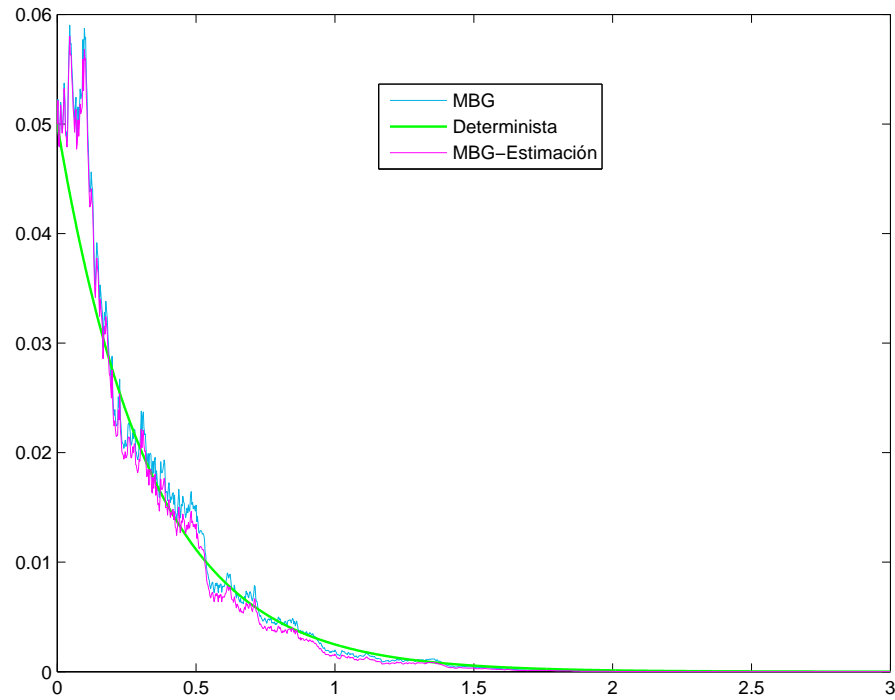


Figura 4.3: Realización del MBG, solución del modelo determinista y realización del MBG con parámetros estimados.

En la figura 4.3 se observa la realización de una realización del MBG (línea azul) con parámetros $\mu = -3$ y $\sigma = 1$, la línea verde corresponde a la solución del modelo determinista con constante de eliminación $K_e = 3$ y la línea magenta representa la realización del MBG con los parámetros respectivamente estimados.

Parámetro	Parámetro estimado
$\mu = -3$	$\hat{\mu} = -3.2358$
$\sigma = 1$	$\hat{\sigma} = 0.9751$
$\mu = -3$	prom de $\hat{\mu} = -2.9802$
$\sigma = 1$	prom de $\hat{\sigma} = 1.0014$

Tabla 4.1: Modelo 1: Parámetros reales vs parámetros estimados

En la tabla anterior 4.1 se muestran los valores de los parámetros estimados, donde las últimas dos filas corresponden a la estimación de los parámetros del

promedio de 30 realizaciones del MBG. Podemos observar que al considerar el promedio se tiene una mejor aproximación a los valores reales.

4.12. Simulación: Modelo Vasicek

Para el modelo de Vasicek, la solución de esta ecuación diferencial estocástica es el proceso de Ornstein-Uhlenbeck (4.16), análogo como en el modelo de Black-Scholes, se van a generar un conjunto de observaciones a través de una realización del proceso Ornstein-Uhlenbeck (OU) con los parámetros conocidos y después, con ese conjunto de observaciones se calcularán los parámetros de acuerdo a (4.26), (4.27) y (4.28) que son los parámetros estimados de este modelo.

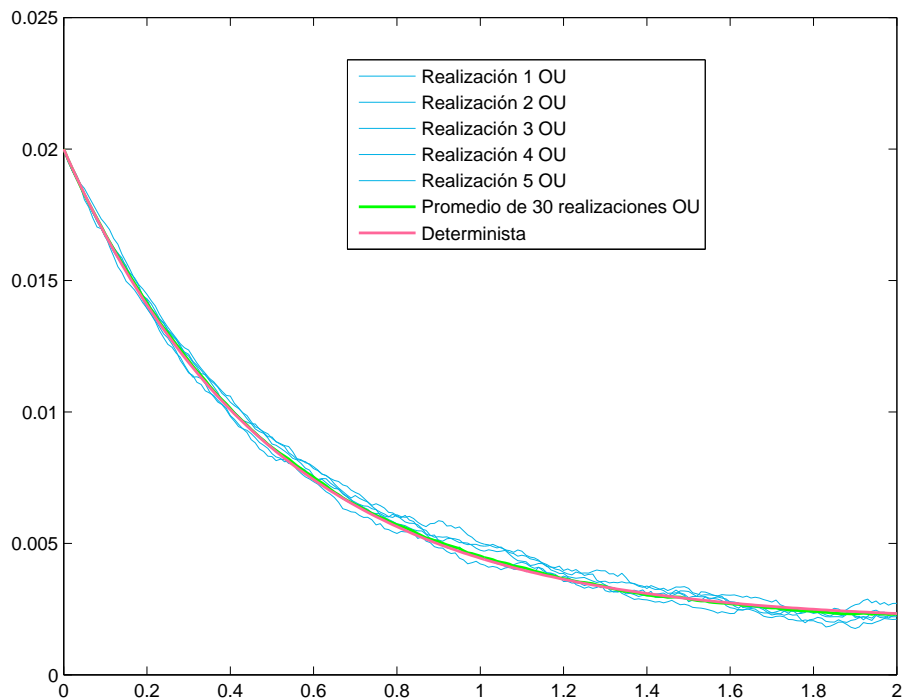


Figura 4.4: Realizaciones del proceso OU, solución del modelo determinista y promedio de 30 realizaciones del proceso OU.

En la figura anterior 4.4 podemos observar distintas realizaciones del proceso OU con parámetros $\alpha = 2$, $\mu = 0.002$ y $\sigma = 0.0007$ (líneas azules), la línea rosa corresponde al modelo determinista con constante de eliminación $K_e = 2$

y constante de absorción $K_a = 20$ y la línea verde representa el promedio de 30 realizaciones del proceso OU.

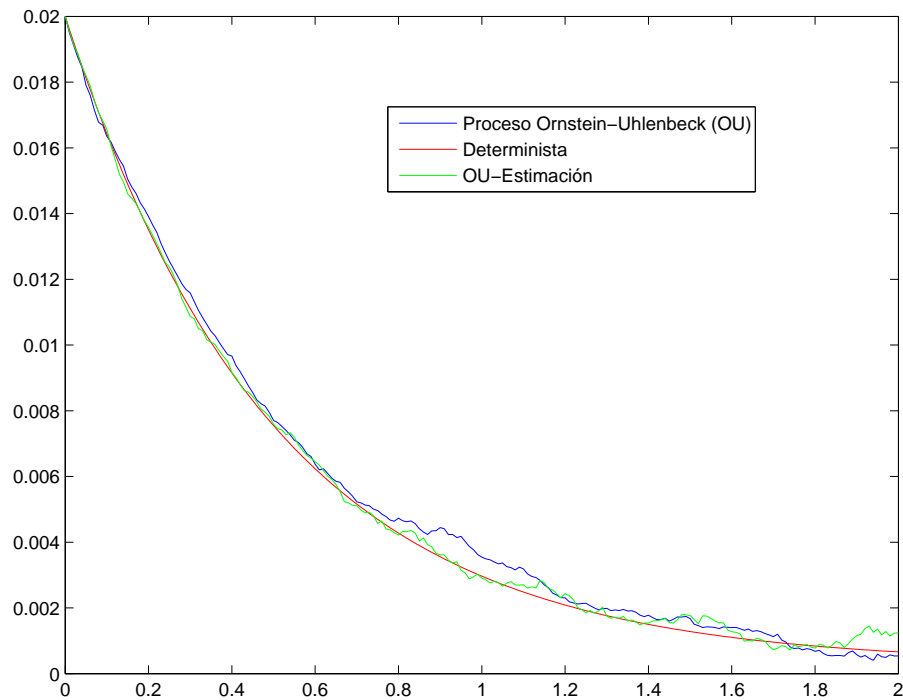


Figura 4.5: Realización del proceso OU, solución del modelo determinista y realización del OU con parámetros estimados.

En la figura 4.5 se observa una realización del proceso OU con parámetros $\alpha = 2$, $\mu = 0.002$ y $\sigma = 0.0007$ (línea azul). La línea roja representa el modelo determinista con constante de eliminación $K_e = 2$ y constante de absorción $K_a = 20$ y la línea verde representa una realización del proceso OU con los parámetros estimados.

Parámetro	Parámetro estimado
$\mu = 0.002$	$\hat{\mu} = 0.002$
$\alpha = 2$	$\hat{\alpha} = 1.8964$
$\sigma = 0.0007$	$\hat{\sigma} = 0.0009$
$\mu = 0.002$	prom de $\hat{\mu} = 0.0019$
$\alpha = 2$	$\hat{\alpha} = 1.9709$
$\sigma = 0.0007$	prom de $\hat{\sigma} = 0.0009730$

Tabla 4.2: Modelo 2: Parámetros reales vs parámetros estimados

En la tabla anterior 4.2 se muestran los valores de los parámetros estimados comparando con los valores reales; las últimas tres filas corresponden a los parámetros estimados del promedio de 30 realizaciones del proceso OU.

Finalmente, al observar las comparaciones realizadas entre los parámetros originales y los estimados notamos que no existe una diferencia significativa entre ellos, por lo cual concluimos que las estimaciones son buenas.

Conclusiones

En el presente trabajo se han revisado algunos resultados de la teoría del Cálculo Estocástico con la finalidad de mostrar la extensión de dos modelos deterministas de farmacocinética a modelos estocásticos. Una vez planteados los modelos, se procedió a calcular su solución y conociendo la función de transición de las soluciones nos llevó a calcular explícitamente las estimaciones de los parámetros por el método de máxima verosimilitud.

El tener explícitamente las estimaciones de los parámetros y la distribución de las soluciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas nos permitió realizar simulaciones computacionales para ilustrar la eficiencia de los estimadores así como para comparar los modelos deterministas con algunas realizaciones de los modelos estocásticos.

En la simulación se observó lo siguiente:

- Las soluciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas consideradas tienen como media al modelo determinista.
- En el modelo de Black-Scholes (4.3), μ depende de manera importante del conjunto de observaciones para obtener un mejor estimador, esto se debe a que la estimación de este parámetro sólo depende esencialmente de la primera y última observación para determinar la tendencia de eliminación del fármaco.
- Aunque en la práctica resulta incómodo para el paciente y cansado para el investigador monitorear las concentraciones de un fármaco durante periodos largos, al tomar el promedio de los parámetros estimados con distintos conjunto de observaciones se obtiene una mejor aproximación de los parámetros y éste sigue un comportamiento mejor parecido al modelo determinista.

Si bien los modelos considerados para la estimación de los parámetros en ecuaciones diferenciales estocásticas se obtiene de manera directa debido a

que se conocen las funciones de transición de las soluciones, éste nos permite mostrar el procedimiento de máxima verosimilitud para calcular las estimaciones de los parámetros y reconocer las extensiones que se deben llevar a cabo para plantear un modelo estocástico de un modelo determinista.

Para muchas de las ecuaciones diferenciales estocásticas no se conocen sus funciones de transición, entonces, plantear este método como el único para estimar los parámetros resulta limitante, por lo que cabe resaltar que existen métodos alternativos para aproximar numéricamente su solución, por ejemplo la aproximación de Hermite de la función de transición y la aproximación de Gauss de Euler-Maruyama.

Apéndice A

Programas en Matlab

Programa para calcular el conjunto de observaciones del movimiento Browniano Geométrico y cálculo de las estimaciones de los parámetros.

```
clear all
N=1200;

mu=-3;
sigma=1;
T=3;
C0=.05;
SS=[ ];
MM=[ ];
XX=[];
for j=1:30
    clear W
    t = (0:1:N)'/N;
    W = [0; cumsum(randn(N,1))]/sqrt(N);
    t = t*T;
    W = W*sqrt(T);
    Y = (mu-(sigma^2)/2)*t + sigma * W;
    X = C0*exp(Y);
    XX=[XX;X'];
    if j<6
    plot(t,X, 'Color',[0,0.7,0.9]) % grafica de las caminatas del MBG
    end
end
```

```

hold on

## ESTIMACION DE PARAMETROS POR MAXIMA VEROSIMILITUD ##

L=log(X);
LL=[log(C0);L];
LL(end)=[ ];
LLL=L-LL;
sum((LLL-mean(LLL)).^2)/T

sigmaest=sqrt((sum((L-LL).^2)-(L(end)-log(C0))^2/N)/T);
muest=(L(end)-log(C0))/T+sigmaest^2/2;

SS=[SS sigmaest];
MM=[MM muest];
end

mean(MM);
mean(SS);

plot(t,mean(XX),'r', 'linewidth',1.3)
      %grafica promedio de los parametros
plot(t,C0*exp(mu*t),'g', 'linewidth',1.3)
      % grafica modelo determinista

mu=muest;
sigma=sigmaest;
T=3;
C0=.05;
SS=[ ];
MM=[ ];
XX=[];
Y = (mu-(sigma^2)/2)*t + sigma * W;
X = C0*exp(Y);
plot(t,X,'m'); %grafica modelo con parametros estimados

```

Programa para calcular el conjunto de observaciones del proceso Ornstein-Uhlenbeck y cálculo de las estimaciones de los parámetros.

```
ka=20;
ke=2;
gama=.0007;
D=100;
V=5000;

alpha=ke;
mu=ka/(V*ke);
sigma=gama;
NN=30;

dt = 1e-2;
t = 0:dt:2;
N=max(length(t));
c = mu*(1-exp(-alpha*dt));
b = exp(-alpha*dt);
delta = sigma*sqrt((1-exp(-2*alpha*dt))/(2*alpha));

    XX=[ ];
    DD=[ ];
    BB=[ ];
    SS=[ ];
for j=1:NN

x = zeros(1,length(t));
x(1)=D/V;    %condicion inicial
for i = 1:length(t)-1
    x(i+1) = c + b*x(i) + delta*randn;
end
XX=[XX;x];
if j<6
plot(t,x, 'Color',[0,0.7,0.9]) %grafica las caminatas de OU
hold on
end
```

```
alpha=alphaest;
mu=muest;
sigma=sigmaest;

dt = 1e-2;
t = 0:dt:2;
N=max(length(t));
c = mu*(1-exp(-alpha*dt));
b = exp(-alpha*dt);
delta = sigma*sqrt((1-exp(-2*alpha*dt))/(2*alpha));

    XX=[ ];
    DD=[ ];
    BB=[ ];
    SS=[ ];
for j=1:NN

x = zeros(1,length(t));
x(1)=D/V;
for i = 1:length(t)-1
    x(i+1) = c + b*x(i) + delta*randn;
end
XX=[XX;x];
plot(t,x, 'g'); %grafica modelo con parametros estimados
hold on
end
```


Referencias

- [1] Armijo, Juan Antonio, *Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos*. En: Flórez, Jesús, Juan Antonio Armijo y África Mediavilla, *Farmacología Humana*, Masson, España, 4a. ed., págs. 51-79, 2003.
- [2] Brzeźniak, Zdzisław y Tomasz Zastawniak, *Basic Stochastic Processes: a course through exercises*, Springer-Verlag, Great Britain, Serie “Springer Undergraduate Texts in Mathematics”, 4th. printing, 2002.
- [3] Capiński, Marek y Peter Ekkehard Kopp, *Measure, integral and probability*, Springer-Verlag, New York, Serie “Springer Undergraduate Texts in Mathematics”, 2nd. ed., 2003.
- [4] Cid Cárcamo, Edison, *Introducción a la Farmacocinética*, Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico de la OEA, Washington, D.C., Serie “Biología”, Monografía 25, 1982.
- [5] Ferrante, L., S. Bompadre L. Leone, *A Stochastic Compartmental Model with Long Lasting Infusion*, Biometrical Journal, **45**, 182-194, 2003.
- [6] Friedman, Avner, *Stochastic Differential Equations and Applications: two volumes bound as one*, Dover, USA, 2006.
- [7] Klebaner, Fima C, *Introduction to Stochastic Calculus with Applications*, Imperial College Press, USA-England-Singapore, 2nd. ed., 2005.
- [8] Kuo, Hui-Hsiung, *Introduction to Stochastic Integration*, Springer-Verlag, USA, Serie “Universitext”, 2006.
- [9] Moreno Trujillo, John Freddy, *Estimación De Parámetros En Ecuaciones Diferenciales Estocásticas Aplicadas a Finanzas*, ODEON, **6**, 131-144, 2011.

-
- [10] Øksendal, Bernt, *Stochastic Differential Equations. An introduction with Applications*, Springer Verlag, USA, Serie “Universitext”, 6th. ed., 2007.
- [11] Phillips, Peter C. B. y Jun Yu, *Maximum Likelihood and Gaussian Estimation of Continuous Time Models in Finance*, Singapore Management University-School of Economics, Singapore, Colección “Research Collection School of Economics”, disponible en: http://ink.library.smu.edu.sg/cgi/viewcontent.cgi?article=1946&context=soe_research, 2008.
- [12] Ramanathan, M., *An Application of Ito’s Lemma in Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, *Pharmaceutical Research* **16**, 584-586, 1999.
- [13] Samson, A. y S. Donnet, *A review on estimation of stochastic differential equations for pharmacokinetic/pharmacodynamic models*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**(7), 929-39, 2013.
- [14] Sigman, Karl, *EOR 4700: Notes on Brownian Motion*. Course notes, Columbia University, disponible en: <http://www.columbia.edu/~ks20/FE-Notes/4700-07-Notes-BM.pdf>, 2006.