



**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**

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

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

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

```
# Paleta: https://coolers.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"
```

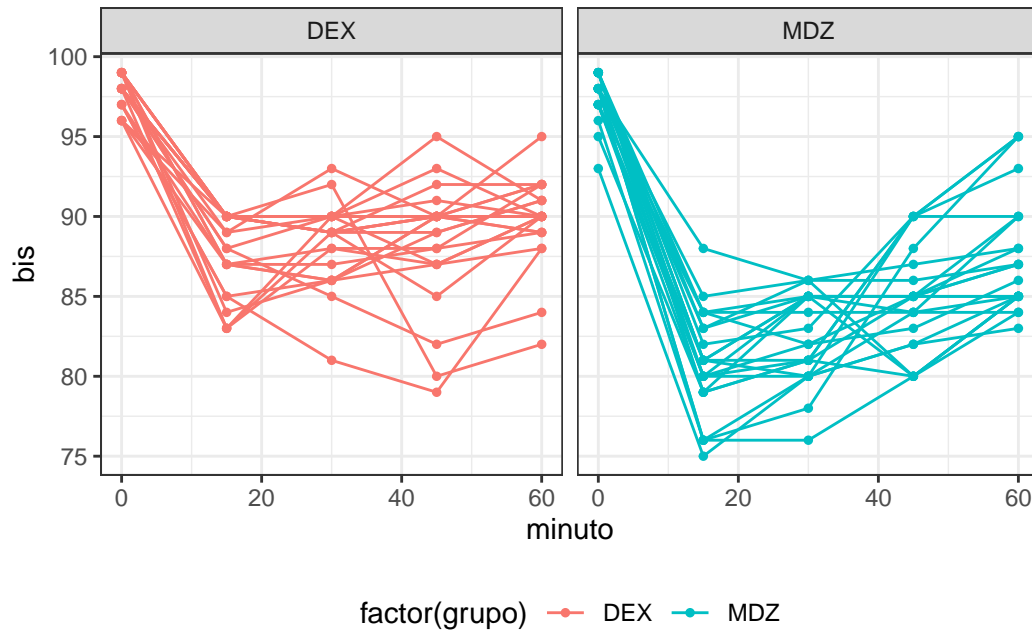
```
datos <- read_excel("Datos/bis.xlsx") |>
  mutate(grupo = factor(ifelse(grupo == 1, "MDZ", "DEX")),
         ind_mc = peso/(talla/100)^2,
         id = factor(id))

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"))))

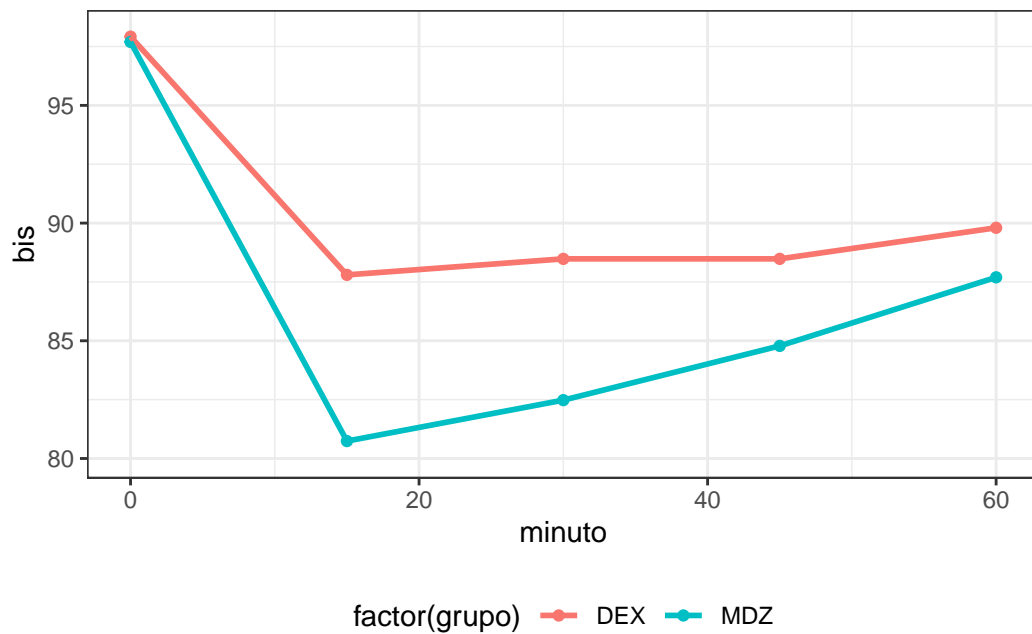
datos |>
  group_by(grupo) |>
  summarise(n = n())
```

```
# A tibble: 2 x 2
  grupo      n
  <fct> <int>
1 DEX      25
2 MDZ      23
```

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

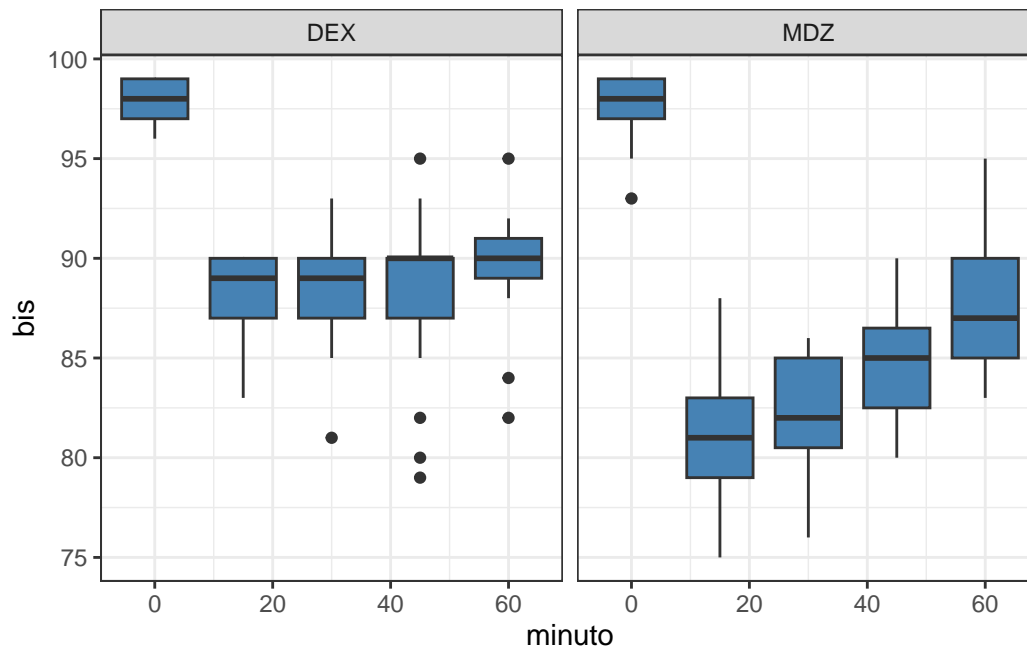


```
ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, color=factor(grupo), group = factor(grupo))) +
  geom_point(stat='summary', fun.y='mean') +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1)
```



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,

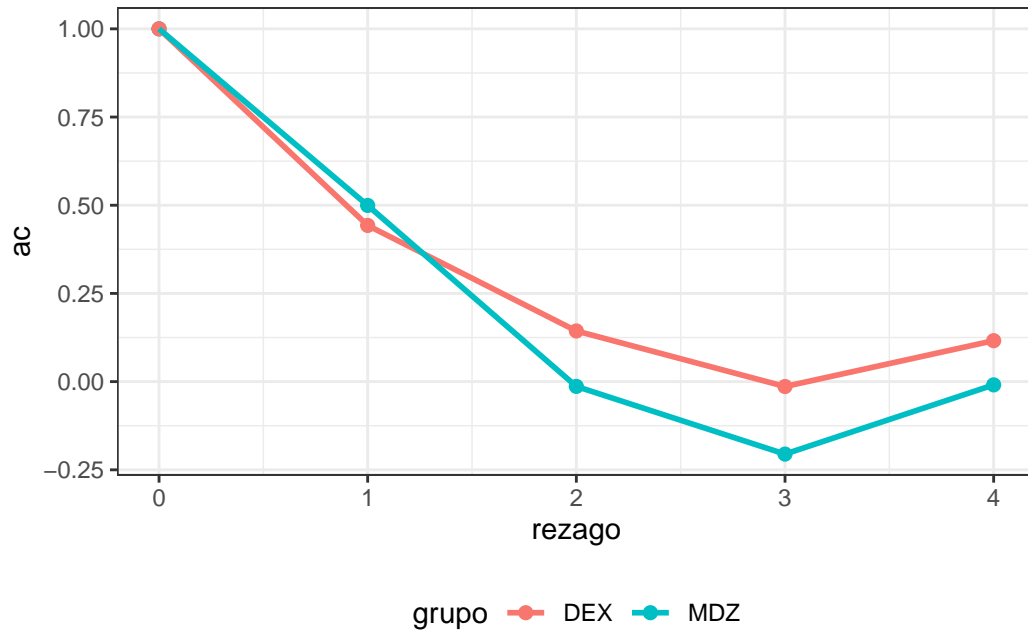
### Sexo: Femenino
datos_dex_est.lag1 <- cor(c(datos_dex_est$bis0, datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30, datos_d
        c(datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$bis30, datos_dex_est$bis45, datos_dex_est$bi
        use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag2 <- cor(c(datos_dex_est$bis0, datos_dex_est$bis15, datos_dex_est$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_point(size = 2) +
  geom_line(size = 1)

```

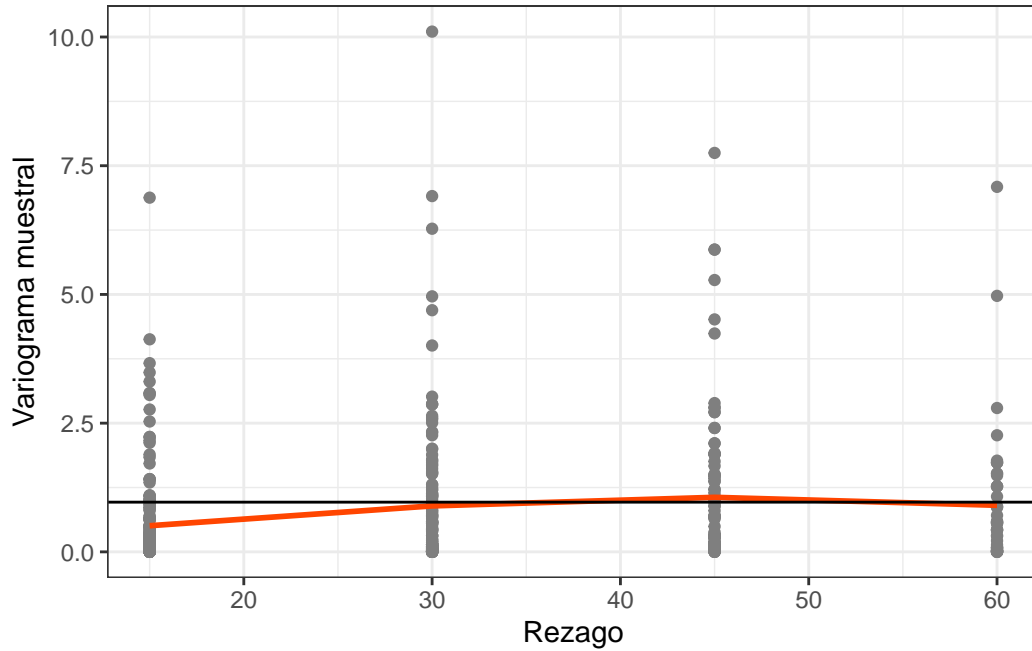


```
datos_largo_est <- datos_largo |>
  group_by(minuto, grupo) |>
  mutate(bis = scale(bis)) |>
  ungroup()

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  $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(1, \Sigma)$

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*minuto),
  method = "REML",
  data = datos_largo)

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

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

m4 <- update(m3, weights = varIdent(form = ~ 1 | grupo))

m5 <- update(m1, random = ~ minuto | id)

m6 <- update(m1, weights = NULL, correlation = corAR1(form = ~ 1 | id))

m7 <- update(m1, correlation = corGaus(form = ~ minuto | id))

summary(m1)

```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos\_largo

AIC	BIC	logLik
1324.752	1393.6	-642.3758

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 0.6937019 1.262

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | grupo \* minuto

Parameter estimates:

MDZ*0	MDZ*15	MDZ*30	MDZ*45	MDZ*60	DEX*0	DEX*15	DEX*30
1.0000000	5.8429753	2.0883184	2.8977554	2.9599045	0.7208402	3.4114315	1.9636704
DEX*45	DEX*60						
2.8903633	1.9400908						

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind\_mc:grupo + minuto2:ind\_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	97.75787	0.18160227	184	538.3075	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.45396	0.14761441	184	-3.0753	0.0024
minuto:grupoMDZ	-0.66335	0.19205745	184	-3.4539	0.0007
grupoDEX:minuto2	0.00493	0.00272712	184	1.8067	0.0724
grupoMDZ:minuto2	0.00672	0.00380573	184	1.7670	0.0789
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00245	0.00469004	184	-0.5222	0.6021
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00646	0.00620203	184	-1.0423	0.2987

```

grupoDEX:minuto2:ind_mc 0.00006 0.00008669 184 0.6597 0.5103
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.00017 0.00012295 184 1.3600 0.1755
Correlation:
(Intr) mn:DEX mn:MDZ grDEX:2 grMDZ:2 m:DEX: m:MDZ:
minuto:grupoDEX -0.041
minuto:grupoMDZ -0.037 0.002
grupoDEX:minuto2 0.026 -0.972 -0.001
grupoMDZ:minuto2 0.021 -0.001 -0.966 0.001
minuto:grupoDEX:ind_mc 0.000 -0.978 0.000 0.952 0.000
minuto:grupoMDZ:ind_mc 0.000 0.000 -0.981 0.000 0.948 0.000
grupoDEX:minuto2:ind_mc 0.000 0.951 0.000 -0.979 0.000 -0.972 0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000 0.000 0.948 0.000 -0.982 0.000 -0.966
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
-2.93696339 -0.72588387 -0.09930123 0.61698638 2.00752085

Number of Observations: 240
Number of Groups: 48

```

#### summary(m2)

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos\_largo

AIC	BIC	logLik
1325.763	1377.4	-647.8817

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 0.7642362 1.056681

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | minuto

Parameter estimates:

0	15	30	45	60
1.000000	5.628875	2.355400	3.488274	2.959363

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind\_mc:grupo + minuto2:ind\_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	97.73782	0.18789104	184	520.1835	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.45690	0.15864961	184	-2.8800	0.0044
minuto:grupoMDZ	-0.65411	0.17707201	184	-3.6940	0.0003
grupoDEX:minuto2	0.00503	0.00305200	184	1.6469	0.1013
grupoMDZ:minuto2	0.00668	0.00340674	184	1.9604	0.0515
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00169	0.00504093	184	-0.3357	0.7375
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00714	0.00571832	184	-1.2480	0.2136
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.00004	0.00009702	184	0.4454	0.6566
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.00017	0.00011006	184	1.5787	0.1161

Correlation:

	(Intr)	mn:DEX	mn:MDZ	grDEX:2	grMDZ:2	m:DEX:	m:MDZ:
minuto:grupoDEX	-0.040						
minuto:grupoMDZ	-0.036	0.001					
grupoDEX:minuto2	0.024	-0.967	-0.001				
grupoMDZ:minuto2	0.021	-0.001	-0.967	0.001			
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.000	-0.979	0.000	0.947	0.000		
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.000	0.000	-0.981	0.000	0.949	0.000	
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.000	0.946	0.000	-0.979	0.000	-0.967	0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.000	0.000	0.949	0.000	-0.982	0.000	-0.967

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
-2.9921607	-0.7233678	-0.1200893	0.5477349	1.9975807

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: 0.0002565016 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

```
summary(m4)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos\_largo

	AIC	BIC	logLik
	1386.939	1431.691	-680.4696

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 0.0004631806 4.144531

Correlation Structure: ARMA(0,1)

Formula: ~1 | id

Parameter estimate(s):

Theta1

0.210749

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | grupo

Parameter estimates:

	MDZ	DEX
	1.0000000	0.7279109

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind\_mc:grupo +

minuto2:ind\_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	96.91050	0.4839156	184	200.26324	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.40446	0.1636734	184	-2.47113	0.0144
minuto:grupoMDZ	-0.75961	0.2492941	184	-3.04704	0.0027
grupoDEX:minuto2	0.00423	0.0030674	184	1.37749	0.1700
grupoMDZ:minuto2	0.00849	0.0046918	184	1.80929	0.0720
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00429	0.0051429	184	-0.83335	0.4057
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00600	0.0080147	184	-0.74894	0.4549
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.00009	0.0000971	184	0.97280	0.3319
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.00016	0.0001513	184	1.08632	0.2788

Correlation:

	(Intr)	mn:DEX	mn:MDZ	grDEX:2	grMDZ:2	m:DEX:	m:MDZ:
minuto:grupoDEX	-0.154						
minuto:grupoMDZ	-0.101	0.015					
grupoDEX:minuto2	0.095	-0.967	-0.010				
grupoMDZ:minuto2	0.062	-0.010	-0.967	0.006			
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.000	-0.968	0.000	0.944	0.000		
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.000	0.000	-0.977	0.000	0.949	0.000	
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.000	0.937	0.000	-0.975	0.000	-0.968	0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.000	0.000	0.946	0.000	-0.980	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
	-2.72665871	-0.49848878	0.02966649	0.68389389	2.57686633

Number of Observations: 240

Number of Groups: 48

`summary(m5)`

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos\_largo

	AIC	BIC	logLik
	1320.454	1396.187	-638.2268

Random effects:

Formula: ~minuto | id

Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization

	StdDev	Corr
(Intercept)	0.10021201	(Intr)
minuto	0.04292937	-0.876
Residual	1.46360766	

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | grupo \* minuto

Parameter estimates:

	MDZ*0	MDZ*15	MDZ*30	MDZ*45	MDZ*60	DEX*0	DEX*15	DEX*30
	1.0000000	5.4929613	2.1901574	1.7997678	1.5659738	0.7462164	3.0499637	1.8018455
	DEX*45	DEX*60						
	1.9380069	0.7505248						

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind\_mc:grupo + minuto2:ind\_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	97.72753	0.17739857	184	550.8924	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.44535	0.14212041	184	-3.1336	0.0020
minuto:grupoMDZ	-0.70618	0.19087690	184	-3.6996	0.0003
grupoDEX:minuto2	0.00453	0.00235709	184	1.9235	0.0560
grupoMDZ:minuto2	0.00715	0.00343038	184	2.0843	0.0385
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00211	0.00450916	184	-0.4687	0.6398
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00329	0.00616162	184	-0.5342	0.5939
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.00006	0.00007488	184	0.7796	0.4366

```

grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.00012 0.00011081 184 1.0789 0.2821
Correlation:
(Intr) mn:DEX mn:MDZ grDEX:2 grMDZ:2 m:DEX: m:MDZ:
minuto:grupoDEX -0.067
minuto:grupoMDZ -0.046 0.003
grupoDEX:minuto2 0.043 -0.950 -0.002
grupoMDZ:minuto2 0.027 -0.002 -0.955 0.001
minuto:grupoDEX:ind_mc 0.000 -0.977 0.000 0.930 0.000
minuto:grupoMDZ:ind_mc 0.000 0.000 -0.981 0.000 0.937 0.000
grupoDEX:minuto2:ind_mc 0.000 0.929 0.000 -0.978 0.000 -0.950 0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000 0.000 0.937 0.000 -0.982 0.000 -0.955
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
-3.1976102	-0.6592898	-0.1744526	0.5943300	2.4743720

Number of Observations: 240

Number of Groups: 48

`summary(m6)`

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos\_largo

AIC	BIC	logLik
1397.728	1439.037	-686.8642

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 0.0002912044 3.561166

Correlation Structure: AR(1)

Formula: ~1 | id

Parameter estimate(s):

Phi

0.1109191

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind\_mc:grupo + minuto2:ind\_m

Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
-------	-----------	----	---------	---------



```

(Intercept)          96.46686 0.4945607 184 195.05565 0.0000
minuto:grupoDEX      -0.38788 0.1870440 184  -2.07374 0.0395
minuto:grupoMDZ      -0.73639 0.2083727 184  -3.53401 0.0005
grupoDEX:minuto2      0.00411 0.0035452 184   1.15971 0.2477
grupoMDZ:minuto2      0.00823 0.0039543 184   2.08161 0.0388
minuto:grupoDEX:ind_mc -0.00396 0.0058865 184  -0.67266 0.5020
minuto:grupoMDZ:ind_mc -0.00599 0.0066775 184  -0.89646 0.3712
grupoDEX:minuto2:ind_mc 0.00009 0.0001123 184   0.78444 0.4338
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.00017 0.0001274 184   1.29891 0.1956
Correlation:
(Intr) mn:DEX mn:MDZ grDEX:2 grMDZ:2 m:DEX: m:MDZ:
minuto:grupoDEX      -0.143
minuto:grupoMDZ      -0.129  0.018
grupoDEX:minuto2      0.090 -0.968 -0.012
grupoMDZ:minuto2      0.080 -0.012 -0.968  0.007
minuto:grupoDEX:ind_mc 0.000 -0.969  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 -0.975  0.000 -0.969  0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc 0.000  0.000  0.943  0.000 -0.979  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
-3.0607482 -0.5287422  0.1497086  0.7113225  2.3112474

Number of Observations: 240
Number of Groups: 48

```

```
summary(m7)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: datos\_largo

```

      AIC      BIC    logLik
1294.284 1366.575 -626.1422

```

Random effects:

Formula: ~1 | id

(Intercept) Residual

StdDev: 0.7593093 1.428058

Correlation Structure: Gaussian spatial correlation

Formula: ~minuto | id

Parameter estimate(s):

range

17.96426

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | grupo \* minuto

Parameter estimates:

MDZ*0	MDZ*15	MDZ*30	MDZ*45	MDZ*60	DEX*0	DEX*15	DEX*30
1.0000000	5.4107734	2.5210600	2.7064628	2.2595669	0.6200363	3.9129009	1.8397013
DEX*45	DEX*60						
2.5420659	1.5852565						

Fixed effects: bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind\_mc:grupo + minuto2:ind\_m

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	98.29619	0.17535323	184	560.5611	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.47818	0.17384326	184	-2.7506	0.0065
minuto:grupoMDZ	-0.64237	0.25505492	184	-2.5186	0.0126
grupoDEX:minuto2	0.00495	0.00301053	184	1.6432	0.1020
grupoMDZ:minuto2	0.00625	0.00444615	184	1.4052	0.1617
minuto:grupoDEX:ind_mc	-0.00031	0.00552619	184	-0.0555	0.9558
minuto:grupoMDZ:ind_mc	-0.00531	0.00823986	184	-0.6444	0.5201
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.00003	0.00009572	184	0.2828	0.7776
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.00014	0.00014366	184	0.9510	0.3428

Correlation:

	(Intr)	mn:DEX	mn:MDZ	grDEX:2	grMDZ:2	m:DEX:	m:MDZ:
minuto:grupoDEX	-0.026						
minuto:grupoMDZ	-0.022	0.001					
grupoDEX:minuto2	0.015	-0.979	0.000				
grupoMDZ:minuto2	0.012	0.000	-0.975	0.000			
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.000	-0.979	0.000	0.959	0.000		
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.000	0.000	-0.982	0.000	0.957	0.000	
grupoDEX:minuto2:ind_mc	0.000	0.959	0.000	-0.979	0.000	-0.979	0.000
grupoMDZ:minuto2:ind_mc	0.000	0.000	0.957	0.000	-0.982	0.000	-0.975

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
-3.1327774	-0.8148248	-0.3002248	0.3433956	2.2181657

Number of Observations: 240

Number of Groups: 48

```
anova(m1, m5, m2, m3, m4, m6, m7)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m1	1	20	1324.752	1393.600	-642.3758			
m5	2	22	1320.454	1396.187	-638.2268	1 vs 2	8.29799	0.0158
m2	3	15	1325.764	1377.400	-647.8817	2 vs 3	19.30987	0.0073
m3	4	12	1396.402	1437.711	-686.2010	3 vs 4	76.63847	<.0001
m4	5	13	1386.939	1431.691	-680.4696	4 vs 5	11.46268	0.0007
m6	6	12	1397.728	1439.037	-686.8642	5 vs 6	12.78921	0.0003
m7	7	21	1294.284	1366.575	-626.1422	6 vs 7	121.44400	<.0001

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

```
# Comprobacion de la ordenada aleatoria
```

```
m7 <- update(m7, method = "ML")
```

```
m7_sin_alea <- gls(bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind_mc:grupo + minuto2:ind_mc:grupo,
  weights = varIdent(form = ~ 1 | grupo*minuto),
  correlation = corGaus(form = ~ minuto | id),
  method = "ML",
  data = datos_largo)
```

```
anova(m7, m7_sin_alea)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m7	1	21	1196.690	1269.783	-577.345			
m7_sin_alea	2	20	1196.178	1265.791	-578.089	1 vs 2	1.488078	0.2225

```
# Nos quedamos con el modelo que no tiene la ordenada aleatoria
```

```
# Seria mejor usar un modelo lineal general
```

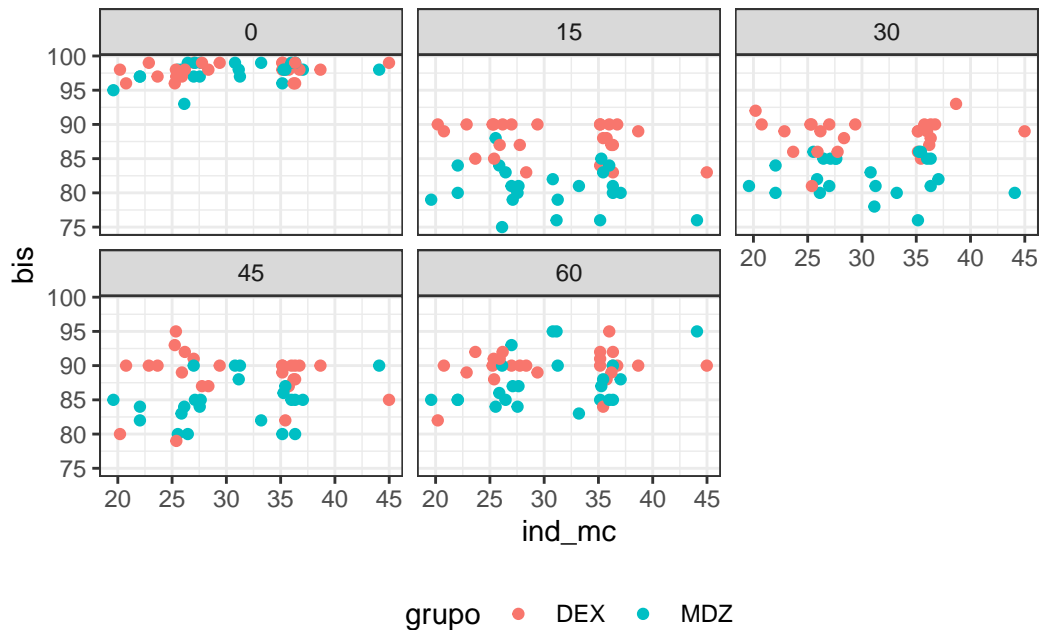
```
getVarCov(m7_sin_alea, type = "marginal")
```

Marginal variance covariance matrix

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]
[1,]	2.6873e+00	5.757100	0.25726	0.0055365	2.0692e-05
[2,]	5.7571e+00	58.191000	12.26900	1.2458000	2.1968e-02
[3,]	2.5726e-01	12.269000	12.20500	5.8470000	4.8646e-01
[4,]	5.5365e-03	1.245800	5.84700	13.2160000	5.1880e+00
[5,]	2.0692e-05	0.021968	0.48646	5.1880000	9.6087e+00

Standard Deviations: 1.6393 7.6283 3.4935 3.6354 3.0998

```
datos_largo |>
  ggplot() +
  aes(x = ind_mc, y = bis, color = grupo) +
  geom_point() +
  facet_wrap(~minuto)
```



```
# comprobacion del efecto del indice corporal
```

```
m7_1 <- update(m7_sin_alea, bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo + minuto:ind_mc:grupo)
anova(m7_1, m7_sin_alea)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m7_1	1	18	1193.000	1255.651	-578.4999			
m7_sin_alea	2	20	1196.178	1265.791	-578.0890	1 vs 2	0.8216913	0.6631

```
# test de wald
```

```
Beta = coef(m7_sin_alea)
lt1 = matrix(c(0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0), nrow = 2, byrow = T)
anova(m7_sin_alea, L = lt1)
```

Denom. DF: 231

F-test for linear combination(s)

	grupoDEX:minuto2:ind_mc	grupoMDZ:minuto2:ind_mc
1	0	1
2	1	0

	numDF	F-value	p-value
1	2	0.4097229	0.6643

```
# No hay efecto cuadrático
```

```
m7_2 <- update(m7_sin_alea, bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto2:grupo)
```

```
anova(m7_2, m7_1)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m7_2	1	16	1193.966	1249.656	-580.9830			
m7_1	2	18	1193.000	1255.651	-578.4999	1 vs 2	4.966363	0.0835

```
# Duda, sacamos o no?
```

```
# comprobación del efecto cuadrático del tiempo
```

```
m7_3 <- update(m7_1, bis ~ 1 + minuto + minuto:ind_mc)
```

```
anova(m7_3, m7_1)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m7_3	1	14	1303.096	1351.825	-637.5479			
m7_1	2	18	1193.000	1255.651	-578.4999	1 vs 2	118.0961	<.0001

```
summary(m7_1)
```

Generalized least squares fit by maximum likelihood

Model: bis ~ minuto:grupo + grupo:minuto2 + minuto:grupo:ind\_mc

Data: datos\_largo

AIC	BIC	logLik
1193	1255.651	-578.4999

Correlation Structure: Gaussian spatial correlation

Formula: ~minuto | id

Parameter estimate(s):

range

17.15441

Variance function:

Structure: Different standard deviations per stratum

Formula: ~1 | grupo \* minuto

Parameter estimates:

	MDZ*0	MDZ*15	MDZ*30	MDZ*45	MDZ*60	DEX*0	DEX*15	DEX*30
1.0000000	4.6792371	2.1722269	2.1897507	1.8790098	0.7259701	3.3436963	1.5690630	
	DEX*45	DEX*60						

2.1305798 1.3397890

Coefficients:

	Value	Std.Error	t-value	p-value
(Intercept)	98.34046	0.17818762	551.8928	0.0000
minuto:grupoDEX	-0.54709	0.04855834	-11.2666	0.0000
minuto:grupoMDZ	-0.89143	0.07126345	-12.5090	0.0000
grupoDEX:minuto2	0.00590	0.00061359	9.6079	0.0000
grupoMDZ:minuto2	0.01041	0.00083502	12.4672	0.0000
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.00168	0.00106535	1.5774	0.1161
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.00288	0.00173473	1.6618	0.0979

Correlation:

	(Intr)	mn:DEX	mn:MDZ	gDEX:2	gMDZ:2	m:DEX:
minuto:grupoDEX	-0.175					
minuto:grupoMDZ	-0.107	0.019				
grupoDEX:minuto2	0.142	-0.720	-0.015			
grupoMDZ:minuto2	0.087	-0.015	-0.656	0.012		
minuto:grupoDEX:ind_mc	0.000	-0.676	0.000	0.000	0.000	
minuto:grupoMDZ:ind_mc	0.000	0.000	-0.740	0.000	0.000	0.000

Standardized residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-3.2406856	-0.8907824	-0.2581860	0.4488160	2.3709276

Residual standard error: 1.647941

Degrees of freedom: 240 total; 233 residual

# Si es significativo el efecto del tiempo al cuadrado