Guía docente. Unidad 8 - 1ra parte

Introducción

Este guía docente está dedicada a la unidad 8-a relacionada con los **diseños experimentales con efectos mixtos**.

Modelos con efectos mixtos

Un experimento que incluye tanto factores con efectos fijos como factores con efectos aleatorios se designa con el nombre *diseño de efectos mixtos.* La **interacción** de un efecto fijo y un efecto aleatorio debe ser tratada como un **factor aleatorio**, ya que una nueva muestra aleatoria de los niveles de factor también conducirá a una nueva muestra aleatoria de los niveles de las interacciones.

A continuación vamos a retomar el ejemplo visto anteriormente pero consideraremos el factor `instrumento` como un factor de efectos fijos.

Ejemplo: evaluación del rendimiento de un instrumental especializado

Un fabricante desarrolla un nuevo espectrofotómetro de uso en laboratorios clínicos. El proceso de desarrollo estaba en la etapa piloto de ensamblaje, posteriormente deberá evaluarse el rendimiento de cada instrumento en la línea de producción. Una componente crítica en el rendimiento de instrumentos es la uniformidad de las mediciones entre los instrumentos y entre los operarios. En este caso específico, el equipo que desarrolló el instrumento deseaba saber si la variabilidad de las mediciones entre instrumentos y entre operarios estaba dentro de los estándares aceptables para las aplicaciones clínicas.

Se estableció un diseño factorial de tratamientos con `instrumentos` y `operarios` como factores; debían probarse cuatro instrumentos en cuatro operarios separados. Cada operario realizo dos mediciones con cada instrumento.

Se seleccionaron cuatro tipos de instrumentos (cada uno con cierta modificación técnica de diseño) y se eligieron cuatro operarios especializados al azar de la plantilla. Se prepararon 32 muestras de suero del mismo reactivo, se asignaron al azar 8 muestras a cada operario que analizo dos de ellas al azar con cada instrumento. La variable respuesta corresponde a los niveles de triglicéridos (mg/dl) en las muestras de suero.

Vectores de datos y creación del data.frame

```r
y <- c(142.3, 144.0, 148.6, 146.9,142.9, 147.4, 133.8, 133.2,
       134.9, 146.3, 145.2, 146.3, 125.9, 127.6,108.9, 107.5,
       148.6, 156.5, 148.6, 153.1, 135.5, 138.9, 132.1, 149.7,
       152.0, 151.4, 149.7, 152.0, 142.9, 142.3, 141.7, 141.2)

operario    <- rep(1:4, each=8)
instrumento <- rep(rep(1:4, each=2), 4)
df          <- data.frame(y, operario, instrumento)
df$operario    <- as.factor(df$operario)
df$instrumento <- as.factor(df$instrumento)
head(df)
```

```
##       y operario instrumento
```

```
## 1 142.3         1           1
## 2 144.0         1           1
## 3 148.6         1           2
## 4 146.9         1           2
## 5 142.9         1           3
## 6 147.4         1           3
```

Ecuación del modelo, esperanzas de los cuadrados medios, tabla ANOVA

Los componentes del modelo son,

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + B_j + \alpha B_{ij} + e_{ijk}$$

donde $i = 1, ..., 4$ $(a = 4)$, $j = 1, ..., 4$ $(b = 4)$ y $k = 1, 2$ $(n = 2)$, α_i es el efecto del instrumento, B_j es el efecto del operario y AB_{ij} es el efecto de la interacción operario-instrumento.

Además, $\sum_{i=1}^{4} \alpha_i = 0$, B_j es $N(0, \sigma_B^2)$, AB_{ij} es $N(0, \sigma_{AB}^2)$ y e_{ijk} es $N(0, \sigma^2)$, todas ellas variables aleatorias independientes. La variable respuesta es por construcción del modelo un variable aleatoria $N(0, \sigma_Y^2)$ donde $\sigma_Y^2 = \sigma_B^2 + \sigma_{AB}^2 + \sigma^2$.

Para no alargar esta guía asumiremos ciertas las suposiciones de la modelización (que deberían comprobarse de forma similar a unidades anteriores), y pasaremos a resolver los contrastes de interés. Los contrastes a resolver son:

$$\begin{aligned} \mathrm{H}_0: &\quad \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = 0 \\ \mathrm{H}_1: &\quad \alpha_i \neq \alpha_j \text{ para algún } i \neq j \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathrm{H}_0: &\quad \sigma_B^2 = 0 \\ \mathrm{H}_1: &\quad \sigma_B^2 > 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathrm{H}_0: &\quad \sigma_{AB}^2 = 0 \\ \mathrm{H}_1: &\quad \sigma_{AB}^2 > 0 \end{aligned}$$

Para resolver dichos contrastes calcularemos la tabla ANOVA correspondiente, pero es importante resaltar que el denominador del estadístico F **ya no será** para todos los términos **los MS del error**. De hecho, para la esperanza de los cuadrados medios en este modelo tenemos las siguientes expresiones:

Tabla 3

Factor	E(MS)
A	$\sigma^2 + n\sigma_{AB}^2 + \frac{bn}{a-1} \sum \alpha_i^2$
B	$\sigma^2 + n\sigma_{AB}^2 + na\sigma_B^2$
AB	$\sigma^2 + n\sigma_{AB}^2$
Error	σ^2

En cada contraste debemos formar el cociente de la F utilizando en el numerador y el denominador dos términos cuyas esperanzas de cuadrados medios que sean iguales **cuando la H_0 sea cierta**. Entonces, en el caso del contraste $\mathrm{H}_0: \quad \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = 0$, estas son las esperanzas de los cuadrados medios de A y de la interacción AB. Por tanto, calcularemos la F dividiendo los MS de A por los MS de la interacción

$$F = \frac{MS_A}{MS_{AB}}$$

En el contraste $H_0 : \sigma_B^2 = 0$, estas son las esperanzas de los cuadrados medios de B y de la interacción. Por tanto, calcularemos la F dividiendo los MS de B y de AB.

$$F = \frac{MS_B}{MS_{AB}}$$

En el contraste $\mathrm{H}_0 : \sigma_{AB}^2 = 0$, estas son las esperanzas de los cuadrados medios de la interacción AB y del error. Por tanto, calcularemos la F dividiendo los MS de AB por los MS del error

$$F = \frac{MS_{AB}}{MS_E}$$

En resumen, la tabla ANOVA para un diseño experimental con un factor fijo, otro aleatorio e interacción es de la forma

Factor	SS	gl	MS	F
A	SS_A	(a-1)	MS_A	$F = MS_A/MS_{AB}$
B	SS_B	(b-1)	MS_B	$F = MS_B/MS_{AB}$
AB	SS_{AB}	(a-1)(b-1)	MS_{AB}	$F = MS_{AB}/MS_E$
Error	SS_E	(n-1)ab	MS_E	

Las estimaciones de las varianzas σ_B^2, σ_{AB}^2 y σ^2 las obtendremos identificando los cuadrados medios de cada factor con las esperanzas de los cuadrados medios (Tabla 2). Resultan las estimaciones

$$\begin{aligned} &\hat{\sigma}^2 = MS_E \\ &\hat{\sigma}_{AB}^2 = \tfrac{MS_{AB} - \hat{\sigma}^2}{n} \\ &\hat{\sigma}_B^2 = \tfrac{MS_B - \hat{\sigma}^2 - n\hat{\sigma}_{AB}^2}{na} \end{aligned}$$

Los estadísticos F correspondientes a este tipo de diseño con efectos mixtos, son: para el factor con efectos fijos (`instrumento`)

$$F = \frac{MS_A}{MS_{AB}} \sim F_{a-1,(a-1)(b-1)}$$

para el factor aleatorio (`operario`)

$$F = \frac{MS_B}{MS_{AB}} \sim F_{b-1,(a-1)(b-1)}$$

y para la interacción

$$F = \frac{MS_{AB}}{MS_E} \sim F_{(a-1)(b-1),ab(n-1)}$$

Implementación con R de la tabla ANOVA, comparaciones múltiples y estimación de componentes

Calculemos la tabla anova con la función `aov` en la que hace falta modificar algunos elementos para obtener los cocientes F correctos. El denominador de las F de `instrumento` y `operario` son los cuadrados medios de la interacción, mientras que el denominador de la F de la interacción son los cuadrados medios del error.

Solución modificando la tabla proporcionada por defecto

```
modelo <- aov(y ~ instrumento*operario, data = df)
taov   <-anova(modelo)
taov  # tabla por defecto
```

```
## Analysis of Variance Table
##
## Response: y
##                      Df  Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
## instrumento           3 1647.28  549.09 30.6836 7.192e-07 ***
## operario              3 1334.46  444.82 24.8569 2.907e-06 ***
## instrumento:operario  9  786.04   87.34  4.8805  0.002936 **
## Residuals            16  286.33   17.90
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Como hemos dicho los cocientes F por defecto de *aov* son **erróneos** para este modelo. Calculamos los correctos así como sus p valores asociados con las instrucciones siguientes.

```
F_A    <-taov[1,3]/taov[3,3]
pval_A <-pf(F_A,taov[1,1],taov[3,1],lower.tail = F)
F_B    <-taov[2,3]/taov[3,3]
pval_B <-pf(F_B,taov[2,1],taov[3,1],lower.tail = F)

taov[1,4] <-F_A
taov[1,5] <-pval_A
taov[2,4] <-F_B
taov[2,5] <-pval_B
taov
```

```
## Analysis of Variance Table
##
## Response: y
##                      Df  Sum Sq Mean Sq F value   Pr(>F)
## instrumento           3 1647.28  549.09  6.2870 0.013724 *
## operario              3 1334.46  444.82  5.0931 0.024802 *
## instrumento:operario  9  786.04   87.34  4.8805 0.002936 **
## Residuals            16  286.33   17.90
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

El factor `instrumento` es significativo y por lo tanto tendrá interés realizar las comparaciones múltiples.

También es significativo el factor `operario`, pero al ser un factor con efectos aleatorios deberemos estudiar las componentes de la varianza. En este caso no tienen sentido las comparaciones múltiples sobre sus niveles.

Comparaciones múltiples

Hay que destacar que el promedio de la variable respuesta sólo depende de los niveles del factor fijo (`instrumento`), y no depende del factor aleatorio (`operario`) ni de la interacción:

$$E\left(y_{ijk}\right) = E\left(\mu + \alpha_i + B_j + \alpha B_{ij} + \epsilon_{ijk}\right) = \mu + \alpha_i$$

Mientras que la varianza sí que depende del factor `operario` y de la interacción pero no del `instrumento`:

$$Var\left(y_{ijk}\right) = Var\left(\mu + \alpha_i + B_j + \alpha B_{ij} + \epsilon_{ijk}\right) = \sigma_B^2 + \sigma_{AB}^2 + \sigma^2$$

Antes de resolver las comparaciones múltiples para `instrumento`, veamos cuál es la distribución de la diferencia de las medias muestrales entre dos instrumentos. Por ejemplo el instrumento 1 vs el 2:

$$\bar{y}_{1\cdot\cdot} = \frac{\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{n} y_{1jk}}{bn} = \frac{\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{n}\left(\mu + \alpha_1 + B_j + \alpha B_{1j} + \epsilon_{1jk}\right)}{bn} = \mu + \alpha_1 + \frac{\sum_{j=1}^{b} B_j}{b} + \frac{\sum_{j=1}^{b}\alpha B_{1j}}{b} + \bar{\epsilon}_{1\cdot\cdot}$$

$$\bar{y}_{2\cdot\cdot} = \frac{\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{n} y_{2jk}}{bn} = \frac{\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{n}\left(\mu + \alpha_2 + B_j + \alpha B_{2j} + \epsilon_{2jk}\right)}{bn} = \mu + \alpha_2 + \frac{\sum_{j=1}^{b} B_j}{b} + \frac{\sum_{j=1}^{b}\alpha B_{2j}}{b} + \bar{\epsilon}_{2\cdot\cdot}$$

$$\bar{y}_{1\cdot\cdot} - \bar{y}_{2\cdot\cdot} = \alpha_1 - \alpha_2 + \frac{\sum_{j=1}^{b}\alpha B_{1j}}{b} - \frac{\sum_{j=1}^{b}\alpha B_{2j}}{b} + \bar{\epsilon}_{1\cdot\cdot} - \bar{\epsilon}_{2\cdot\cdot}$$

por tanto los términos de la interacción no se anulan.

La esperanza de la diferencia de medias es

$$E\left(\bar{y}_{1\cdot\cdot} - \bar{y}_{2\cdot\cdot}\right) = \alpha_1 - \alpha_2$$

Y la varianza de la diferencia de medias es

$$Var\left(\bar{y}_{1\cdot\cdot} - \bar{y}_{2\cdot\cdot}\right) = \frac{2\sigma_{AB}^2}{b} + \frac{2\sigma^2}{nb} = \frac{2}{nb}\left(n\sigma_{AB}^2 + \sigma^2\right)$$

Destacaremos que nb es justamente el número de observaciones dentro de cada grupo de instrumentos. Y el término que hay dentro del paréntesis, $n\sigma_{AB}^2 + \sigma^2$, es la esperanza de la suma de cuadrados medios de la interacción y no del error.

Al usar la función `HSD.test` para las comparaciones múltiples, especificaremos que el término de error es MS_{AB}, ya que por defecto se considera `MS_E` que en este caso sería erróneo. Lo mismo haríamos con la función `LSD.test` o `scheffe.test`. Los argumentos `DFerror` y `MSerror` son los grados de libertad y la suma de cuadrados medio de la interacción respectivamente.

```r
library(agricolae)
HSD.test(y, trt = instrumento, DFerror = 9, MSerror = 87.34, console=TRUE)
```

```
## 
## Study: y ~ instrumento
## 
## HSD Test for y 
## 
## Mean Square Error:  87.34
```

```
##
## instrumento,  means
##
##          y       std r   Min   Max
## 1 147.0000  6.709907 8 134.9 156.5
## 2 148.8000  2.737047 8 145.2 153.1
## 3 137.9250  7.713208 8 125.9 147.4
## 4 131.0125 15.225771 8 107.5 149.7
##
## Alpha: 0.05 ; DF Error: 9
## Critical Value of Studentized Range: 4.41489
##
## Minimun Significant Difference: 14.58752
##
## Treatments with the same letter are not significantly different.
##
##          y groups
## 2 148.8000      a
## 1 147.0000      a
## 3 137.9250     ab
## 4 131.0125      b
```

Aparecen dos subgrupos homogéneos: los niveles 1 y 2 por un lado, el nivel 4 por el otro que es significativamente distinto de 1 y 2, mientras que el nivel 3 está a caballo de los dos subgrupos. Los instrumentos 1 y 2 proporcionan lecturas mayores y el instrumento 4 inferiores. Hay una diferencia superior a 15 (mg/dl) en las mediciones de los triglicéridos.

Componentes de la varianza

Como en el modelo hay una parte asociada a efectos aleatorios también debemos analizar las componentes de la varianza. La tabla 3 con las esperanzas de los cuadrados medios permite deducir las estimaciones de estas componentes por el método de los momentos. Tenemos

- Varianza del error: $\hat{\sigma}^2 = MS_E = 17.8953$
- Varianza de la interacción: $\hat{\sigma}^2_{AB} = \frac{1}{n}(MS_{AB} - MS_E) = \frac{1}{2}(87.3373 - 17.8953) = 34.721$
- Varianza del factor `operario`: $\hat{\sigma}^2_B = \frac{1}{n \times a}(MS_B - MS_{AB}) = \frac{1}{2 \times 4}(444.8211 - 87.3373) = 44.6855$

La estimación de la varianza total es:

$$\hat{\sigma^2_Y} = \hat{\sigma}^2_B + \hat{\sigma}^2_{AB} + \hat{\sigma}^2 = 44.6855 + 34.721 + 17.8953 = 97.3018$$

Y por tanto las componentes de la varianza son:

- $\frac{\hat{\sigma}^2_B}{\hat{\sigma^2_Y}} = 0.459(45.9\%)$
- $\frac{\hat{\sigma}^2_{AB}}{\hat{\sigma^2_Y}} = 0.357(35.7\%)$
- $\frac{\hat{\sigma}^2}{\hat{\sigma^2_Y}} = 0.184(18.4\%)$

La causa más importante de variabilidad en las medidas es el operario seguida de la interacción. Sería aconsejable efectuar algún tipo de formación entre los operarios para homogeneizar la manera en la que efectúan las mediciones.

Versión restringida del modelo mixto

En la definición del modelo que se ha hecho anteriormente se ha supuesto un modelo no restrictivo. En la versión restrictiva, además de las suposiciones y restricciones sobre el factor fijo, se debe añadir la siguiente restricción sobre la interacción:

$$\sum_{i=1}^{a} \alpha B_{ij} = 0$$

Es decir, en la versión restrictiva, como la interacción está compuesta por una factor de efectos fijos y otro de efectos aleatorios, no sólo se supone que sigue una distribución normal (parte aleatoria) sino que además se restringe a que la suma respecto a los niveles del factor fijo es cero (parte fija). Esta restricción hace que las esperanzas de los cuadrados medios y consecuentemente la estimación de las componentes de la varianza y los denominadores de los estadísticos F cambien respecto al modelo no restringido. Concretamente, en la versión restrictiva, el denominador de la F del factor aleatorio es la **suma de cuadrados medios del error** en lugar del de la interacción.

Es un tema controvertido en el campo del diseño dilucidar qué versión de las dos es la mejor, si la restringida o la no restringida. En general la aproximación restrictiva es más potente pero puede estar sesgada. Por otra parte, la correlación entre las observaciones que admite el modelo restringido es -curiosamente- menos exigente ya que puede tomar valores negativos, mientras que en el modelo no restringido la correlación se imponen por construcción como siempre positiva.

Algoritmo de Bennett-Franklin

El algoritmo de **Bennett-Franklin** (ver apéndice) establece un procedimiento para hallar las expresiones de las esperanzas de los cuadrados medios en cualquier tabla ANOVA. El algoritmo se proporciona en el apéndice de esta guía docente. Para la evaluación de la asignatura no es necesario aprender a implementarlo. No obstante, su conocimiento puede resultar de mucha utilidad en diseños experimentales más complejos como por ejemplo los diseños que veremos en la próxima unidad.

Temas

8.1 Modelos de efectos mixtos. Ejemplo

8.2 Ecuación del modelo y esperanzas de los cuadrados medios.

8.3 Implementación con R de la tabla ANOVA, comparaciones múltiples y estimación de componentes

8.4 Modelo de efectos mixtos restringido

Materiales de estudio

Temario del curso	Referencia bibliográfica (libro Oehlert)
8.1	Tema 12, Páginas de 285 a 287
8.2	Tema 12, Páginas de 288 a 289

Apéndice. Reglas de Bennett y Franklin

El objetivo de este Algoritmo de Bennett-Franklin es la obtención de las esperanzas de los cuadrados medios calculados en cualquier tabla ANOVA y, por lo tanto, construir los cocientes F oportunos.

Vamos a ilustrar las reglas para el modelo mixto de dos factores (no restringido). Las reglas se ejemplifican con un experimento con modelo mixto de dos factores, A fijo con a niveles y B aleatorio con b niveles, y con n réplicas para cada combinación del tratamiento.

1. Se escribe el modelo lineal

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + B_j + AB_{ij} + e_{k(ij)}$$

   Fijaros que hemos indicado que la réplica k esta anidada a la combinación ij de los factores principales. Siempre ha sido así pero para evitar el uso de paréntesis en los índice no es habitual indicarlo y se usa e_{ijk}.

2. Se construye una tabla de dos factores con:
   (a) Una fila para cada término del modelo, excluyendo a μ, etiquetada con el término del modelo
   (b) Una columna para cada subíndice usado en el modelo.

3. En la parte superior de cada subíndice de columna se escribe el número de niveles del factor correspondiente y se escribe 'R' si el factor es aleatorio y 'F' si es fijo.

4. Se añade una columna cuyos elementos son la componente fija o aleatoria de la varianza para el efecto representado por esa fila de la tabla. Los términos correspondientes a los efectos fijos se suelen simplificar con la notación θ^2.

		F	R	R	
		a	b	n	
Fuente		i	j	k	Componente
A	α_i				θ^2_A
B	B_j				σ^2_B
AB	AB_{ij}				σ^2_{AB}
Error	$e_{k(ij)}$				σ^2

5. Para cada fila, si no aparecen los subíndices de la columna en el efecto de la fila, se introduce el número de niveles correspondientes al subíndice.

		F	R	R	
		a	b	n	
Fuente		i	j	k	Componente
A	α_i		b	n	θ^2_A
B	B_j	a		n	σ^2_B
AB	AB_{ij}			n	σ^2_{AB}
Error	$e_{k(ij)}$				σ^2

6. Si un subíndice está entre paréntesis en el efecto de la fila, se coloca un 1 en celdas bajo esos subíndices en el paréntesis.

		F	R	R	
		a	b	n	
Fuente		i	j	k	Componente
A	α_i		b	n	θ^2_A
B	B_j	a		n	σ^2_B
AB	AB_{ij}			n	σ^2_{AB}
Error	$e_{k(ij)}$	1	1		σ^2

7. a. Para cada renglón, si ahora el subíndice concuerda con el subíndice de la columna, se introduce un 0 si la columna representa un factor fijo F y existe una componente fija de la varianza para el

efecto representado por el renglón.

b. Se coloca un 1 en el resto de las celdas.

Fuente		F a i	R b j	R n k	Componente
A	α_i	0	b	n	θ^2_A
B	B_j	a	1	n	σ^2_B
AB	AB_{ij}	1	1	n	σ^2_{AB}
Error	$e_{k(ij)}$	1	1	1	σ^2

8. Para determinar el cuadrado medio esperado para una fuente específica de variación:

   a. De las componentes de la varianza restantes se incluyen sólo aquellas cuyos términos correspondientes en el modelo incluyen subíndices del efecto en consideración. Para $E(CMB)$ el efecto B_j, se incluyen σ^2_B y σ^2_{AB} además de σ^2.

   b. Se ocultan las columnas que contienen subíndices sin paréntesis para el efecto en consideración. Para α_i se oculta i y para $e_{k(ij)}$, se oculta k.

   c. El coeficiente para cada componente en la $E(CM)$ es el producto de las columnas restantes del renglón de ese efecto. Por ejemplo, para $E(CMB)$ se oculta la columna con j de manera que sólo los valores en las columnas i y k quedan visibles. Entonces, para el renglón de B_j los valores visibles son a y n por lo que el coeficiente para σ^2_B es $a \cdot n$, para el renglón AB, los valores visibles son 1 y r de manera que el coeficiente para AB_{ij} es $1 \cdot n = n$ y para el renglón Error los valores visibles son $1 \cdot 1$ por lo que el coeficiente para σ^2 es 1. Por tanto, la $E(CMB)$ es igual a la suma de σ^2 mas $n\sigma^2_{AB}$ y mas $an\sigma^2_B$.

Fuente		F a i	R b j	R n k	Componente	E(CM)
A	α_i	0	b	n	θ^2_A	$\sigma^2 + n\sigma^2_{AB} + bn\theta^2_A$
B	B_j	a	1	n	σ^2_B	$\sigma^2 + n\sigma^2_{AB} + an\sigma^2_B$
AB	AB_{ij}	1	1	n	σ^2_{AB}	$\sigma^2 + n\sigma^2_{AB}$
Error	$e_{k(ij)}$	1	1	1	σ^2	σ^2