



UNR Universidad
Nacional de Rosario

LICENCIATURA EN ESTADÍSTICA

Sedación en pacientes STOP-BANG positivos

Análisis de datos longitudinales

Autores: Franco Santini - Alejo Vaschetti - Andrés Roncaglia
Docentes: Cecilia Rapelli - Noelia Castellana - Luciana Magnano

2024

Tabla de contenidos

Análisis de la parte media 14

Análisis de residuos 16

```

library(readxl)
library(dplyr)
library(tidyr)
library(ggplot2)
library(stringr)
library(GGally)
library(joiner)
library(nlme)
library(patchwork)
library(qqplotr)

theme_set(theme_bw() +
  theme(plot.title = element_text(hjust = 0.5),
    legend.position = "bottom"))

knitr::opts_chunk$set(fig.align = "center")

```

```

# Paleta: https://coolors.co/c1f7dc-c3d2d5-bda0bc-5c4742-3a2e39
c("#c1f7dc", "#c3d2d5", "#bda0bc", "#5c4742", "#3a2e39", "#4F518C", "#4A6C6F", "#201E1F", "#EB9486", "#C97B84", "#41658A", "#414073")

```

```

[1] "#c1f7dc" "#c3d2d5" "#bda0bc" "#5c4742" "#3a2e39" "#4F518C" "#4A6C6F"
[8] "#201E1F" "#EB9486" "#C97B84" "#41658A" "#414073"

```

```

datos <- read_excel("Datos/bis.xlsx") |>
  mutate(grupo = factor(ifelse(grupo == 1, "MDZ", "DEX")),
    ind_mc = peso/(talla/100)^2,
    id = factor(id))

datos_largo <- datos |>
  pivot_longer(values_to = "bis", names_to = "minuto", cols = c("bis0", "bis15", "bis30", "bis45"),
  mutate(minuto = as.numeric(str_remove(minuto, "bis")))

datos |>
  group_by(grupo) |>
  summarise(n = n())

```

```

# A tibble: 2 x 2

```

```

  grupo      n
  <fct> <int>
1 DEX      25
2 MDZ      23

```

```

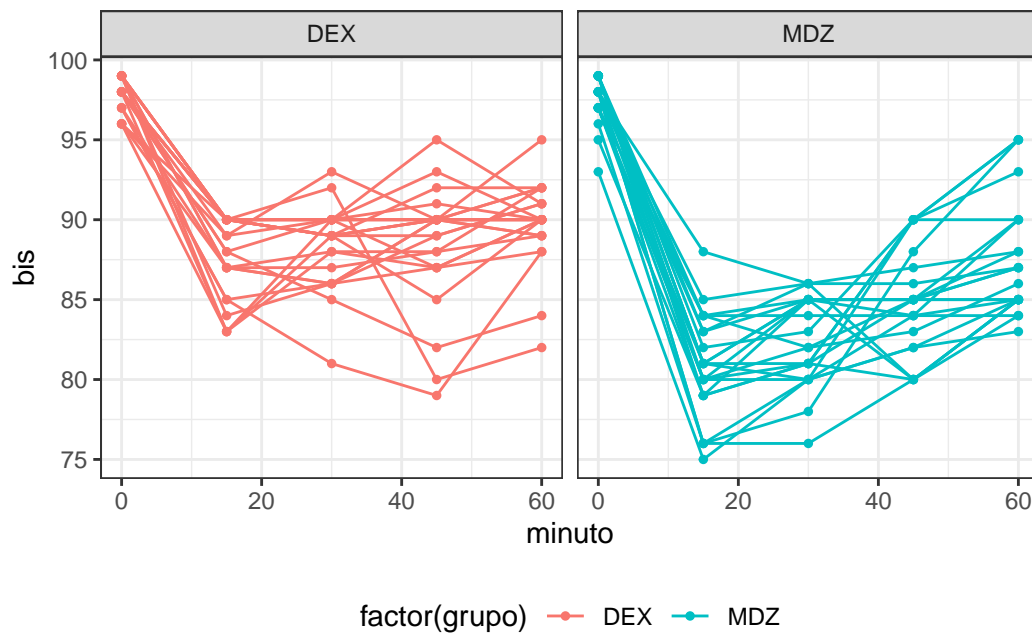
# Variables para la regresion spline y indicadora de variabilidad no lineal
datos_largo <- datos_largo |>

```

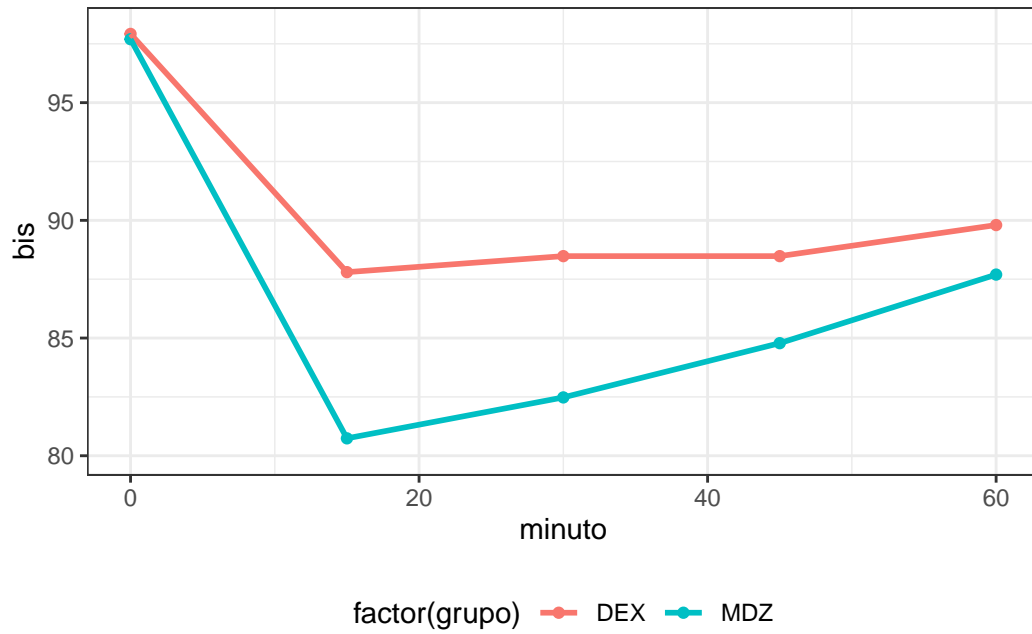
```
mutate(minuto_15 = ifelse(minuto >= 15, minuto - 15, 0),
       indicadora = as.factor(ifelse(minuto == 0, 1, 0)))
```

Se crea una variable indicadora la cuál modela la variabilidad del minuto 0 distinta al resto de los minutos
 \$I = 1\$ Minuto 0 - 0 o.c \$

```
ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, group=id, color = factor(grupo))) +
  geom_point(size = 1) +
  geom_line() +
  facet_wrap(~grupo)
```

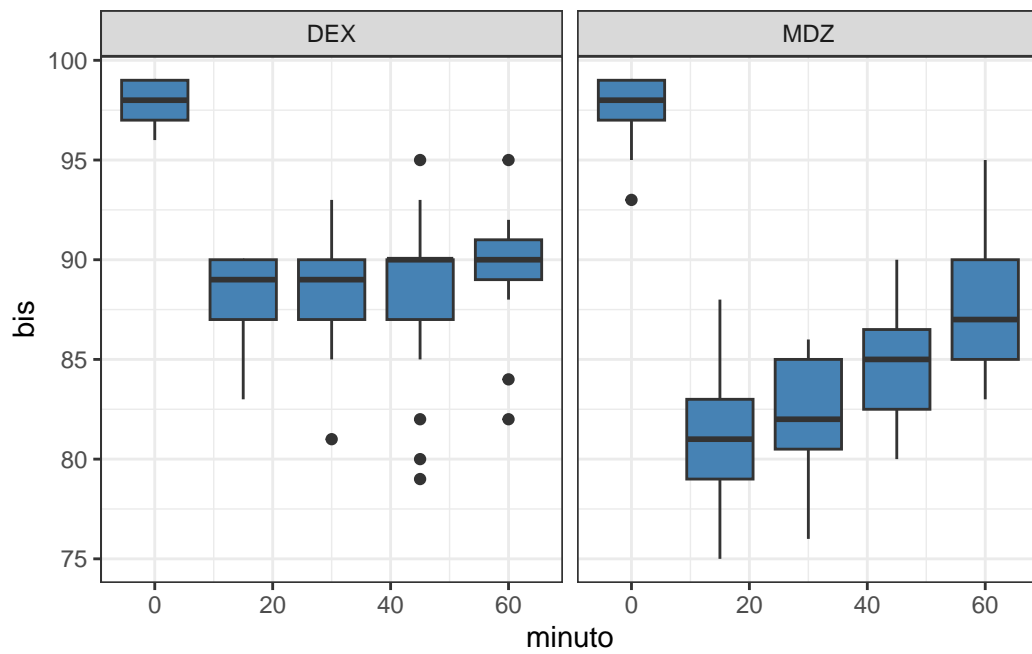


```
ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, color=factor(grupo), group = factor(grupo))) +
  geom_point(stat='summary', fun.y='mean') +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1)
```



Relacion cuadratica

```
ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, group = factor(minuto))) +
  geom_boxplot(fill = 'steelblue') + facet_wrap(~ grupo)
```



```
datos_mdz = filter(datos, grupo == "MDZ")
datos_dex = filter(datos, grupo == "DEX")

round(cor(datos_mdz[,5:9], use = "pairwise.complete.obs"), 2)
```

```
      bis0 bis15 bis30 bis45 bis60
bis0  1.00  0.46  0.44  0.00 -0.01
bis15  0.46  1.00  0.74 -0.23 -0.42
bis30  0.44  0.74  1.00 -0.02 -0.25
bis45  0.00 -0.23 -0.02  1.00  0.82
bis60 -0.01 -0.42 -0.25  0.82  1.00
```

```
round(cor(datos_dex[,5:9], use = "pairwise.complete.obs"), 2)
```

```
      bis0 bis15 bis30 bis45 bis60
bis0  1.00  0.17  0.09 -0.02  0.12
bis15  0.17  1.00  0.47  0.32 -0.01
bis30  0.09  0.47  1.00  0.44  0.02
bis45 -0.02  0.32  0.44  1.00  0.68
bis60  0.12 -0.01  0.02  0.68  1.00
```

```
round(cov(datos_mdz[,5:9], use = "pairwise.complete.obs"), 2)
```

```
      bis0 bis15 bis30 bis45 bis60
bis0  2.22  2.19  1.83  0.02 -0.05
bis15  2.19 10.29  6.68 -2.38 -4.99
bis30  1.83  6.68  7.90 -0.16 -2.67
bis45  0.02 -2.38 -0.16 10.81 10.07
bis60 -0.05 -4.99 -2.67 10.07 14.04
```

```
round(cov(datos_dex[,5:9], use = "pairwise.complete.obs"), 2)
```

```
      bis0 bis15 bis30 bis45 bis60
bis0  1.16  0.48  0.25 -0.09  0.32
bis15  0.48  6.58  3.02  3.06 -0.04
bis30  0.25  3.02  6.18  4.05  0.10
bis45 -0.09  3.06  4.05 13.68  6.39
bis60  0.32 -0.04  0.10  6.39  6.42
```

Variancias distintas en el tiempo y entre grupos o solo en el tiempo Correlacion ni idea

```

datos_dex_est <- datos_dex |>
  mutate(bis0 = scale(bis0) ,
         bis15 = scale(bis15),
         bis30 = scale(bis30),
         bis45 = scale(bis45),
         bis60 = scale(bis60))

datos_mdz_est <- datos_mdz |>
  mutate(bis0 = scale(bis0) ,
         bis15 = scale(bis15),
         bis30 = scale(bis30),
         bis45 = scale(bis45),
         bis60 = scale(bis60))

### Sexo: Masculino
datos_mdz_est.lag1 <- cor(c(datos_mdz_est$bis0, datos_mdz_est$bis15, datos_mdz_est$bis30, datos_mdz_est$bis45, datos_mdz_est$bis60),
                        c(datos_mdz_est$bis15, datos_mdz_est$bis30, datos_mdz_est$bis45, datos_mdz_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_mdz_est.lag2 <- cor(c(datos_mdz_est$bis0, datos_mdz_est$bis15, datos_mdz_est$bis30),
                        c(datos_mdz_est$bis30, datos_mdz_est$bis45, datos_mdz_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_mdz_est.lag3 <- cor(c(datos_mdz_est$bis0, datos_mdz_est$bis15),
                        c(datos_mdz_est$bis45, datos_mdz_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_mdz_est.lag4 <- cor(c(datos_mdz_est$bis0),
                        c(datos_mdz_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')

ac_mdz <- data.frame(rezago = seq(0, 4, 1),
                    ac = c(1, datos_mdz_est.lag1, datos_mdz_est.lag2, datos_mdz_est.lag3, datos_mdz_est.lag4))

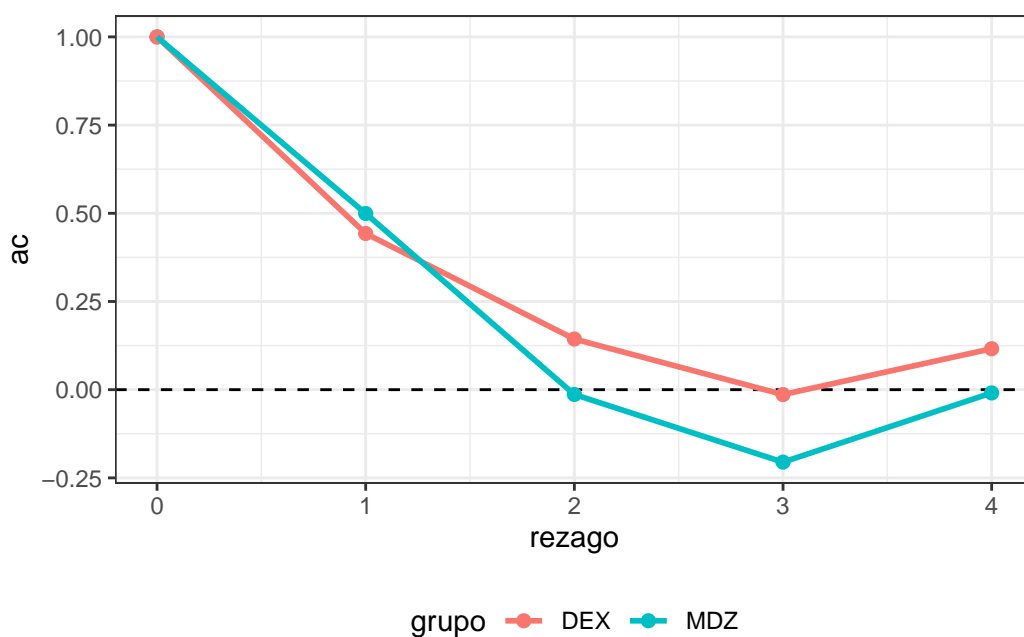
### Sexo: Femenino
datos_dex_est.lag1 <- cor(c(datos_dex_est$bis0, datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30, datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bis60),
                        c(datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30, datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag2 <- cor(c(datos_dex_est$bis0, datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30),
                        c(datos_dex_est$bis30, datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag3 <- cor(c(datos_dex_est$bis0, datos_dex_est$bis15),
                        c(datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag4 <- cor(c(datos_dex_est$bis0),
                        c(datos_dex_est$bis60),
                        use = 'na.or.complete')

```

```
ac_dex <- data.frame(rezago = seq(0, 4, 1),
                    ac = c(1, datos_dex_est.lag1, datos_dex_est.lag2, datos_dex_est.lag3))

correlog <- rbind(ac_mdz, ac_dex)

ggplot(correlog, aes(x = rezago, y = ac, group = grupo, color = grupo)) +
  geom_hline(yintercept = 0, lty = "dashed") +
  geom_point(size = 2) +
  geom_line(size = 1)
```



```
### Sexo: Masculino
datos_mdz_est.lag1_2 <- cor(c(datos_mdz_est$bis15, datos_mdz_est$bis30, datos_mdz_est$bis45),
                          c(datos_mdz_est$bis30, datos_mdz_est$bis45, datos_mdz_est$bis60),
                          use = 'na.or.complete')
datos_mdz_est.lag2_2 <- cor(c(datos_mdz_est$bis15, datos_mdz_est$bis30),
                          c(datos_mdz_est$bis45, datos_mdz_est$bis60),
                          use = 'na.or.complete')
datos_mdz_est.lag3_2 <- cor(c(datos_mdz_est$bis15),
                          c(datos_mdz_est$bis60),
                          use = 'na.or.complete')

ac_mdz_2 <- data.frame(rezago = seq(0, 3, 1),
                    ac = c(1, datos_mdz_est.lag1_2, datos_mdz_est.lag2_2, datos_mdz_est.lag3_2))
```



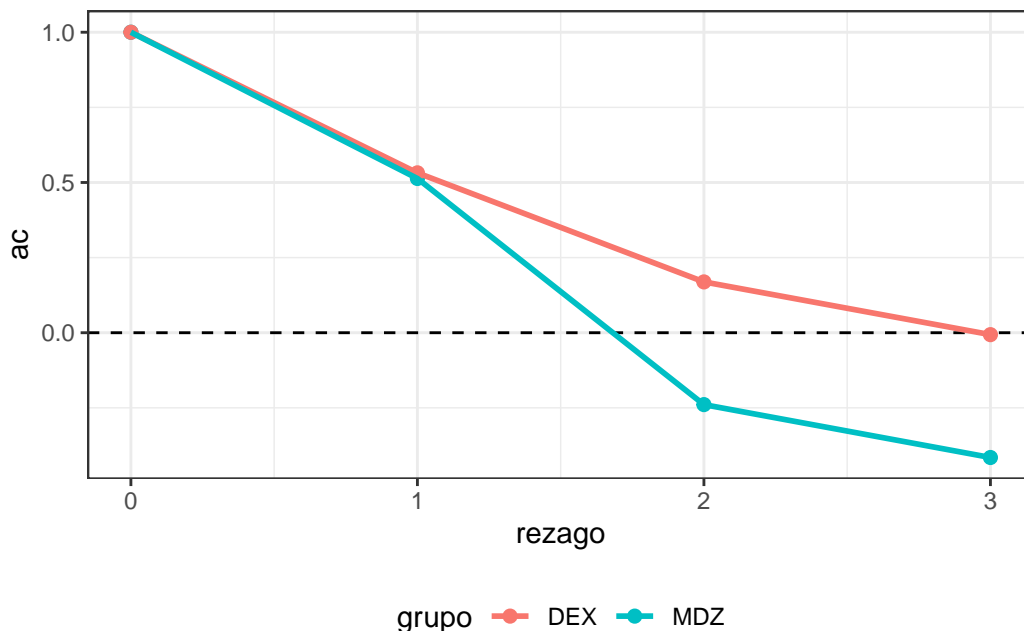
```
### Sexo: Femenino
```

```
datos_dex_est.lag1_2 <- cor(c(datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30, datos_dex_est$bis45),
  c(datos_dex_est$bis30, datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bis60),
  use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag2_2 <- cor(c(datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30),
  c(datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bis60),
  use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag3_2 <- cor(c(datos_dex_est$bis15),
  c(datos_dex_est$bis60),
  use = 'na.or.complete')

ac_dex_2 <- data.frame(rezago = seq(0, 3, 1),
  ac = c(1, datos_dex_est.lag1_2, datos_dex_est.lag2_2, datos_dex_est.lag3_2))
```

```
correlog_2 <- rbind(ac_mdz_2, ac_dex_2)
```

```
ggplot(correlog_2, aes(x = rezago, y = ac, group = grupo, color = grupo)) +
  geom_hline(yintercept = 0, lty = "dashed") +
  geom_point(size = 2) +
  geom_line(size = 1)
```

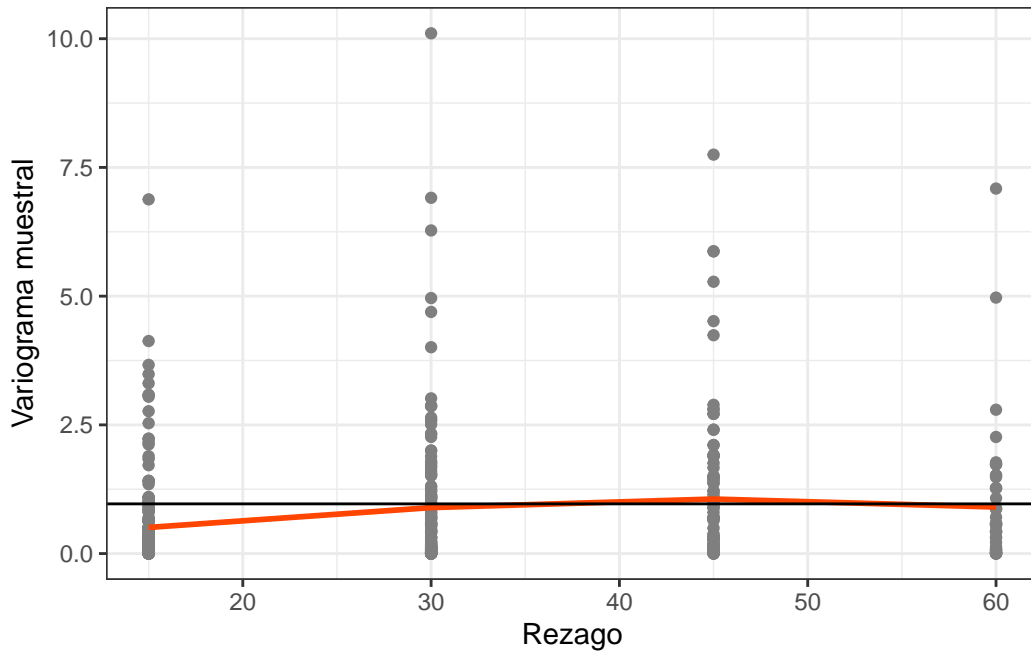


```
datos_largo_est <- datos_largo |>
  group_by(minuto, grupo) |>
  mutate(bis = scale(bis)) |>
```

```
ungroup()
```

```
vgm <- variogram(datos_largo_est$id, datos_largo_est$minuto, datos_largo_est$bis)
vgm1 = data.frame(vgm$svar)
```

```
ggplot(data = vgm1, aes(x = vt, y = vv)) +
  geom_point(color = 'grey50', na.rm = TRUE) +
  stat_summary(fun = mean, geom = 'line', color = 'orangered', size = 1, na.rm = TRUE) +
  geom_hline(yintercept = vgm$sigma2) +
  scale_x_continuous("Rezago") +
  scale_y_continuous("Variograma muestral")
```



Modelo maximal para la media

$$Y_{ij} = \begin{cases} \beta_0 + b_{0i} + \beta_{1M} \cdot t_{ij} + \beta_{2M} \cdot I_i \cdot t_{ij} + \beta_{3M} \cdot t_{ij}^2 + \beta_{4M} \cdot I_i \cdot t_{ij}^2 + \epsilon_{ij} & \text{Droga proporcionada: MDZ} \\ \beta_0 + b_{0i} + \beta_{1D} \cdot t_{ij} + \beta_{2D} \cdot I_i \cdot t_{ij} + \beta_{3D} \cdot t_{ij}^2 + \beta_{4D} \cdot I_i \cdot t_{ij}^2 + \epsilon_{ij} & \text{Droga proporcionada: DEX} \end{cases}$$

Con $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \Sigma)$

Posibles modelos:

1. Ordenada al origen aleatoria, con variabilidad distinta entre tiempo y grupo
2. Ordenada al origen aleatoria, con variabilidad distinta entre tiempo pero no por grupo
3. Ordenada al origen aleatoria, La variabilidad intra-individuo se supone que sigue un patrón de dependencia de orden 1 y variancia igual para ambos grupos

4. Ordenada al origen aleatoria, La variabilidad intra-individuo se supone que sigue un patrón de dependencia de orden 1 y variancia distinta para ambos grupos

```
datos_largo <- datos_largo |>
  mutate(minuto2 = minuto^2,
         tiempo = case_when(minuto == 0 ~ 1,
                             minuto == 15 ~ 2,
                             minuto == 30 ~ 3,
                             minuto == 45 ~ 4,
                             minuto == 60 ~ 5,
                             T ~ 0))

m1 <- lme(bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind_mc:grupo + minuto2:ind_mc:grupo,
         random = ~ 1 | id,
         weights = varIdent(form = ~ 1 | grupo*indicadora),
         method = "REML",
         data = datos_largo)

m2 <- update(m1, weights = varIdent(form = ~ 1 | indicadora))

m3 <- update(m1, weights = NULL, correlation = corARMA(q = 1))

m4 <- update(m1, weights = NULL, correlation = corAR1(form = ~ 1 | id))

m5 <- update(m1, correlation = corGaus(form = ~ minuto | id))

summary(m1)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

```
Data: datos_largo
      AIC      BIC    logLik
1340.369 1388.563 -656.1846
```

Random effects:

```
Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:   0.6270561 1.301767
```

Variance function:

```
Structure: Different standard deviations per stratum
Formula: ~1 | grupo * indicadora
Parameter estimates:
```

```
      MDZ*1      MDZ*0      DEX*1      DEX*0
1.0000000 3.5108922 0.7141129 2.5351987
```

```
Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind_mc:grupo + minuto2:ind_m
              Value Std.Error DF t-value p-value
(Intercept)   97.70799 0.17922408 184 545.1722 0.0000
```

```

minuto:grupoDEX      -0.44349 0.16712561 184 -2.6536 0.0087
minuto:grupoMDZ      -0.78290 0.25668519 184 -3.0500 0.0026
grupoDEX:minuto2      0.00485 0.00321090 184  1.5109 0.1325
grupoMDZ:minuto2      0.00887 0.00495049 184  1.7927 0.0747
minuto:grupoDEX:ind_mc -0.00451 0.00530962 184 -0.8503 0.3962
minuto:grupoMDZ:ind_mc -0.00690 0.00829013 184 -0.8328 0.4061
grupoDEX:minuto2:ind_mc 0.00009 0.00010207 184  0.9185 0.3596
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.00018 0.00015994 184  1.1079 0.2694
Correlation:
(Intr) mn:DEX mn:MDZ grDEX:2 grMDZ:2 m:DEX: m:MDZ:
minuto:grupoDEX      -0.043
minuto:grupoMDZ      -0.033 0.001
grupoDEX:minuto2      0.027 -0.969 -0.001
grupoMDZ:minuto2      0.021 -0.001 -0.969 0.001
minuto:grupoDEX:ind_mc 0.000 -0.978 0.000 0.949 0.000
minuto:grupoMDZ:ind_mc 0.000 0.000 -0.981 0.000 0.952 0.000
grupoDEX:minuto2:ind_mc 0.000 0.948 0.000 -0.979 0.000 -0.969 0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000 0.000 0.951 0.000 -0.982 0.000 -0.969
gDEX:2:
minuto:grupoDEX
minuto:grupoMDZ
grupoDEX:minuto2
grupoMDZ:minuto2
minuto:grupoDEX:ind_mc
minuto:grupoMDZ:ind_mc
grupoDEX:minuto2:ind_mc
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000

Standardized Within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.88075771 -0.53542709 0.01646135 0.69615036 2.25831521

Number of Observations: 240
Number of Groups: 48

```

```
summary(m2)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

```

Data: datos_largo
      AIC      BIC    logLik
1347.276 1388.585 -661.6381

```

Random effects:

```

Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:  0.7034785 1.077502

```

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | indicadora

Parameter estimates:

1 0

1.000000 3.668516

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind_mc:grupo +

minuto2:ind_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	97.68078	0.18511637	184	527.6723	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.44336	0.19979924	184	-2.2190	0.0277
minuto:grupoMDZ	-0.76211	0.22300368	184	-3.4175	0.0008
grupoDEX:minuto2	0.00485	0.00384286	184	1.2620	0.2085
grupoMDZ:minuto2	0.00862	0.00428952	184	2.0091	0.0460
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00448	0.00634896	184	-0.7062	0.4809
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00752	0.00720211	184	-1.0439	0.2979
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.00009	0.00012216	184	0.7642	0.4457
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.00018	0.00013858	184	1.3334	0.1841

Correlation:

	(Intr)	mn:DEX	mn:MDZ	grDEX:2	grMDZ:2	m:DEX:	m:MDZ:
minuto:grupoDEX	-0.038						
minuto:grupoMDZ	-0.034	0.001					
grupoDEX:minuto2	0.024	-0.969	-0.001				
grupoMDZ:minuto2	0.022	-0.001	-0.969	0.001			
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.000	-0.979	0.000	0.949	0.000		
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.000	0.000	-0.981	0.000	0.951	0.000	
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.000	0.948	0.000	-0.979	0.000	-0.969	0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.000	0.000	0.951	0.000	-0.982	0.000	-0.969

gDEX:2:

minuto:grupoDEX
minuto:grupoMDZ
grupoDEX:minuto2
grupoMDZ:minuto2
minuto:grupoDEX:ind_mc
minuto:grupoMDZ:ind_mc
grupoDEX:minuto2:ind_mc
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-2.98702477	-0.58563765	0.02242197	0.66691991	2.08322068

Number of Observations: 240

Number of Groups: 48

`summary(m3)`

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos_largo

AIC	BIC	logLik
1396.402	1437.711	-686.201

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 0.0002565593 3.585632

Correlation Structure: ARMA(0,1)

Formula: ~1 | id

Parameter estimate(s):

Theta1

0.1857575

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind_mc:grupo +

minuto2:ind_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	96.70556	0.5045555	184	191.66484	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.39555	0.1927894	184	-2.05174	0.0416
minuto:grupoMDZ	-0.74925	0.2148063	184	-3.48804	0.0006
grupoDEX:minuto2	0.00414	0.0036291	184	1.14143	0.2552
grupoMDZ:minuto2	0.00837	0.0040482	184	2.06850	0.0400
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00420	0.0060721	184	-0.69176	0.4900
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00599	0.0068881	184	-0.86934	0.3858
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.00009	0.0001150	184	0.80715	0.4206
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.00016	0.0001304	184	1.26089	0.2089

Correlation:

	(Intr)	mn:DEX	mn:MDZ	grDEX:2	grMDZ:2	m:DEX:	m:MDZ:
minuto:grupoDEX	-0.138						
minuto:grupoMDZ	-0.124	0.017					
grupoDEX:minuto2	0.085	-0.967	-0.011				
grupoMDZ:minuto2	0.076	-0.011	-0.967	0.007			
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.000	-0.970	0.000	0.945	0.000		
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.000	0.000	-0.974	0.000	0.948	0.000	
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.000	0.939	0.000	-0.976	0.000	-0.968	0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.000	0.000	0.944	0.000	-0.979	0.000	-0.968

gDEX:2:

minuto:grupoDEX
minuto:grupoMDZ
grupoDEX:minuto2
grupoMDZ:minuto2
minuto:grupoDEX:ind_mc
minuto:grupoMDZ:ind_mc
grupoDEX:minuto2:ind_mc
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-----	----	-----	----	-----

-3.05974540 -0.52178881 0.08211734 0.63989908 2.32548812

Number of Observations: 240

Number of Groups: 48

```
anova(m1, m2)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m1	1	14	1340.369	1388.563	-656.1846			
m2	2	12	1347.276	1388.585	-661.6381	1 vs 2	10.90705	0.0043

```
anova(m1, m2, m3, m4, m5)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m1	1	14	1340.369	1388.563	-656.1846			
m2	2	12	1347.276	1388.585	-661.6381	1 vs 2	10.90705	0.0043
m3	3	12	1396.402	1437.711	-686.2010			
m4	4	12	1397.728	1439.037	-686.8642			
m5	5	15	1328.521	1380.158	-649.2607	4 vs 5	75.20703	<.0001

```
# Nos quedamos con el modelo 7
```

```
spline_1 <- lme(bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc:grupo + minuto_15:ind_mc:grupo,
  random = ~ 1 | id,
  weights = varIdent(form = ~ 1 | grupo*indicadora),
  method = "REML",
  data = datos_largo)
```

```
spline_2 <- update(spline_1, weights = varIdent(form = ~ 1 | indicadora))
```

```
spline_3 <- update(spline_1, weights = varIdent(form = ~ 1 | indicadora), correlation = corARMA(1, 0.5))
```

```
spline_4 <- update(spline_1, weights = varIdent(form = ~ 1 | indicadora), correlation = corARMA(1, 0.5))
```

```
spline_5 <- update(spline_2, correlation = corGaus(form = ~ minuto | id))
```

```
anova(spline_1, spline_2, spline_3, spline_4, spline_5)
```

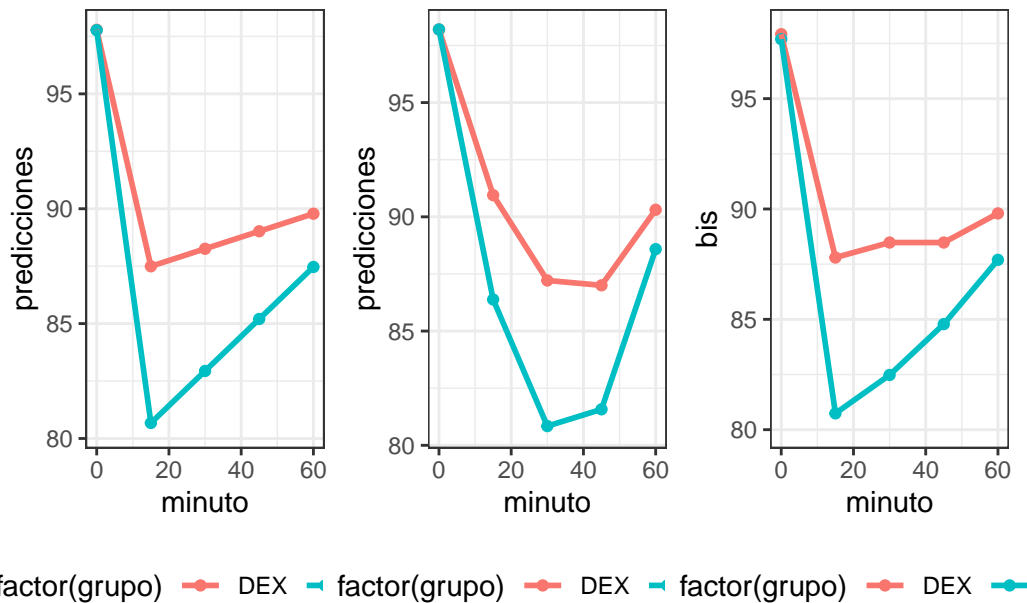
	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_1	1	14	1202.229	1250.423	-587.1147			
spline_2	2	12	1200.653	1241.962	-588.3264	1 vs 2	2.42354	0.2977
spline_3	3	13	1155.473	1200.224	-564.7362	2 vs 3	47.18038	<.0001
spline_4	4	13	1153.764	1198.515	-563.8820			
spline_5	5	13	1153.233	1197.984	-563.6163			

```

predicciones <- predict(spline_5, datos_largo) # Predicciones con el modelo spline
predicciones2 <- predict(m5, datos_largo) # Predicciones con el modelo cuadratico

# Grafico con las predicciones
(ggplot(datos_largo |> mutate(predicciones = predicciones), aes(x=minuto, y = predicciones, color=factor(grupo)),
  geom_point(stat='summary', fun.y='mean') +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1)) +
(ggplot(datos_largo |> mutate(predicciones = predicciones2), aes(x=minuto, y = predicciones, color=factor(grupo)),
  geom_point(stat='summary', fun.y='mean') +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1)) +
(ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, color=factor(grupo), group = factor(grupo))) +
  geom_point(stat='summary', fun.y='mean') +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1))

```



Análisis de la parte media

$$\begin{cases} Y_{ij} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_{1M} \cdot t_{ij} + \beta_{2M} \cdot I_i \cdot t_{ij} + \beta_{3M} \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \beta_{4M} \cdot I_i \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \epsilon_{ij} \\ Y_{ij} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_{1D} \cdot t_{ij} + \beta_{2D} \cdot I_i \cdot t_{ij} + \beta_{3D} \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \beta_{4D} \cdot I_i \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \epsilon_{ij} \end{cases}$$

Droga proporcionada: M

Droga proporcionada: D

- Efecto del índice de masa corporal x grupo desp del minuto 15

$$H_0) \beta_{4M} = \beta_{4D} H_1) \beta_{4M} \neq \beta_{4D}$$

```
spline_5_1 <- update(spline_5, method = "ML") # Modelo saturado
```



```
spline_5_2 <- update(spline_5_1, fixed = ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc:grupo
anova(spline_5_1, spline_5_2)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_1	1	13	1089.872	1135.120	-531.9360			
spline_5_2	2	12	1088.022	1129.789	-532.0108	1 vs 2	0.1495296	0.699

```
L = matrix(c(0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0,
              0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1), nrow = 2, byrow = T)
anova(spline_5_1, L = L)
```

F-test for linear combination(s)

	grupoDEX:minuto_15:ind_mc	grupoMDZ:minuto_15:ind_mc
1	1	0
2	0	1

	numDF	denDF	F-value	p-value
1	2	184	5.61025	0.0043

No RHO, implica mismo cambio en el IMC

- Efecto del indice de masa corporal x grupo antes del minuto 15

$$H_0) \beta_{2M} = \beta_{2D} H_1) \beta_{2M} \neq \beta_{2D}$$

```
spline_5_3 <- update(spline_5_2, fixed = ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc + minuto_15:ind_mc
anova(spline_5_2, spline_5_3)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_2	1	12	1088.022	1129.789	-532.0108			
spline_5_3	2	11	1086.582	1124.869	-532.2911	1 vs 2	0.5606119	0.454

```
L = matrix(c(0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, -1), nrow = 1, byrow = T)
anova(spline_5_2, L = L)
```

F-test for linear combination(s)

	minuto:grupoDEX:ind_mc	minuto:grupoMDZ:ind_mc
	1	-1

	numDF	denDF	F-value	p-value
1	1	185	0.551847	0.4585

```
spline_5_4 <- update(spline_5_3, fixed = ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc +
```

Hay efecto del IMC en el bis y es el mismo en ambos grupos

- Efecto de la tasa de cambio x droga antes del minuto 15

$$H_0) \beta_{1M} = \beta_{1D} H_1) \beta_{1M} \neq \beta_{1D}$$

```
spline_5_4 <- update(spline_5_3, fixed = ~ 1 + minuto + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc + minut
```

```
anova(spline_5_3, spline_5_4)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_3	1	11	1086.582	1124.869	-532.2911			
spline_5_4	2	10	1158.396	1193.202	-569.1978	1 vs 2	73.81347	<.0001

```
# Rh0
```

- Efecto de la tasa de cambio x droga despues del minuto 15

$$H_0) \beta_{1M} + \beta_{3M} = \beta_{1D} + \beta_{3D} H_1) \beta_{1M} + \beta_{3M} \neq \beta_{1D} + \beta_{3D}$$

```
spline_5_5 <- update(spline_5_3, fixed = ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15 + minuto:ind_mc + minut
```

```
anova(spline_5_3, spline_5_5)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_3	1	11	1086.582	1124.869	-532.2911			
spline_5_5	2	10	1143.621	1178.428	-561.8106	1 vs 2	59.03889	<.0001

```
# Rh0
```

$$\begin{cases} Y_{ij} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_{1M} \cdot t_{ij} + \beta_2 \cdot I_i \cdot t_{ij} + \beta_{3M} \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \beta_4 \cdot I_i \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \epsilon_{ij} \\ Y_{ij} = \beta_0 + b_{0i} + \beta_{1D} \cdot t_{ij} + \beta_2 \cdot I_i \cdot t_{ij} + \beta_{3D} \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \beta_4 \cdot I_i \cdot (t_{ij} - 15)_+ + \epsilon_{ij} \end{cases}$$

Droga proporcionada: MDZ

Droga proporcionada: DE

Análisis de residuos

```
resid.2 <- data.frame(datos_largo,
                      pred = fitted(spline_5_3),
                      resid_m = resid(spline_5_3, type = 'p', level = 0),
```

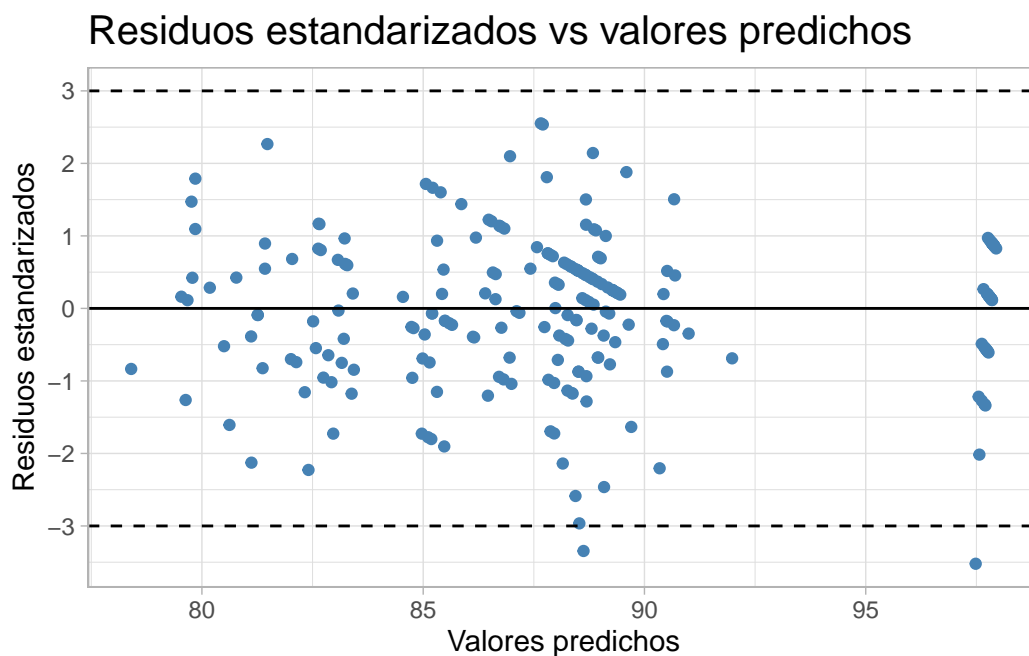
```

resid_c = resid(spline_5_3, type = 'p', level = 1),
resid_me = scale(resid(spline_5_3, type = 'r', level = 0)),
resid_ce = scale(resid(spline_5_3, type = 'r', level = 1)),
resid_m_chol = resid(spline_5_3, type = 'n', level = 0))

# Homocedasticidad

ggplot(data = resid.2) +
  geom_point(aes(x = pred, y = resid_c), color = 'steelblue') +
  geom_hline(yintercept = 0) +
  geom_hline(yintercept = c(-3, 3), linetype = 2) +
  theme_light() +
  scale_x_continuous("Valores predichos") +
  scale_y_continuous("Residuos estandarizados", breaks = seq(-3, 3, 1)) +
  labs(title = "Residuos estandarizados vs valores predichos") +
  theme(plot.title = element_text(size = 15))

```



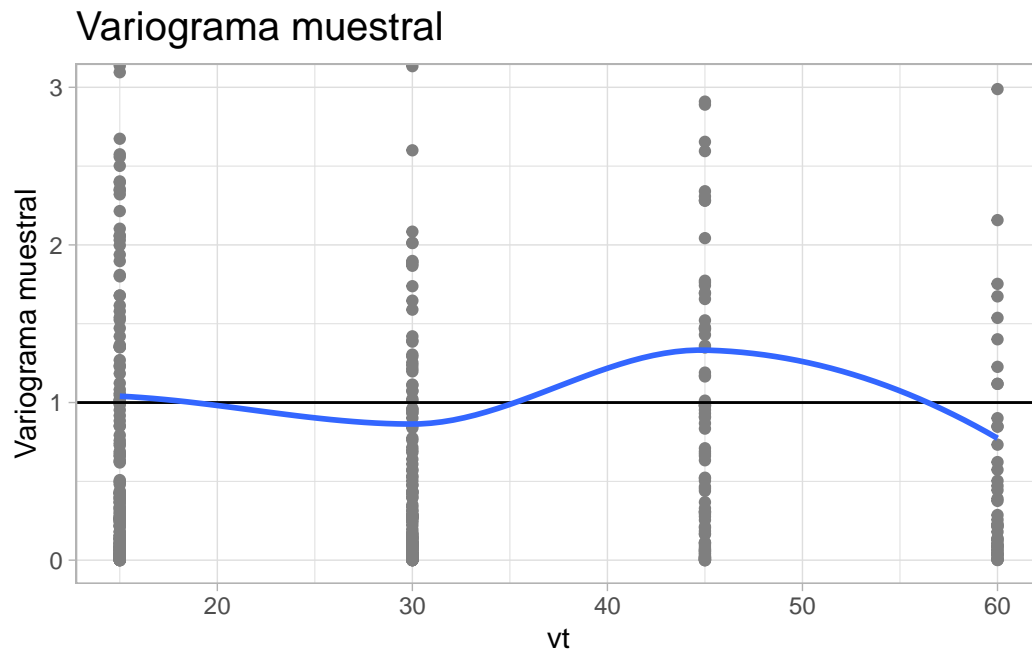
```

# Estructura de correlación
vgm = variogram(resid.2$id, resid.2$minuto, resid.2$resid_m_chol)
vgm1 = data.frame(vgm$svar)

ggplot(data = vgm1, aes(x = vt, y = vv)) +
  geom_point(color = 'grey50') +
  geom_hline(yintercept = 1) +
  geom_smooth(method = "loess", se = F, ) +
  theme_light() +

```

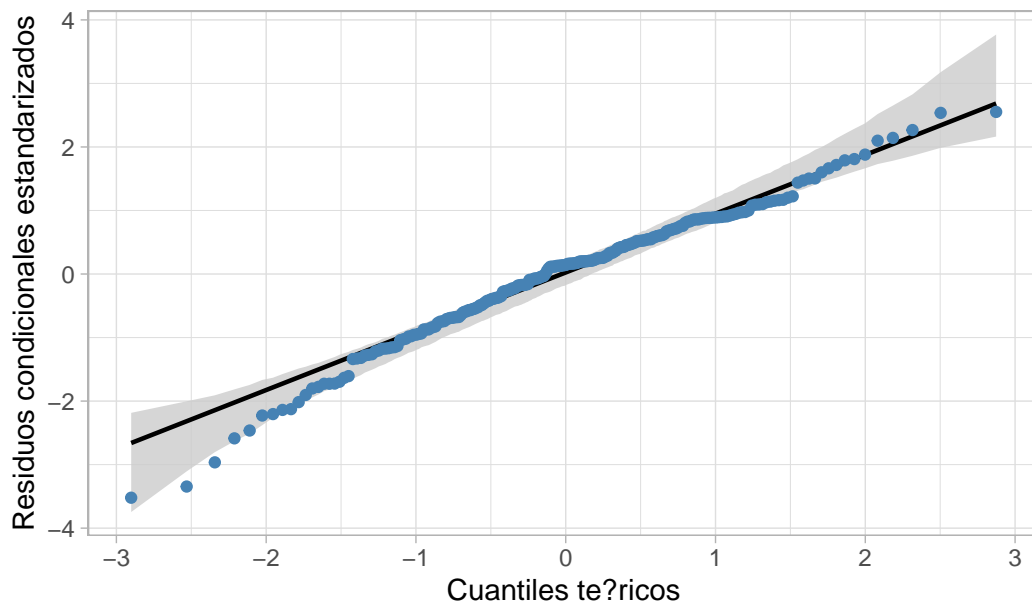
```
scale_y_continuous("Variograma muestral", breaks = seq(0, 10, 1)) +
coord_cartesian(ylim = c(0, 3)) +
labs(title = "Variograma muestral") +
theme(plot.title = element_text(size = 15))
```



```
# Normalidad
```

```
ggplot(data = resid.2, aes(sample = resid_c)) +
  stat_qq_band(bandType = 'boot', fill = 'grey80') +
  stat_qq_line() +
  stat_qq_point(color = 'steelblue') +
  theme_light() +
  labs(x = 'Cuantiles teóricos', y = 'Residuos condicionales estandarizados',
       title = 'Gráfico probabilístico normal de los residuos condicionales')
```

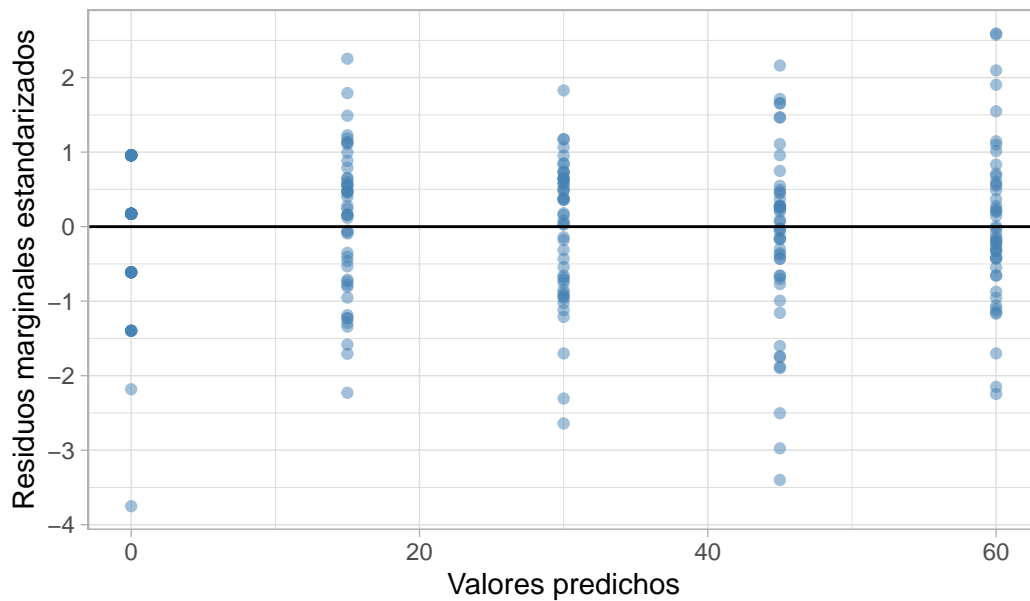
Gráfico probabilístico normal de los residuos condicionales



Linealidad

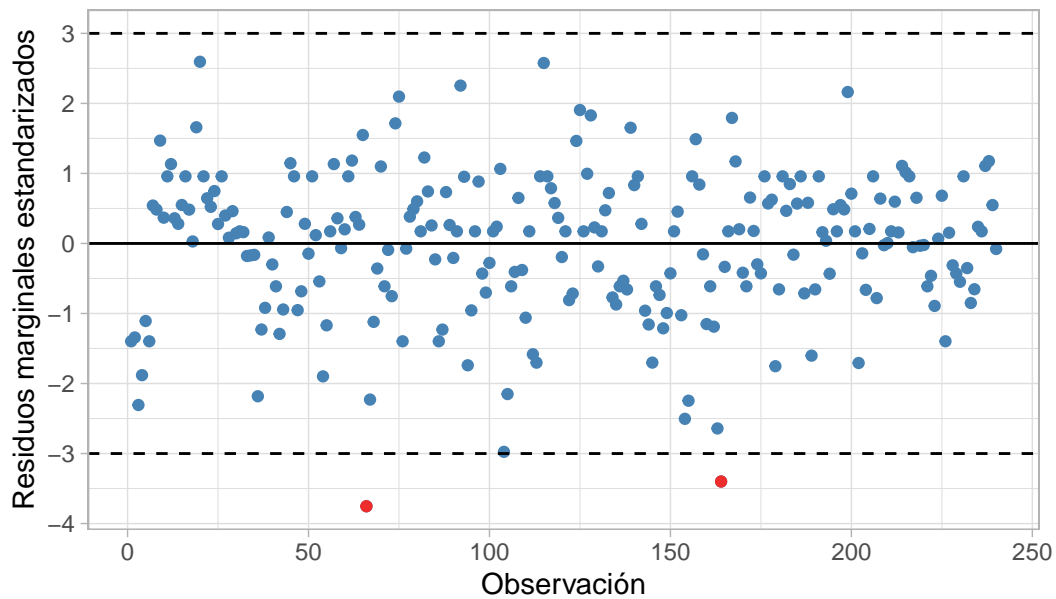
```
ggplot(data = resid.2, aes(x = minuto, y = resid_m)) +
  geom_point(color = 'steelblue', alpha = 0.5) +
  geom_hline(yintercept = 0) +
  theme_light() +
  scale_x_continuous("Valores predichos") +
  scale_y_continuous("Residuos marginales estandarizados", breaks = seq(-10, 10, 1)) +
  labs(title = "Residuos marginales estandarizados vs tiempo") +
  theme(plot.title = element_text(size = 15))
```

Residuos marginales estandarizados vs tiempo

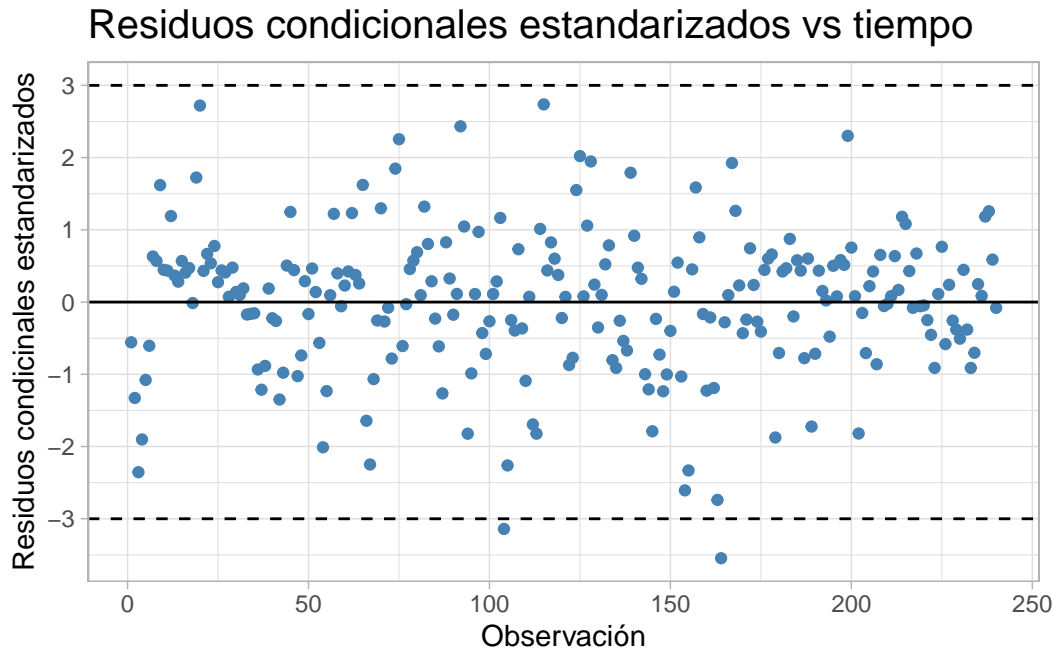


```
# Presencia de outliers
# Outliers
resid.2 = mutate(resid.2, obs = 1:nrow(datos_largo))
ggplot(data = resid.2) +
  geom_point(aes(x = obs, y = resid_m), color = 'steelblue') +
  geom_hline(yintercept = 0) +
  geom_hline(yintercept = c(-3, 3), lty = "dashed") +
  geom_point(data = resid.2 |> filter(resid_m < -3), aes(x = obs, y = resid_m), color = "firebrn3") +
  theme_light() +
  scale_x_continuous("Observación") +
  scale_y_continuous("Residuos marginales estandarizados", breaks = seq(-6, 6, 1)) +
  labs(title = "Residuos marginales estandarizados vs tiempo") +
  theme(plot.title = element_text(size = 15))
```

Residuos marginales estandarizados vs tiempo

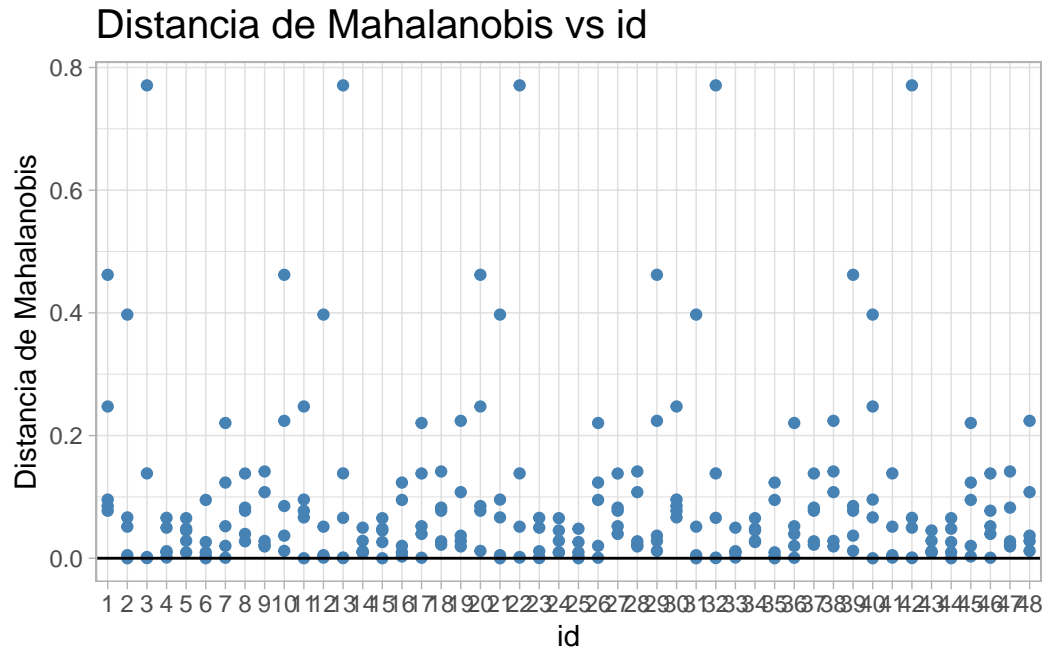


```
ggplot(data = resid.2) +  
  geom_point(aes(x = obs, y = resid_ce), color = 'steelblue') +  
  geom_hline(yintercept = 0) +  
  geom_hline(yintercept = c(-3, 3), lty = "dashed") +  
  theme_light() +  
  scale_x_continuous("Observación") +  
  scale_y_continuous("Residuos condicionales estandarizados", breaks = seq(-6, 6, 1)) +  
  labs(title = "Residuos condicionales estandarizados vs tiempo") +  
  theme(plot.title = element_text(size = 15))
```



```
# Outliers en Invididuos
D = getVarCov(spline_5_3, type="random.effects")
Mi = mahalanobis(ranef(spline_5_3), 0, D)
Mi = data.frame(id = datos_largo$id, Mi)

ggplot(data = Mi) +
  geom_point(aes(x = id, y = Mi), color = 'steelblue') +
  geom_hline(yintercept = 0) +
  theme_light() +
#   scale_x_continuous("Individuo") +
  scale_y_continuous("Distancia de Mahalanobis") + #, breaks = seq(-6, 6, 1)) +
  labs(title = "Distancia de Mahalanobis vs id") +
  theme(plot.title = element_text(size = 15))
```

```
Mi |> filter(Mi > 0.6)
```

```
id      Mi
1  3 0.7708712
2 13 0.7708712
3 22 0.7708712
4 32 0.7708712
5 42 0.7708712
```