



García, María del Carmen

Rapelli, Cecilia

Koegel, Liliana

Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas, de la Escuela de Estadística

UNA INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS DE DATOS LONGITUDINALES MULTIVARIADOS.

1.- INTRODUCCIÓN

En investigaciones sociales y de la salud resulta frecuente realizar mediciones de múltiples variables respuestas a lo largo del tiempo a dos o más grupos de personas. La modelación conjunta de los perfiles longitudinales multivariados, en muchas situaciones, es necesaria o tiene ventajas adicionales sobre la modelación de las diferentes respuestas en forma separada.

Los datos longitudinales multivariados surgen cuando un conjunto de diferentes respuestas sobre la misma unidad se miden repetidamente en el tiempo.

Resulta de interés para tales datos conocer cómo la evolución de una respuesta está relacionada con la evolución de otra respuesta y/o cómo la asociación entre las distintas respuestas evoluciona con el tiempo. El análisis de ese tipo de datos, comparado con el análisis longitudinal univariado, es complicado debido a la existencia de correlación, tanto entre las medidas tomadas en diferentes tiempos, como entre las variables respuestas.

Se propusieron diferentes estrategias para la modelación conjunta de variables. Una de ellas consiste en ajustar un modelo con una estructura de covariancias especial usando la notación "producto Kronecker" y la otra es modelar introduciendo efectos aleatorios, es decir, usando un modelo mixto. Ambos métodos, mediante una manera algo diferente, permiten modelar tanto la correlación entre las mediciones repetidas de una variable respuesta dada, como la correlación entre las mediciones de todas las respuestas en una determinada ocasión.

En este trabajo se evalúa la evolución conjunta de las variables frecuencia cardiaca y tensión arterial registradas durante una cirugía y se comparan dos enfoques diferentes para analizar datos longitudinales multivariados.

2. MODELOS CONJUNTOS PARA DATOS LONGITUDINALES MULTIVARIADOS



Se considera que para una unidad existen p variables respuestas medidas en n_i ocasiones ($j=1, \dots, n_i$). La matriz de las respuestas de la unidad i , es $\mathbf{Y}_i = [\mathbf{Y}_i^1, \mathbf{Y}_i^2, \dots, \mathbf{Y}_i^p]$, $i=1, \dots, N$, donde cada \mathbf{Y}_i^k , $k=1, \dots, p$, es de dimensión $n_i \times 1$ y $\boldsymbol{\varepsilon}_i = [\boldsymbol{\varepsilon}_i^1, \boldsymbol{\varepsilon}_i^2, \dots, \boldsymbol{\varepsilon}_i^p]$ es la matriz de dimensión $n_i \times p$ del error aleatorio. Utilizando el operador "vec", que coloca en fila los elementos de una matriz, se obtiene el vector $pn_i \times 1$ $\mathbf{y}_i = \text{vec}(\mathbf{Y}_i) = [\mathbf{Y}_i^{1'}, \mathbf{Y}_i^{2'}, \dots, \mathbf{Y}_i^{p'}]$ y $\mathbf{e}_i = \text{vec}(\boldsymbol{\varepsilon}_i)$, donde $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ tiene p columnas, correspondiendo la k -ésima al error de la k -ésima característica.

Se presentan dos modelos que se pueden utilizar para analizar datos longitudinales multivariados.

2.1. Modelos con matriz de covariancias "producto Kronecker"

Este modelo permite especificar la matriz de covariancias del error dentro de cada unidad de estudio y así examinar las correlaciones intra y entre variables.

El modelo lineal para la vector $pn_i \times 1$ de las respuestas de la unidad i ,

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i^* \boldsymbol{\beta} + \mathbf{e}_i, \quad (2.1.1)$$

\mathbf{X}_i^* es una matriz bloque diagonal. Cada uno de los p bloques contiene las matrices \mathbf{X}_k de dimensión $(n_i \times q)$, de las variables explicativas para cada una de las p variables respuestas, $k=1, \dots, p$.

$\boldsymbol{\beta}$ es un vector $(q \times 1)$ de parámetros referidos como efectos fijos.

\mathbf{e}_i es el error aleatorio que se supone independiente y normalmente distribuido con media cero y matriz covariancias $\boldsymbol{\Omega}$.

Entonces,

$$\mathbf{y}_i \stackrel{iid}{\sim} N_{pn_i}(\mathbf{X}_i^* \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Omega}). \quad (2.1.2)$$

La estimación de $\boldsymbol{\Omega}$ no es posible cuando el número de unidades es menor o igual a pn_i . Para evitar este problema se asume alguna estructura de covariancia para $\boldsymbol{\Omega}$ y una estructura común que se puede utilizar es la estructura que usa la notación denominada "producto Kronecker". Se supone que la forma de esta matriz es,



$$\Omega_{p n_i \times p n_i} = \mathbf{V}_{p \times p} \otimes \Sigma_{n_i \times n_i},$$

donde \mathbf{V} y Σ son matrices definidas positivas y \otimes es el producto directo. La matriz \mathbf{V} representa la matriz de covariancias entre todas las variables respuestas de una unidad dada, en una ocasión dada. Esta matriz se supone que no depende de una ocasión particular y es la misma para todas las ocasiones. La matriz Σ representa la matriz de covariancias entre las mediciones repetidas realizadas sobre una unidad dada y para una variable respuesta dada, que tiene la misma estructura para todas las variables. Supone que para todas las variables respuestas la estructura de correlación entre las mediciones repetidas son las mismas y que la covariancia entre todas las respuestas no depende del tiempo y es constante para todas las ocasiones.

La matriz Σ , para una variable respuesta dada, puede tener cualquier estructura incluso ser no estructurada. Las dos estructuras más utilizadas son simetría compuesta (SC) que asume que todas las mediciones repetidas están equicorrelacionadas, no dependiendo de la separación entre las ocasiones de medida, o autorregresiva de orden 1 (AR(1)) para las que la correlación disminuye cuando aumenta la separación entre las ocasiones.

Este modelo presenta varias limitaciones: una correlación común intra variable para las diferentes variables, una correlación constante intra variable para variables medidas en la misma ocasión y ocasiones de medida equiespaciadas.

2.2. Modelos con efectos aleatorios: Modelo lineal mixto multivariado

Se modela la asociación entre las distintas respuestas utilizando efectos aleatorios. En lugar de modelar la variación dentro de una unidad como los modelos con efectos fijos solamente, los modelos mixtos asumen que los coeficientes de regresión son una muestra aleatoria de alguna población y permiten modelar variaciones entre unidades.

Estos modelos describen la evolución media de una respuesta determinada utilizando una función de tiempo y se introducen los llamados efectos aleatorios para representar las desviaciones específicas del sujeto de esta evolución promedio. En un enfoque común de modelado utilizando modelos mixtos se suponen efectos aleatorios para cada respuesta e imponiendo una distribución multivariada sobre los efectos aleatorios, los diferentes procesos están asociados. Este enfoque tiene muchas ventajas y es aplicable en una amplia variedad de situaciones. De hecho, este enfoque permite modelos conjuntos para respuestas del mismo tipo, así como para respuestas de distintos tipos.



La expresión del modelo mixto multivariado (Shah, Laird y Schoenfeld, 1997) para la unidad i es de la forma,

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i^* \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i^* \boldsymbol{\gamma}_i + \mathbf{e}_i, \quad i=1, \dots, N, \quad (2.2.1)$$

donde,

\mathbf{X}_i^* y \mathbf{Z}_i^* son matrices bloque diagonal. Cada uno de los p bloques contiene las matrices \mathbf{X}_k y \mathbf{Z}_k , de dimensión $(p_{ni} \times q)$ y $(p_{ni} \times r)$ respectivamente, de las variables explicativas para cada una de las p variables respuestas, $k=1, \dots, p$.

$\boldsymbol{\beta}$ es un vector $(q \times 1)$ de parámetros referidos como efectos fijos.

$\boldsymbol{\gamma}_i$ es un vector $(r \times 1)$ cuyas componentes se denominan efectos aleatorios.

\mathbf{e}_i es una matriz $(p_{ni} \times p_{ni})$ de errores dentro unidad.

Generalmente se asume que,

$$\mathbf{e}_i \stackrel{iid}{\sim} N_{p_{ni}}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i) \quad \text{y} \quad \boldsymbol{\gamma}_i \stackrel{iid}{\sim} N_r(\mathbf{0}, \mathbf{D}).$$

Además, se suponen que siendo i e i' dos unidades distintas, las componentes de error están no correlacionadas y no asociadas con los efectos aleatorios, $\text{cov}(\mathbf{e}_i, \mathbf{e}_{i'}) = \mathbf{0}$, $\text{cov}(\boldsymbol{\gamma}_i, \boldsymbol{\gamma}_{i'}) = \mathbf{0}$ y $\text{cov}(\mathbf{e}_i, \boldsymbol{\gamma}_i) = \mathbf{0}$.

La matriz de covariancias \mathbf{D} contiene tanto la covariancia entre los efectos aleatorios dentro de una respuesta dada como la covariancia entre los efectos aleatorios de las distintas variables respuestas. La matriz \mathbf{R}_i tiene una estructura específica para reflejar la correlación entre las mediciones repetidas. Si no se hacen supuestos sobre la forma de la estructura de covariancias para cada fila y columna de $\boldsymbol{\varepsilon}_i$, los parámetros de covariancias de \mathbf{R}_i serán numerosos para ser estimados correctamente. Además si se sospecha la existencia de una estructura, utilizarla conduce a una estimación e inferencia más eficiente. Generalmente se considera que los vectores filas de $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ son independientes y tienen distribución $N_p(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma})$, siendo $\boldsymbol{\Sigma}_{p \times p}$ una matriz con estructura arbitraria. En este caso la $\text{Var}(\mathbf{e}_i)$ tiene estructura $\boldsymbol{\Sigma} \otimes \mathbf{I}_i$, con \mathbf{I}_i una matriz identidad de dimensión n_i . La independencia de las filas implica que cada columna de $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ se distribuya normalmente con media $\mathbf{0}$ y matriz de covariancias $\sigma_{kk}^2 \mathbf{I}_i$, para $k=1, \dots, p$.

La estimación de los parámetros, $\boldsymbol{\beta}$, $\boldsymbol{\sigma}^2$ y los elementos de \mathbf{D} y $\boldsymbol{\Omega}$, se realiza minimizando la



función objetivo, menos dos veces el logaritmo de la función de verosimilitud (-2l), mediante el algoritmo de Newton-Raphson.

3. APLICACIÓN

Este modelo se utiliza para analizar datos provenientes de fichas de anestesia en operaciones de vesícula biliar. El objetivo es determinar la repercusión hemodinámica al momento de la extubación de pacientes sometidos a colecistectomía videolaparoscópica programada, comparando 2 grupos de drogas: remifentanilo (REMI) y Dexmedetomidina (DEX). Estas dos drogas se utilizan con el fin de comprobar si su administración produce una estabilidad hemodinámica al momento de la extubación con una recuperación confortable del paciente.

Al momento de extraer la vesícula, lo que se denomina « tiempo 0 », se comienza a administrar en forma de infusión continua (ic) la droga preestablecida. El grupo REMI recibe una ic entre 0.1-0.15 $\mu\text{kg}/\text{min}$ y el grupo DEX, una ic entre 0,25-0,50 $\mu\text{kg}/\text{min}$, ambas hasta el momento de la extubación. Se procede a registrar los parámetros hemodinámicos a estudiar (Tensión Arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y Frecuencia Cardiaca (FC)) en el denominado « tiempo 0 », donde se inicia la infusión de la droga en estudio y luego se realizan seis mediciones. Se cuenta con 40 pacientes y 7 ocasiones de medida, de las cuales la tercera medición corresponde a la extubación del paciente.

En este trabajo se consideran las variables FC y TAD. Después de realizar un análisis exploratorio se decide transformar las variables. Llamando a las variables respuestas $Y^1 =$ frecuencia cardíaca y $Y^2 =$ presión arterial diastólica, las nuevas variables son,

$$Y_{ij}^1 = Y_{ij}^1 - Y_{i0}^1 \quad Y_{ij}^2 = Y_{ij}^2 - Y_{i0}^2,$$

representando el cambio en el valor de la respuesta en el tiempo j respecto al valor en el tiempo 0.

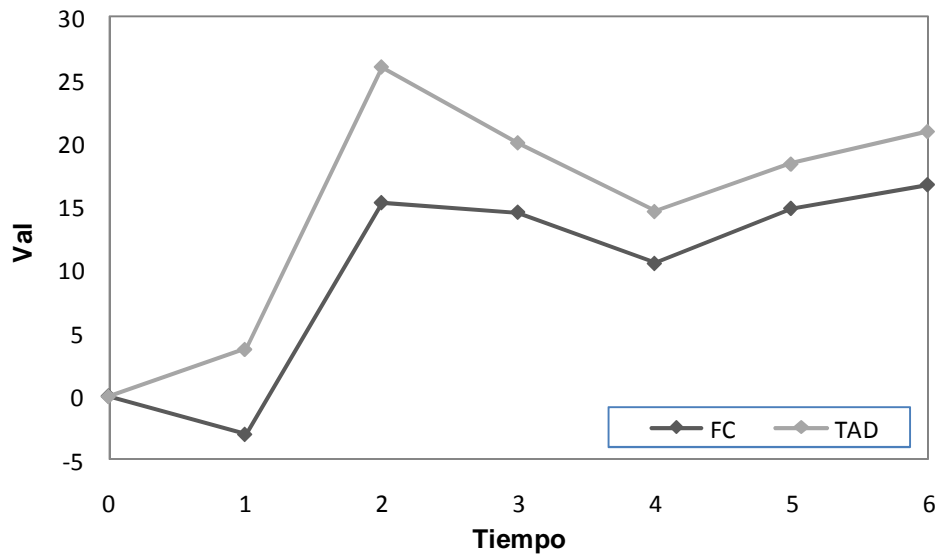
Dos preguntas diferentes se pueden plantear:

1. ¿Cómo evoluciona con el tiempo la asociación entre las variables FC y TAD?
2. ¿Cómo están asociadas las evoluciones de las variables?

Los perfiles promedio de las variables se presentan en el siguiente gráfico:



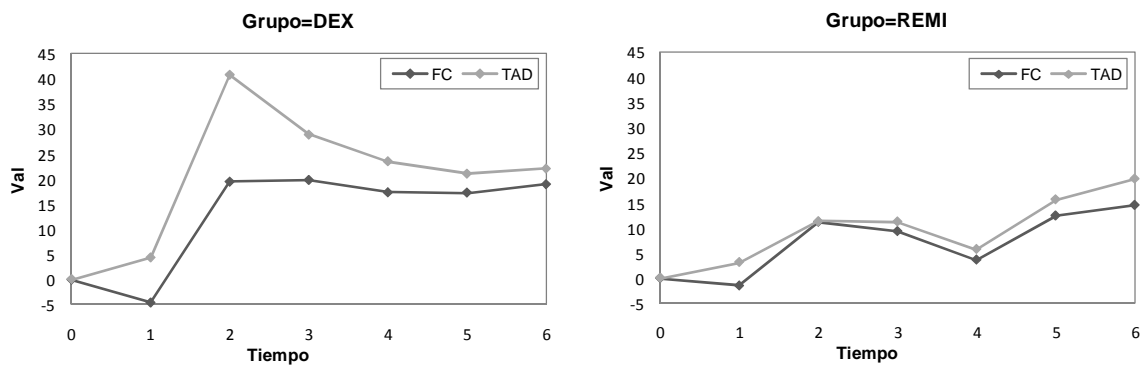
Gráfico 3.1. Perfiles promedio para las variables tensión arterial y frecuencia cardíaca.



En el gráfico se observa que la trayectoria de ambas variables es lineal y presenta un comportamiento distinto antes y después que $t=2$.

Para visualizar el comportamiento de las variables en los grupos se realiza el gráfico 3.2

Gráfico 3.2. Perfiles promedio para las variables tensión arterial y frecuencia cardíaca por grupo tratamiento.



Se considera un modelo para la respuesta media que permite que la tasa de cambio antes y después de 2 difieran dentro y entre variables y grupos. La evolución de cada respuesta puede ser modelada como una función lineal del tiempo mediante un modelo spline. La trayectoria de cada variable se puede describir con dos pendientes, una para expresar el cambio en la respuesta media antes de la ocasión 2 y otra después de $t=2$, diferentes para cada grupo.



La covariancia se modela de dos maneras distintas, usando la notación producto Kronecker (modelo 1) y usando efectos aleatorios (modelo 2).

Modelo 1

El modelo utilizado para la frecuencia cardíaca y tensión arterial del paciente i en la ocasión j tiene la expresión,

Grupo DEX	Grupo REMI
$Y_{ij}^1 = \beta_1^1 t_{ij} + \beta_2^1 \Delta_{ij} + \varepsilon_{ij}^1$	$Y_{ij}^1 = \beta_3^1 t_{ij} + \beta_4^1 \Delta_{ij} + \varepsilon_{ij}^1$
$Y_{ij}^2 = \beta_1^2 t_{ij} + \beta_2^2 \Delta_{ij} + \varepsilon_{ij}^2$	$Y_{ij}^2 = \beta_3^2 t_{ij} + \beta_4^2 \Delta_{ij} + \varepsilon_{ij}^2$,

siendo, $\Delta_{ij+} = (t_{ij} - t^*)_+ = (t_{ij} - t^*)$ cuando $t_{ij} > t^*$ y es igual a cero si $t_{ij} \leq t^*$ y $t^*=2$.

Se supone,

$$\mathbf{e}_i = \begin{pmatrix} \varepsilon_i^1 \\ \varepsilon_i^2 \end{pmatrix} \stackrel{iid}{\sim} N_{12}(\mathbf{0}, \mathbf{\Omega}).$$

Los parámetros del modelo representan,

$\beta_1^1, \beta_2^1, \beta_3^1, \beta_4^1$ las pendientes de las variables FC y TAD para cada grupo antes de $t=2$,

$\beta_1^2, \beta_2^2, \beta_3^2, \beta_4^2$ las pendientes de las variables FC y TAD para cada grupo después de $t=2$.

Se ajusta el modelo propuesto, usando el procedimiento "MIXED" del software SAS, utilizando tres estructuras de covariancia UN@CS, UN@AR(1) y UN@UN y a partir del valor del criterio de Akaike (AIC) se elige la segunda cuya forma es,

$$\mathbf{\Omega} = \mathbf{V} \otimes \mathbf{\Sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_{Y^1}^2 & \sigma_{Y^1 Y^2} \\ \sigma_{Y^1 Y^2} & \sigma_{Y^2}^2 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \cdot & \rho^5 \\ \rho & 1 & \rho & \cdot & \rho^4 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \rho^5 & \rho^4 & \cdot & \rho & 1 \end{pmatrix}.$$

El modelo supone que las dos variables comparten una correlación común entre las mediciones repetidas dada por $\mathbf{\Sigma}$ y las correlaciones entre las variables $\rho^* = \frac{\sigma_{Y^1 Y^2}}{\sqrt{\sigma_{Y^1}^2 \sigma_{Y^2}^2}}$ son las mismas en cada ocasión.



La matriz de covariancia estimada resulta,

$$\Omega = V \otimes \Sigma = \begin{pmatrix} 150.66 & 72.80 \\ 72.80 & 169.83 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 1 & 0.639 & 0.639^2 & \cdot & 0.639^5 \\ 0.639 & 1 & 0.639 & \cdot & 0.639^4 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0.639^5 & 0.639^4 & \cdot & 0.639 & 1 \end{pmatrix}.$$

Los datos muestran una fuerte correlación positiva entre las variables en cada ocasión $\hat{\rho}^* = 0.455$. La correlación entre dos mediciones consecutivas para las variables FC y TAD es $\hat{\rho} = 0.639$.

Los parámetros estimados y la significación de los mismos se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 3.1 Estimación y significación de los parámetros

Parámetro	Variable	Grupo	Estimación	t Student	Pr > t
β_1^1	FC	DEX	11.1138	8.45	<.0001
β_3^1	FC	REMI	5.5648	4.23	<.0001
β_1^2	TAD	DEX	20.9239	14.99	<.0001
β_3^2	TAD	REMI	5.1211	3.67	0.0003
β_2^1	FC	DEX	-11.9676	-5.97	<.0001
β_4^1	FC	REMI	-5.0409	-2.52	0.0122
β_2^2	TAD	DEX	-26.3556	-12.39	<.0001
β_4^2	TAD	REMI	-3.1090	-1.46	0.1446

En ambos tramos de la cirugía los valores promedio de las variables incrementan con el tiempo para ambos grupos de pacientes, excepto en el grupo DEX donde después de la extubación (t=2) en promedio los valores de las variables decrecen.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de las pruebas de hipótesis para comprobar si existen diferencias entre grupos y pendientes.



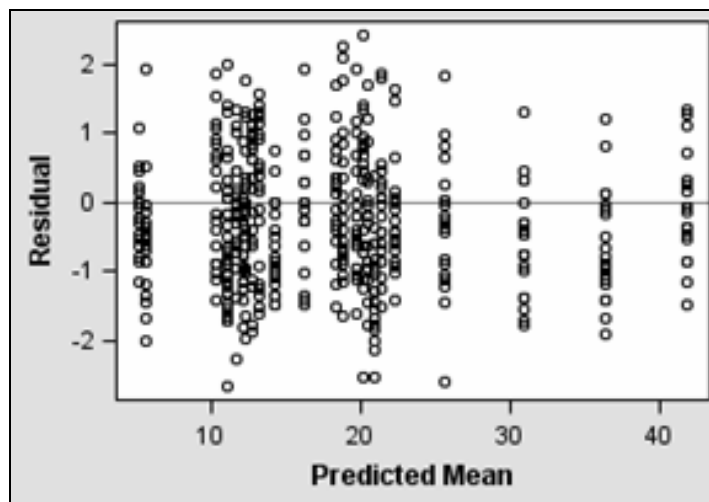
Tabla 3.2 Comparación de parámetros de efectos fijos.

Hipótesis	Grados libertad	Chi-Square	Pr > ChiSq
$\beta_1^1 = \beta_3^1, \beta_1^2 = \beta_3^2,$ $\beta_2^1 = \beta_4^1, \beta_2^2 = \beta_4^2$	4	67.23	<.0001
$\beta_4^1 = 0, \beta_4^2 = 0$	2	6.46	0.0396
$\beta_2^1 = 0, \beta_2^2 = 0$	2	153.65	<.0001

La primera hipótesis se utiliza para comprobar si existe efecto grupo. Como $p < 0.05$ se rechaza la hipótesis.

Las hipótesis de las filas 2 y 3 se plantean para verificar si en el grupo REMI y DEX respectivamente las dos variables tienen la misma pendiente, en ambos tramos. Existe evidencia para rechazar ambas hipótesis ($p < 0.05$).

Gráfico 3.3. Residuos vs. valores predichos





MODELO 2

Se plantea el mismo modelo anterior para la parte media. Para modelar la covariancia se introducen efectos aleatorios. El vector de los efectos fijos describe la evolución promedio de las variables y el vector de los efectos aleatorios describe como el perfil de individuo *i* desvía del perfil promedio.

El modelo utilizado para la frecuencia cardíaca y tensión arterial del paciente *i* en la ocasión *j* tiene la expresión,

Grupo Dex	Grupo Remi
$Y_{ij}^1 = \beta_1^1 t_{ij} + \beta_2^1 \Delta_{ij} + \gamma_{1i}^1 t_{ij} + \gamma_{2i}^1 \Delta_{ij} + \epsilon_{ij}^1$	$Y_{ij}^1 = \beta_3^1 t_{ij} + \beta_4^1 \Delta_{ij} + \gamma_{1i}^1 t_{ij} + \gamma_{2i}^1 \Delta_{ij} + \epsilon_{ij}^1$
$Y_{ij}^2 = \beta_1^2 t_{ij} + \beta_2^2 \Delta_{ij} + \gamma_{1i}^2 t_{ij} + \gamma_{2i}^2 \Delta_{ij} + \epsilon_{ij}^2$	$Y_{ij}^2 = \beta_3^2 t_{ij} + \beta_4^2 \Delta_{ij} + \gamma_{1i}^2 t_{ij} + \gamma_{2i}^2 \Delta_{ij} + \epsilon_{ij}^2$

siendo, $\Delta_{ij+} = (t_{ij} - t^*)_+ = (t_{ij} - t^*)$ cuando $t_{ij} > t^*$ y es igual a cero si $t_{ij} \leq t^*$ y $t^*=2$.

$\gamma_{1i}^1, \gamma_{2i}^1$ son efectos aleatorios para el primer tramo para cada variable,

$\gamma_{1i}^2, \gamma_{2i}^2$ son efectos aleatorios para el segundo tramo para cada variable

Se supone que,

$$e_i = \begin{pmatrix} \epsilon_i^1 \\ \epsilon_i^2 \end{pmatrix} \stackrel{iid}{\sim} N_{12}(\mathbf{0}, R_i) \quad \text{y} \quad \gamma_i = \begin{pmatrix} \gamma_{1i}^1 \\ \gamma_{2i}^1 \\ \gamma_{1i}^2 \\ \gamma_{2i}^2 \end{pmatrix} \stackrel{iid}{\sim} N_4(\mathbf{0}, D),$$

$R_i = \sigma^2 I,$

$$D = \begin{pmatrix} \sigma_{\gamma_{1i}^1}^2 & \sigma_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{2i}^1} & \sigma_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{1i}^2} & \sigma_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{2i}^2} \\ \sigma_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{2i}^1} & \sigma_{\gamma_{2i}^1}^2 & \sigma_{\gamma_{2i}^1 \gamma_{1i}^2} & \sigma_{\gamma_{2i}^1 \gamma_{2i}^2} \\ \sigma_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{1i}^2} & \sigma_{\gamma_{2i}^1 \gamma_{1i}^2} & \sigma_{\gamma_{1i}^2}^2 & \sigma_{\gamma_{1i}^2 \gamma_{2i}^2} \\ \sigma_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{2i}^2} & \sigma_{\gamma_{2i}^1 \gamma_{2i}^2} & \sigma_{\gamma_{1i}^2 \gamma_{2i}^2} & \sigma_{\gamma_{2i}^2}^2 \end{pmatrix}.$$

La evolución de cada repuesta se modela como una función lineal del tiempo mediante un modelo spline. La pendiente refleja el cambio promedio de la variable en el tiempo.

Se obtuvo la siguiente estimación de σ^2 , $\hat{\sigma}^2 = 69.0015$.

La respuesta a la pregunta de cómo la evolución de la variable FC está



asociada con la evolución de TAD se deriva de la matriz de covariancia de los efectos aleatorios. Los valores de las correlaciones obtenidos a partir de la matriz **D** se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 3.3 Matriz de correlaciones estimada del modelo

	1ºpendiente FC	2ºpendiente FC	1ºpendiente TAD	2ºpendiente TAD
1ºpendiente FC	1			
2ºpendiente FC	-0.895	1		
1ºpendiente TAD	-0.029	-0.108	1	
2ºpendiente TAD	-0.019	0.306	-0.911	1

La segunda pendiente de una variable está altamente correlacionada con la primera pendiente de la misma variable, siendo para FC $\hat{\rho}_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{2i}^1} = -0.895$ y para TAD $\hat{\rho}_{\gamma_{1i}^2 \gamma_{2i}^2} = -0.911$.

Se observa una alta correlación entre las pendiente de ambas variables en el segundo tramo $\hat{\rho}_{\gamma_{2i}^1 \gamma_{2i}^2} = 0.306$.

Antes de t=2 las pendientes de ambas variables no muestran correlación $\hat{\rho}_{\gamma_{1i}^1 \gamma_{1i}^2} = -0.029$.

La tabla siguiente presenta la estimación de los parámetros y la significación de los mismos.

Tabla 3.4 Estimación y significación de los parámetros

Parámetro	Variable	Grupo	Estimación	t Student	Pr > t
β_1^1	FC	DEX	7.7630	6.96	<.0001
β_3^1	FC	REMI	3.3870	3.04	<0.0026
β_1^2	TAD	DEX	16.3478	13.74	<.0001
β_3^2	TAD	REMI	4.0891	3.44	0.0007
β_2^1	FC	DEX	-6.8817	-4.10	<.0001
β_4^1	FC	REMI	-1.9183	-1.14	0.2539
β_2^2	TAD	DEX	-19.6730	-10.79	<.0001
β_4^2	TAD	REMI	-1.8402	-1.01	0.3135



En ambos tramos de la cirugía los valores promedio de las variables incrementan con el tiempo para ambos grupos de pacientes, excepto en el grupo DEX donde después de la extubación (t=2) en promedio la tensión arterial decrece.

La tabla siguiente presenta los resultados de las pruebas de hipótesis para comprobar si existen diferencias entre grupos y pendientes.

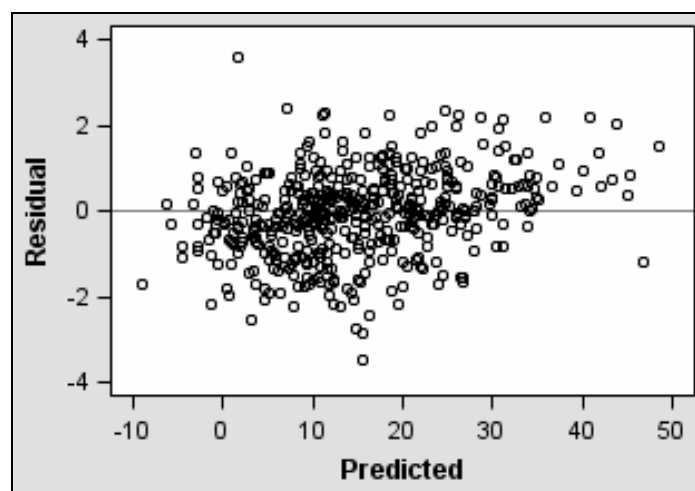
Tabla 3.5 Comparación de parámetros de efectos fijos.

Hipótesis	Grados libertad	Chi-Square	Pr > ChiSq
$\beta_1^1 = \beta_3^1, \beta_1^2 = \beta_3^2,$ $\beta_2^1 = \beta_4^1, \beta_2^2 = \beta_4^2$	4	72.52	<.0001
$\beta_4^1 = 0, \beta_4^2 = 0$	2	1.99	0.3692
$\beta_2^1 = 0, \beta_2^2 = 0$	2	121.83	<.0001

La primera hipótesis se utiliza para comprobar si existe efecto grupo. Como $p < 0.05$ se rechaza la hipótesis.

Las dos variables del grupo REMI tienen en ambos tramos la misma pendiente ($p = 0.3692$). Sin embargo para el grupo DEX no se puede concluir en forma similar ($p = 0.0001$).

Gráfico 3.4. Residuos vs. valores predichos



Utilizando el criterio de Akaike, se puede observar que el modelo bivariado incluyendo una estructura autorregresiva fue mejor que el mixto a pesar del supuesto restrictivo que las



correlaciones intra variables son iguales (AIC = 3519 vs.3580.9)

4. CONSIDERACIONES FINALES

En este trabajo se considera el problema de modelar la evolución de varias variables respuesta en el tiempo. Se utilizan dos estrategias que difieren en la caracterización de la estructura de covariancia.

Los modelos con estructura de covariancia producto Kronecker permiten una forma conveniente de modelar datos longitudinales bivariados y posibilitan examinar las correlaciones entre y dentro las variables. Sin embargo, presenta varias limitaciones: una correlación común intra variable para las diferentes variables, una correlación constante intra variable para variables medidas en la misma ocasión y ocasiones de medida equiespaciadas.

En el contexto de la modelación conjunta de dos variables mediante un modelo mixto multivariado, ambas trayectorias están vinculadas a través de la distribución conjunta de los efectos aleatorios. Los modelos con coeficientes aleatorios permiten examinar correlaciones entre las trayectorias de las variables en el tiempo y capturar la evolución de esas variables repuestas. Con este enfoque se pueden manejar datos no equiespaciados y varias variables repuestas y datos perdidos.

En la aplicación del ajuste de los modelos y su comparación se puede concluir que:

Modelo con estructura de covariancia producto Kronecker

- Muestra una fuerte correlación positiva entre las variables en cada ocasión y la correlación entre dos mediciones consecutivas para las variables FC y TAD.
- Una limitación del software utilizado es que solo posibilita el ajuste de modelos bivariados.
- En ambos tramos de la cirugía los valores promedio de las variables incrementan con el tiempo para ambos grupos de pacientes, excepto en el grupo DEX donde después de la extubación ($t=2$) en promedio los valores de las variables decrecen.

Modelo mixto

- Permite estimar la matriz de correlaciones entre las pendientes individuales para cada variable y, de esta manera, determinar cómo la evolución de la variable FC está asociada con la evolución de la TAD.



- Se observa una alta correlación entre las pendiente de ambas variables en el segundo tramo, mientras que en el primero no están correlacionadas.
- En ambos tramos de la cirugía los valores promedio de las variables incrementan con el tiempo para ambos grupos de pacientes, excepto en el grupo DEX donde después de la extubación ($t=2$) en promedio la tensión arterial decrece.
- Las dos variables del grupo REMI tienen en ambos tramos la misma pendiente.

Si bien mediante el criterio de Akaike, el modelo bivariado incluyendo una estructura autorregresiva resulta preferible al mixto, a pesar del supuesto restrictivo que las correlaciones intra variables son iguales, el examen de residuos indica que este último provee un ajuste adecuado del patrón de cambio de las respuestas en el tiempo.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fieuws, S., Verbeke, G. (2004) Joint modeling of multivariate longitudinal profiles: pitfalls of the random-effects approach. *Statistical in Medicine*, 23, 3093-3104
- Galecki, A.T. (1994) General class of covariance structures for two or more repeated factors in longitudinal data analysis, *Communication Statistics-Theory Meth.* 23 3105-19.
- Lindstrom, M.J., Bates, D.M. (1988) Newton-Raphson and EM Algorithm for linear mixed-effects models for repeated-measures data, *Journal of the American Statistical Association*, 83, 1014-22.
- Littell, R.C., Milliken, G.A., Stroup, W.W., Wolfinger, R.D. SAS System for Mixed Models, (SAS Institute, Cary, NC, 1996).
- Naik, D. R. y Rao, S. (2001) Analysis of multivariate repeated Measures Data with a Kronecker Product Structured Covariance Matrix. *Journal of Applied Statistics*, 28, 91-105
- SAS/IML Software : Usage and Reference. Version 6., (SAS Institute Inc., Carry, NC, 1990).
- Shah, A, Laird, N., Schoenfeld, D. (1997) A random-effects model for multiple characteristics with possibly missing data, *Journal of the American Statistical Association*, 92 775-9.
- Sy, J.P., Taylor, J.M., Cumberland, W.G. (1997) A stochastic model for the analysis of bivariate longitudinal AIDS data, *Biometrics* 53, 542-55.
- Thiébaud, R., Jacqmin-Gadda, H., Chêne, G., Leport, C., Commenges, D. (2002) Bivariate linear mixed models using SAS proc MIXED. *Computer Methods and Programmes in Biomedicine*, 69, 249-256