

# Ajuste de una curva de crecimiento utilizando la función de Gompertz

García, Ma. del C.; Col, A.

Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas de la Escuela de Estadística. Facultad de Ciencias Económicas y Estadística. Universidad Nacional de Rosario. Bv. Oroño 1261. (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.

**RESUMEN:** El uso de funciones no lineales para obtener una curva de crecimiento es habitual en la práctica, sin embargo, la mayoría de los trabajos omiten la posible correlación entre las mediciones repetidas de un mismo sujeto.

Cuando los datos que corresponden a un mismo sujeto se registran a través del tiempo es de esperar que éstos estén correlacionados y que las observaciones cercanas tengan correlación más alta que las que están más alejadas. Estas correlaciones se deben modelar a través de algún proceso estocástico. Modelar una estructura de correlación en forma apropiada es esencial para que las inferencias sean válidas.

En este trabajo se describe el comportamiento del peso de dos genotipos de ratones mediante la función de Gompertz. El mismo se utiliza para caracterizar y comparar el crecimiento de los ratones, mediante un procedimiento que contempla la correcta correlación de los errores.

**Palabras claves:** Datos longitudinales, Modelos no lineales, Efectos aleatorios, Curva crecimiento.

**SUMMARY:** *Fitting a growth curve using the Gompertz's function*. The use of nonlinear functions in order to obtain a growth curve is a common practice. However, a frequent mistake is to omit the possible correlation between the repeated measures of the same subject. It is expected that these correlations would be higher between those observations closer in time. Modeling the correlation structure appropriately is essential for valid inferences.

This work describes the behavior of the average weight for two groups of mice with different genotypes through Gompertz's function. This method is used to describe and compare the weight growth considering the error correlation.

**Key words:** Longitudinal data, Nonlinear models, Random effects, Growth curve.

---

**\* Correspondencia:**

0341-4802794-int.152. E-mail: mgarcia@fcecon.unr.edu.ar

Nota:

Este trabajo surgió a partir de la Tesina de grado de la Licenciatura en Estadística de Analia Col, bajo la dirección de María del Carmen García.

Recibido:09-06-04

Aceptado:17-10-05

## Introducción

Frecuentemente en las investigaciones biológicas, para caracterizar el crecimiento de ciertas poblaciones, se efectúan mediciones en forma repetida de la característica que es objeto del estudio, proporcionando un conjunto de datos que se denominan, en general, datos con medidas repetidas.

El término "medidas repetidas" se utiliza para indicar las múltiples medidas generadas al observar un número de "individuos" (unidad) repetidamente bajo diferentes condiciones experimentales, donde esos individuos se consideran una muestra aleatoria de una población de interés.

Un tipo común de datos con medidas repetidas son los datos longitudinales, donde las observaciones se toman en una secuencia de tiempo o de espacio, como el peso semanal, para establecer curvas de crecimiento, o las dimensiones de las vértebras de la columna, respectivamente. La característica de estos datos que requiere atención especial es el patrón de correlación entre las respuestas de una misma unidad realizada sobre el tiempo.

Si bien este tipo de estudios se viene realizando desde hace varias décadas, sólo en los últimos años se dispusieron de metodologías, estadística y computacional, que permiten analizarlos efectiva y eficientemente.

Para analizar datos con medidas repetidas se han propuesto una variedad de modelos que en su mayoría se refieren a modelos lineales en los parámetros (7,10).

En este trabajo se presenta un modelo no lineal que, luego, se utiliza para explicar la evolución del peso de ratones y caracterizar el patrón de crecimiento de dos poblaciones (CBI y BALB).

Estos dos genotipos (CBI y BALB) se mantienen desde hace más de 20 años en el Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Ambos genotipos pertenecen a la especie *Mus musculus*, conocida vulgarmente como ratón de laboratorio, siendo la CBI una línea generada por el Centro de Biología, que ahora se mantiene en este instituto.

Es de interés caracterizar cuantitativamente el patrón de crecimiento de estas poblaciones especialmente la cepa CBI, ya que en su conformación

participó la BALB y es por eso que la primera cuenta con genes de esta última. La información sobre estos ratones (peso y longitud caudal) se encuentra registrada a través del tiempo siendo la variable peso la utilizada en este trabajo.

## Metodología

Los diseños con datos longitudinales son aquellos en los que cada unidad experimental, la cual puede pertenecer o no a diferentes poblaciones, se mide u observa en ocasiones múltiples.

Cuando los datos que corresponden a un mismo sujeto se registran a través del tiempo, es de esperar que estén correlacionados y que las observaciones cercanas tengan correlación más alta que las que están más alejadas. Estas correlaciones entre los errores se pueden modelar mediante algún proceso estocástico. Modelar una estructura de correlación en forma apropiada es esencial para que las inferencias sean válidas, ya que si los errores están correlacionados las pruebas de hipótesis clásicas pueden producir resultados falsamente significativos y los intervalos de confianza suelen ser más estrechos que los correctos.

Los objetivos que generalmente se persiguen al utilizar un conjunto de datos longitudinales son: comparar comportamientos entre grupos, verificar si las respuestas cambian con el tiempo, establecer comportamientos promedios a través del tiempo, etc.

Para el análisis de los mismos se pueden usar una variedad de modelos. Algunos de estos modelos incluyen sólo parámetros de efectos fijos y otros, tanto efectos fijos como aleatorios. Entre estos últimos se encuentran los modelos mixtos para medidas repetidas que son muy flexibles, pues permiten trabajar con datos desbalanceados y una variedad de estructuras para modelar la correlación entre las observaciones. Los modelos mixtos más desarrollados son los lineales (5,10), sin embargo existen muchas aplicaciones en las que para modelar medidas repetidas se deben utilizar funciones no lineales en los parámetros de interés.

### Modelo de Regresión no lineal para medidas repetidas

Los modelos de crecimiento surgen como consecuencia de hacer supuestos sobre la evolución

del mismo y se expresan por medio de ecuaciones diferenciales que se deben resolver para obtener el modelo buscado.

Entre los modelos más usados en el campo biológico para el ajuste de curvas de crecimiento se encuentran el modelo logístico, el modelo de Gompertz y el modelo de Von Bertalanffy (1,6,11).

En general un modelo no lineal de efectos mixtos (2,8) (es decir, un modelo que contiene parámetros fijos y aleatorios) para la  $t$ -ésima observación del  $i$ -ésimo individuo que pertenece al grupo  $k$  se puede definir como:

$$y_{itk} = f(\varphi_i, \mathbf{x}_{itk}) + \varepsilon_{itk} \quad i=1, \dots, N \quad t=1, \dots, n, \quad k=1, \dots, K \quad (2.1.1)$$

donde,

$y_{itk}$  es la  $t$ -ésima observación del  $i$ -ésimo individuo del grupo  $k$ ,

$\mathbf{x}_{it}$  es el vector de variables explicativas para la  $t$ -ésima observación del  $i$ -ésimo individuo del grupo  $k$ ,

$f$  es una función no lineal específica del vector de variables explicativas y del vector de parámetros  $\varphi_i$ ,

$\varepsilon_{itk}$  es el término del error. Se considera que se distribuyen Normales con media 0 y alguna variancia que representa la magnitud de variación de las respuestas dentro de un individuo.

Para el caso particular de la función de Gompertz, la expresión para la función no lineal viene dada por

$$f(\varphi_i, \mathbf{x}_{itk}) = \alpha_k e^{-\delta_k} e^{-K_k x_{itk}} \quad (2.1.2.)$$

donde, los parámetros fijos del modelo representan

$\alpha_k$  la asíntota de la curva,

$K_k$  la tasa de crecimiento poblacional,

$\delta_k$  el inicio de crecimiento poblacional de la curva.

Para los datos que se analizan en el trabajo resulta de interés identificar el inicio del crecimiento de cada ratón. Entonces se introducen parámetros aleatorios,  $\gamma_k$ , que representan las desviaciones entre el inicio del crecimiento total ( $\delta_k$ ) y el de cada individuo. Se supone que se distribuyen normalmente con media 0 y variancia  $\sigma_\gamma^2$

Así el modelo con efectos mixtos propuesto para describir la evolución del peso del  $i$ -ésimo ratón de cada genotipo es,

$$y_{itk} = \alpha_k e^{-(\delta_k + \gamma_i)} e^{-K_k x_{itk}} + \varepsilon_{itk} \quad i =$$

$$1, 2, \dots, N \quad t = 1, 2, \dots, n \quad k = 1, 2, \dots, K \quad (2.1.3)$$

En este trabajo las variables explicativas  $\mathbf{x}_{itk}$  se fijan igual a  $t$ , una variable real que varía entre 1 y  $n$ ,  $\mathbf{x}_{itk} = t$

En general, el modelo para un individuo de un grupo  $k$ , se puede expresar en forma matricial de la siguiente manera,

$$\mathbf{y}_{ik} = \mathbf{f}_i(\varphi_i) + \mathbf{E}_{ik} \quad (2.1.4)$$

siendo

$$\mathbf{Y}_{ik} = \begin{bmatrix} y_{i1k} \\ y_{i2k} \\ \vdots \\ y_{ink} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{E}_{ik} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{i1k} \\ \varepsilon_{i2k} \\ \vdots \\ \varepsilon_{ink} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{f}_i(\varphi_i) = \begin{bmatrix} f(\varphi_i, \mathbf{x}_{i1k}) \\ f(\varphi_i, \mathbf{x}_{i2k}) \\ \vdots \\ f(\varphi_i, \mathbf{x}_{ink}) \end{bmatrix}$$

y  $\mathbf{E}_{ik} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R})$ . La expresión para  $f(\varphi_i, \mathbf{x}_{itk})$  se puede obtener de (2.1.3).

Mediante la matriz  $\mathbf{R}$ , de dimensión  $n \times n$ ; se especifican distintas estructuras de correlación que puedan existir entre las medidas repetidas. Se recomienda que el número de parámetros en  $\mathbf{R}$  sea pequeño.

Los supuestos del modelo se sintetizan en,

$$\mathbf{E} \begin{bmatrix} \gamma_i \\ \varepsilon_{ik} \end{bmatrix} = \mathbf{0},$$

$$\text{Var} \begin{bmatrix} \gamma_i \\ \varepsilon_{ik} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_\gamma^2 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{R} \end{bmatrix}$$

La variancia de las observaciones viene dada por  $\text{Var}(\mathbf{Y}_{ik}) = \mathbf{V}$

### Modelación de los errores

La matriz de covariancias para los errores intrasujeto,  $\mathbf{R}$ , puede representar diferentes estructuras de correlación. Algunas de las elecciones más comunes para esta matriz incluyen la estructuras de

independencia ( $R = \sigma^2 I$ ), autorregresiva y simetría compuesta que se detallan a continuación (5).

Cuando los datos longitudinales son observaciones realizadas a intervalos regulares de tiempo, y la cantidad total de tiempos de observación para cada individuo es pequeña, se puede modelar la estructura del error dentro de cada sujeto mediante algún proceso estocástico, como por ejemplo los empleados en el análisis de series de tiempo. Entre los más usados se encuentran los autorregresivos. En este caso la matriz de covariancias de los errores intra-sujeto, es del tipo,

$$R = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 & \dots & \dots \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 & \dots & \dots \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

siendo,  $\rho$  la correlación entre dos observaciones consecutivas.

En el caso que la correlación entre dos observaciones sea la misma sin importar cuán alejadas o cercanas se encuentren éstas, se puede modelar el error mediante una estructura denominada simetría compuesta. La matriz de covariancias de los errores intra-sujetos es del tipo,

$$R = \begin{bmatrix} \sigma_a^2 + \sigma^2 & \sigma_a^2 & \dots & \sigma_a^2 \\ \sigma_a^2 & \sigma_a^2 + \sigma^2 & \dots & \sigma_a^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_a^2 & \sigma_a^2 & \dots & \sigma_a^2 + \sigma^2 \end{bmatrix}$$

siendo, la correlación entre dos observaciones,

$$\rho(y_{ikt}, y_{ikt'}) = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_a^2 + \sigma^2}, \text{ para } t \neq t'$$

En general se considera que la matriz de covariancias de los efectos aleatorios o entre sujetos,  $D$ , tiene una estructura arbitraria. En este caso, como hay un solo efecto aleatorio,  $D = \sigma_Y^2$

## Estimación de los Parámetros

Cuando hay suficientes observaciones disponibles para cada individuo, un enfoque común para estimar los parámetros es obtener estimadores iniciales de los coeficientes de regresión individuales,  $\phi_i$ , y luego combinar esos estimadores de alguna forma para producir un estimador del promedio poblacional. Tal enfoque se refiere generalmente como un procedimiento de estimación en dos etapas. Si las componentes de  $V$  se conocen la estimación es inmediata. Si no se conocen, se deben aplicar algunos procedimientos, tal como mínimos cuadrados generalizados iterativo. Este método utiliza los estimadores mínimos cuadrados ordinarios iniciales  $\phi_i$  para calcular los residuos y luego minimizar la función de verosimilitud (la función máximo verosímil (ML) o la función de máxima verosimilitud restringida (REML)) (5).

## Comparación de modelos

La ecuación (2.1.1) muestra las observaciones compuestas por una parte sistemática más una parte aleatoria. Para seleccionar un modelo adecuado que describa los datos se debe proceder de la siguiente forma.

- 1- Formular un modelo para la parte sistemática
- 2- Seleccionar una estructura de covariancias apropiada
- 3- Trabajando con la estructura de covariancia seleccionada, realizar inferencias para la parte sistemática.

Para decidir la estructura de covariancia más conveniente se pueden utilizar métodos gráficos o criterios basados en la verosimilitud.

Los métodos gráficos más usados son el diagrama de Draftman y el PRISM (4,12).

El de Draftman es un arreglo bidimensional de gráficos de dispersión que utiliza variables estandarizadas. Permiten sugerir una forma apropiada de la estructura de dispersión y analizar simultáneamente observaciones de individuos que pertenecen a distintos grupos de estudio. Para visualizar gráficamente la correlación, se debe primero eliminar la variabilidad en la respuesta asociada con diferencias en las medias y variancias sobre el tiempo.

Aunque el gráfico anterior es útil para diagnosticar la estructura de correlación, se lo puede complementar con procedimientos alternativos, que a veces resultan más informativos. El PRISM (partial regression on intervenors scatterplot matrix) es adecuado para identificar estructuras autorregresivas u otro tipo de correlación serial.

El PRISM es un arreglo de gráficos de regresión parcial, donde las variables previamente se estandarizan.

Existe otro enfoque para comparar modelos con distinta estructura de correlación que utiliza versiones penalizadas de los logaritmos de la verosimilitud (log-verosimilitud o  $l$ ) obtenidas bajo la hipótesis nula y alternativa, donde la penalización ajusta cada log-verosimilitud de acuerdo al número de parámetros que deben ser estimados (5). Es un hecho que cuanto más parámetros se añadan al modelo mayor será la verosimilitud. Así si se quieren comparar dos modelos con un número bastante diferente de parámetros, se debe tomar en cuenta ese hecho. Se verán dos de tales versiones

1- Criterio de información de Akaike (AIC) Se penaliza la log verosimilitud restando el número de parámetros de cada modelo ( $s$ ),

$$AIC = l + s$$

donde,  $l = -2$  logaritmo de la verosimilitud (o verosimilitud restringida) y se prefiere el modelo con valor más pequeño de AIC.

2- Criterio de información bayesiana de Schwarz (BIC) Se penaliza restando el número de parámetros ajustado después de ajustar por el número de observaciones ( $N$ )

$$BIC = l + s \log N / 2$$

Nuevamente se prefieren valores chicos de BIC.

Una vez seleccionada la estructura de covariancias se procede a comparar modelos con diferentes parámetros en la parte sistemática de los mismos. Este procedimiento permitiría comprobar si los parámetros que identifican distintas poblaciones, por ejemplo, se pueden considerar distintos o no. Se postulan dos modelos, uno bajo la hipótesis nula y otro bajo la alternativa, y se calculan las log-verosimilitudes ( $l_0$  y  $l_a$ ). La diferencia de ambas ( $U = l_0 - l_a$ ) se compara con una distribución de proba-

bilidad adecuada para rechazar o no la hipótesis planteada (5).

## Aplicación

En este trabajo se evaluaron dos genotipos de ratones (CBI y BALB), los cuáles se mantienen en el Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

Ambos genotipos pertenecen a la misma especie de ratones. La línea BALB se utiliza a nivel mundial en trabajos de investigación biomédica, mientras que la línea CBI, de origen local, fue generada en el citado Centro de Biología a partir de la BALB. En consecuencia, el acervo genético de esta población, CBI, cuenta con genes del otro genotipo evaluado (BALB).

Es de interés caracterizar cuantitativamente el patrón de crecimiento de estas poblaciones especialmente la cepa CBI, ya que su uso se ha generalizado en investigaciones biológicas de diferente índole, y fue utilizada en sus inicios como población base a partir de la cual se originaron, por selección artificial otras cuatro sublíneas. La información sobre estos ratones (peso, longitud, etc.) se encuentra registrada a través del tiempo siendo la variable peso la utilizada en este trabajo.

Con el objeto de encontrar una curva que permita caracterizar el patrón de crecimiento promedio para cada grupo y comparar la evolución del mismo entre los diferentes grupos, se evaluó el peso de los ratones. Los ratones pertenecientes a cada genotipo se dividieron según el sexo resultando así cuatro grupos:

- a- CBI machos
- b- CBI hembras
- c- BALB machos
- d- BALB hembras

Cada grupo está constituido por 14 ratones y se registró el peso de cada uno de ellos en 13 momentos distintos tomados en forma equiespaciada desde el nacimiento hasta los 144 días de edad.

En el gráfico 3.1 se representa la evolución del peso de los ratones a través del tiempo.

Si se analiza el patrón de crecimiento que describen los datos se puede observar un límite de cre-

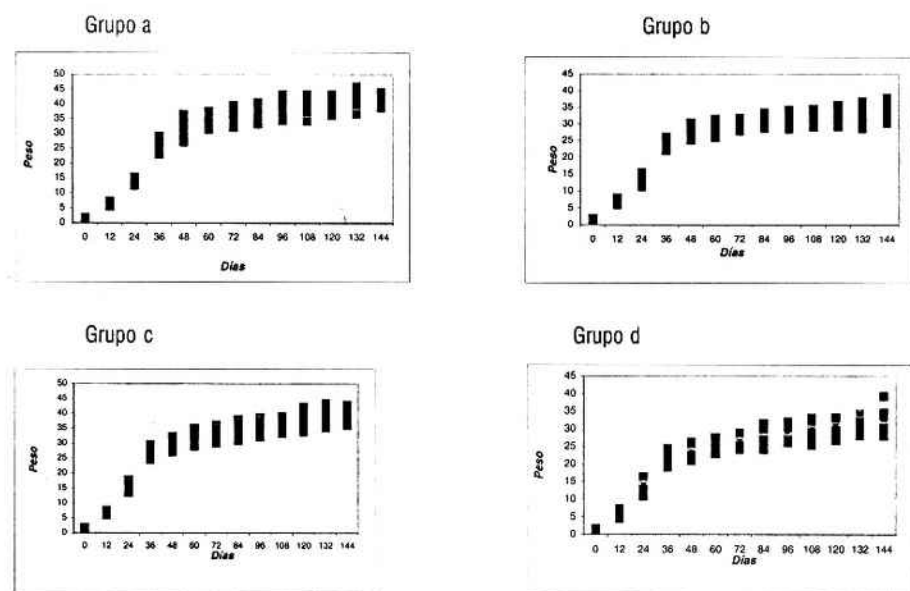
cimiento, entonces la curva a ajustar debe tener una asíntota superior y debe ser no simétrica alrededor del punto de inflexión. Una función con dichas características es la función de Gompertz.

El modelo que permite identificar cómo se desvían individuos particulares de la curva media de ajuste, incorpora efectos aleatorios individuales. La curva de Gompertz con un solo efecto aleatorio para el parámetro  $d$ , resulta:

$$y_{i,t,k} = \alpha_k e^{-(\delta_k + \gamma_i)} e^{-K_k x_{itk}} + e_{itk} \quad i = 1, 2, \dots, N \quad t = 1, 2, \dots, n \quad k = 1, 2, \dots, K \quad (3.1)$$

donde, el subíndice  $i$  indica el individuo, el subíndice  $t$  el momento de observación y  $k$  es el grupo al que pertenece el individuo.

Figura 3.1.: Evolución del crecimiento de los ratones de los cuatro grupos



Como los datos que corresponden a un mismo sujeto se registran a través del tiempo, es de esperar que estos estén correlacionados. Para seleccionar

la estructura de correlación se utilizó la técnica gráfica de Draftman y criterios basados en la verosimilitud.

Figura 3.2.:Diagrama de Draffman para el estudio de la correlación





Como se puede observar del gráfico 3.2, las observaciones más cercanas presentan una correlación más grande y disminuye a medida que éstas se alejan en el tiempo. Este comportamiento indica que la correlación entre las observaciones se puede modelar a través de un modelo autorregresivo de primer orden (AR(1)). El comportamiento autorregresivo no es tan visible del primer al segundo periodo, posiblemente por la gran variabilidad de los datos.

Si bien el método gráfico sugiere usar una estructura de correlación para los errores AR(1), como esto no se verificó en los primeros tres tiempos de observación, se utilizó también la estructura Simetría Compuesta.

Para seleccionar entre los modelos propuestos se consideran los valores de los criterios de Akaike (AIC) y Schwarz (BIC). Los valores más pequeños representan un mejor ajuste.

**Tabla 3.1.** Criterios de selección de modelos, según maximización de verosimilitudes corregidas

Estructura	-2 REML L = I	AIC	BIC
AR(1)	2810.5	2814.5	2818.5
CS	3046.7	3052.7	3058.7

Los valores obtenidos llevan a elegir al modelo con estructura de error AR(1).

Para estimar los parámetros usando el método propuesto para los modelos mixtos se usa la macro NLINMIX del SAS (9). Este método usa un algoritmo básico, el cuál consiste en iterar entre dos pasos hasta obtener la convergencia.

Se pueden estimar conjuntamente los parámetros de efectos fijos y parámetros de efectos aleatorios. Para la estimación de los mismos se utiliza el método de máxima verosimilitud restringida.

La conclusión para los cuatro grupos es que el efecto aleatorio no es significativo, lo que indica que el inicio de crecimiento es el mismo para todos los individuos de un mismo grupo.

Las curvas medias estimadas para los cuatro grupos resultan:

$$\text{CBI Machos: } \hat{y} = 40.14 e^{-3.88 e^{-0.068t}}$$

$$\text{CBI Hembras: } \hat{y} = 32.78 e^{-3.57 e^{-0.061t}}$$

$$\text{BALB Machos: } \hat{y} = 37.36 e^{-3.28 e^{-0.062t}}$$

$$\text{BALB Machos: } \hat{y} = 30.00 e^{-2.98 e^{-0.060t}}$$

Para cada uno de los grupos se calcula el momento en que la curva cambia de concavidad

$$(t = \frac{\ln(\delta)}{K}), \text{ obteniéndose}$$

$$\text{Cbi Machos: } t \cong 23 \text{ días}$$

$$\text{Cbi Hembras: } t \cong 21 \text{ días}$$

$$\text{Balb Machos: } t \cong 19 \text{ días}$$

$$\text{Balb Hembras: } t \cong 18 \text{ días}$$

Otro objetivo de importancia para este tipo de datos, además de encontrar una curva que permita caracterizar el patrón de crecimiento promedio para cada grupo, es el de comparar la evolución de las mismas entre los diferentes grupos. Una forma de realizarlo es comparando los parámetros que intervienen en el modelo.

La primera hipótesis a ser evaluada es que no existen diferencias entre los parámetros  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $K$  de las curvas medias de los cuatro grupos. La probabilidad asociada con la estadística ( $U=155.6$ ) es aproximadamente igual a cero, por lo que se concluye que al menos un par de parámetros es diferente. Se procede a comprobar si se evidencian diferencias entre los mismos considerándolos individualmente.

Para probar si todos los grupos tienen el mismo límite de crecimiento, es decir, si la evolución



del peso de los ratones se puede modelar mediante un modelo con el mismo  $a$ , se calcula la estadística de prueba ( $U=244$ ). Como la probabilidad asociada es chica ( $p<0.000$ ) se rechaza la hipótesis postulada, lo que significa que al menos un grupo de ratones tiene asintota distinta del resto.

De la misma manera se comprueba si todos los grupos tienen el mismo inicio de crecimiento. Como  $U=1.6$  con  $p=0.65$ , no se rechaza la hipótesis por lo que el inicio del crecimiento de los ratones de los cuatro grupos es el mismo.

Los cuatro grupos de ratones tienen el mismo parámetro  $K$  ( $U=0.4$ ,  $p\text{-value}=0.94$ ), lo que indica que la tasa de crecimiento es la misma para los cuatro grupos.

## Conclusiones

Modelar el peso de los ratones pertenecientes a los genotipos BALB y CBI mediante la curva de Gompertz permite conocer varias características diferenciales de los mismos. La comparación de las curvas es de importancia en el campo biológico ya que la línea CBI, de desarrollo local, cuenta con genes del otro genotipo evaluado.

Del ajuste de las curvas y su comparación se puede concluir lo siguiente:

- La tasa de crecimiento y el inicio del crecimiento de la curva es el mismo para los cuatro grupos, esto indica que, independientemente de cuál sea el peso máximo que alcancen los ratones evolucionen a la misma velocidad.

- La característica que diferencia a los genotipos y al sexo de los ratones es la asintota de la curva, es decir al valor del crecimiento límite. La línea de ratones CBI alcanza tamaños mayores de crecimiento que la línea de ratones BALB. Dentro de cada línea los machos alcanzan mayor tamaño que las hembras.

- El momento en el cuál la curva cambia de concavidad es similar para los machos y hembras del genotipo BALB y hembras del genotipo CBI, aproximadamente a los 20 días del nacimiento. No ocurre lo mismo con los machos del genotipo CBI, para los cuáles el cambio de concavidad está retardado a los 24 días del nacimiento. Estos valores pueden resultar de importancia para tomar las acciones que sean necesarias, en el caso que se desee que el compor-

tamiento del peso de los machos del genotipo CBI sea similar al de los machos del genotipo BALB.

En este trabajo se encontró un modelo para describir el comportamiento del peso de los ratones a través del tiempo, aunque no se intentó explicar el peso de los mismos utilizando variables que puedan influenciar su crecimiento, excepto sexo y genotipo. Quizás el crecimiento de los ratones se deba a alguna otra causa no contemplada en este estudio, la cuál podría ser investigada en algún trabajo posterior.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Ricardo J. Di Masso que generosamente aportó los datos para poder aplicar la metodología presentada en este trabajo.

## Bibliografía

- 1- Begall, S. 1997: "The application of the Gompertz model to describe body growth". Department of General Zoology, Faculty of Biology, University of Essen.
- 2- Chi, E.M.; Reinsel, G.C. 1989: "Models for longitudinal data with random effects and AR(1) errors". *Journal of the American Statistical Association*, **84**, 452-459.
- 3- Col, Analia. 2003. "Análisis estadístico de la evolución del peso de dos genotipos de ratones". Tesina de grado. Escuela de Estadística. Facultad de Ciencias Económicas y Estadística. Universidad Nacional de Rosario.
- 4- Dawson, K. S.; Gennings, C.; Carter, W. H. 1997: "Two techniques useful in detecting correlation structure in repeated measures data". *The American Statistician*, **51**, 275-283.
- 5- Diggle, P., Heagerty, P., Liang, K., and S. Zeger, 2002: "Analysis of Longitudinal Data". Oxford University Press.
- 6- Kidwell, J. F.; Howard, A.; Laird, A. K. 1969: "The inheritance of growth and form in the mouse. II. The Gompertz equation". Division of Biological and Medical Sciences, Brown University.
- 7- Laird, N. y Ware, J. 1982. Random effects models for longitudinal data. *Biometrics* **38**, 963-974.
- 8- Lindstrom, M.J.; Bates, D.M. 1990: "Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data". *Biometrics* **46**, 673-687.
- 9- Littell, R.C.; Milliken, G.A.; Stroup, W.W.; Wolfinger, R.D. 1996: "SAS System for Mixed Models". Cary, NC: SAS Institute Inc.
- 10- Servy, E; Blaconá, M. T.; Cuesta, C.; García, M. C.; Quaglino, M. 1995: "Análisis de Datos Longitudinales". Convenio INDEC -

Facultad de Ciencias Económicas y Estadística (U.N.R.).

11- Winsor, C. P. 1932: "The Gompertz curve as a growth curve". National Academy of Sciences. Volumen 18.

12- Zimmerman, D. 2000. "Viewing the correlation structure of longitudinal data through a PRISM". The American Statistician, 54, 310-318.