



**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**

<b>Introduccion</b>	<b>2</b>
Análisis de la parte media . . . . .	12
Prueba de hipótesis de interés . . . . .	12
<b>Modelo marginal estimado</b>	<b>16</b>
Análisis de residuos . . . . .	16
Parámetros estimados del modelo final . . . . .	23

```

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

theme_set(theme_bw() +
  theme(plot.title = element_text(size = 18, hjust = 0, face = "bold"),      # Title s
        axis.title = element_text(size = 16),      # Axis titles
        axis.text = element_text(size = 15),      # Axis text
        legend.text = element_text(size = 14),      # Legend text
        legend.title = element_text(size = 14),      # Legend title,
        legend.position = "bottom",
        plot.background = element_rect("#efdbbd"),
        panel.background = element_rect("#f3f8fb")))

```

```
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"

```

```

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

# Pasamos a formato largo
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"))))

# Cantidad de pacientes asignados a cada droga
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)))
```

## Introduccion

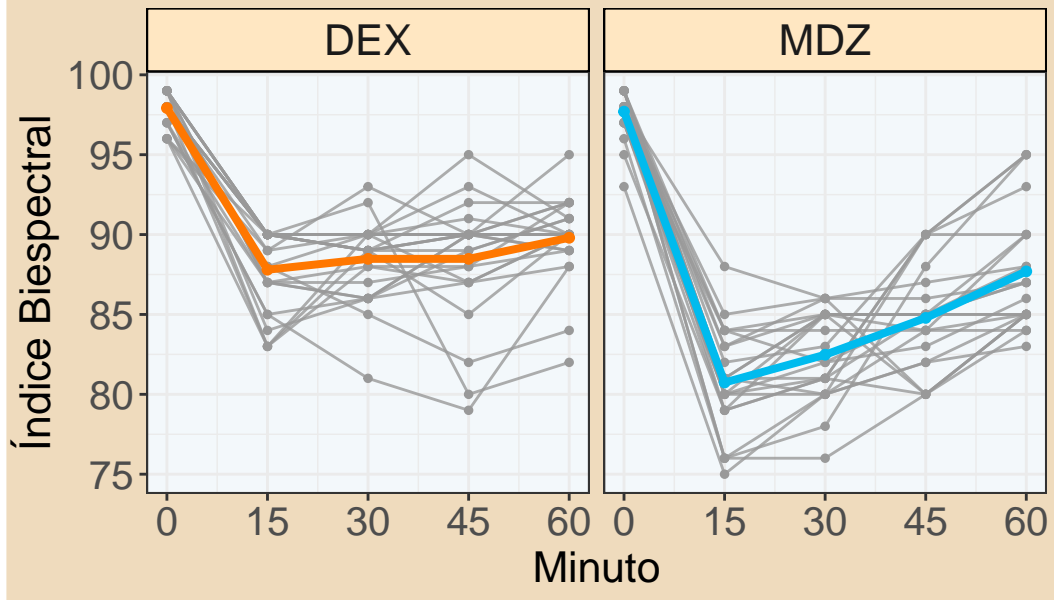
El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es un trastorno común caracterizado por interrupciones frecuentes en la respiración durante el sueño. Antes de una cirugía, se recomienda el cuestionario “STOP-BANG” para detectar precozmente el SAOS; un puntaje de 3 o más indica una alta probabilidad de padecerlo, siendo estos pacientes considerados STOP-BANG positivos. El SAOS está asociado con un mayor riesgo de complicaciones y morbilidad en el período perioperatorio, por lo que se sugiere seleccionar adecuadamente las drogas, monitorear estrictamente la ventilación y la profundidad de la hipnosis.

Se realizó un estudio clínico, prospectivo y doble ciego, en un efector de salud de la ciudad de Rosario con el objetivo de comparar el efecto de dos drogas, midazolam (MDZ) y dexmedetomidina (DEX), sobre la profundidad de la hipnosis lograda, mediante el índice Biespectral (BIS), durante la cirugía en pacientes con STOP-BANG positivos que recibieron anestesia espinal. Se incluyeron 48 pacientes que a los cuales se les administró aleatoriamente una de las drogas: MDZ o DEX. A cada paciente se le midió el índice BIS, al inicio del estudio (minuto 0), y luego cada 15 minutos hasta completar los 60 minutos de estudio.

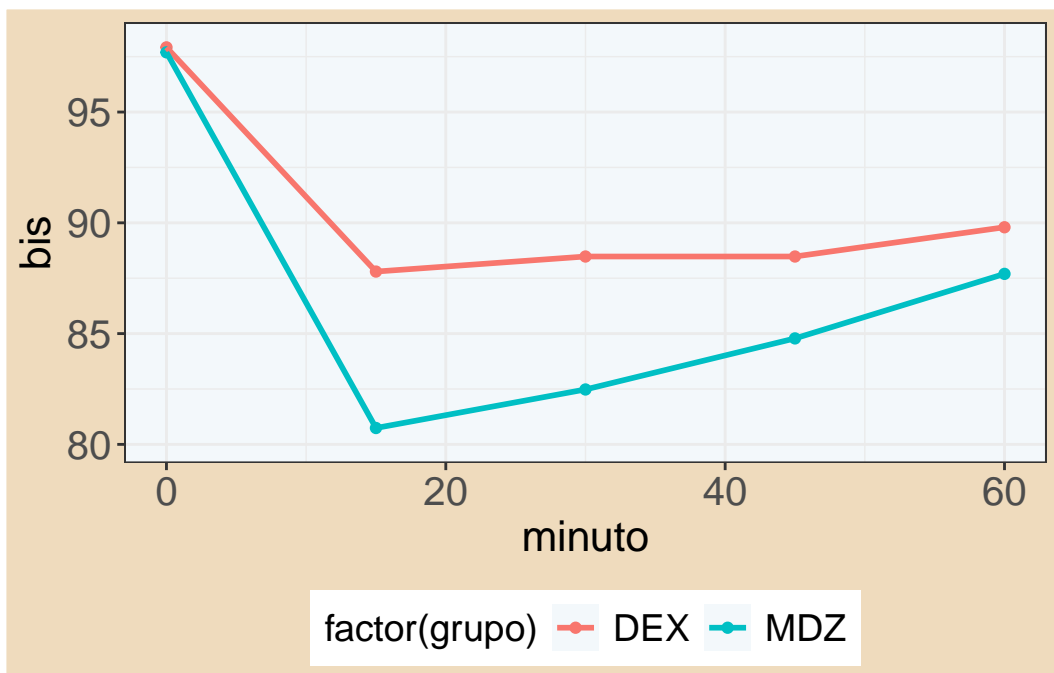
Se crea una variable indicadora la cuál modela la variabilidad del minuto 0 distinta al resto de los minutos  $I = 1$  Minuto 0 – 0 o.c

```
ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, color = factor(grupo))) +
  geom_point(aes(group=id), size = 1, color = "grey60") +
  geom_line(aes(group=id), alpha = 0.8, color = "grey60") +
  geom_point(stat = "summary", fun.y = "mean", size = 1.4) +
  geom_line(stat = "summary", fun.y = "mean", linewidth = 1.4) +
  facet_wrap(~grupo) +
  labs(x = "Minuto", y = "Índice Biespectral", title = "Fig. 1: Evolución del Índice Biespectral") +
  scale_x_continuous(breaks = seq(0, 60, 15)) +
  scale_color_manual(values = c("#FF7700", "#00BBEE")) +
  theme(legend.position = "none",
        strip.background = element_rect(colour="black",
                                          fill="#FFE7C2"),
        strip.text.x = element_text(size = 16))
```

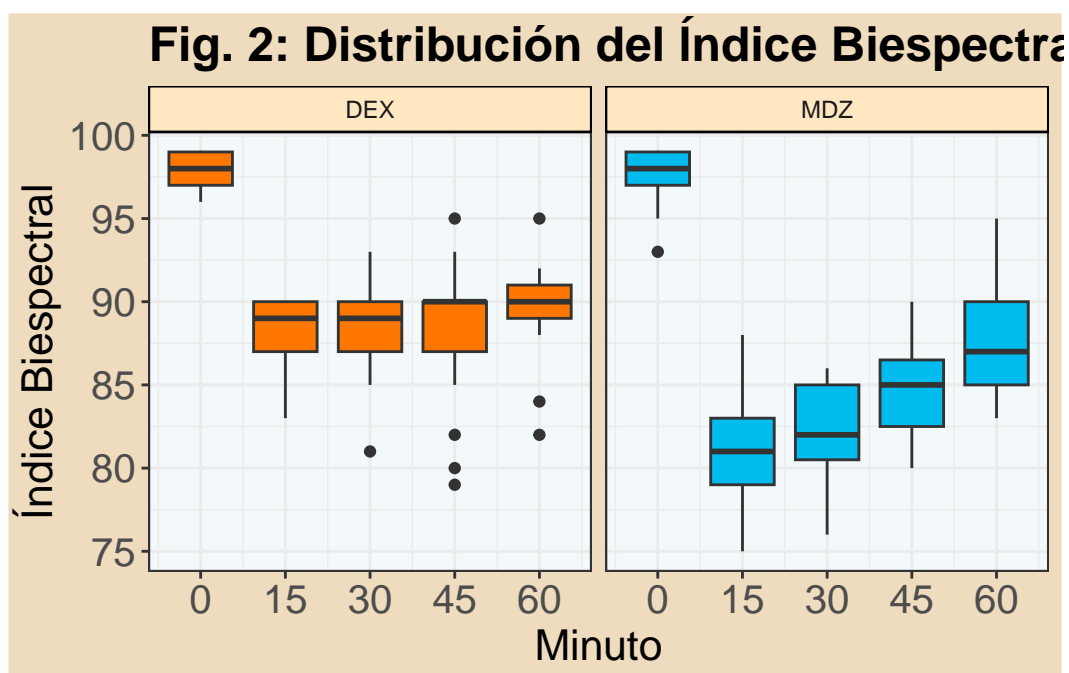
**Fig. 1: Evolución del Índice Biespectral c**



```
# Se realizó este gráfico, pero decidimos no ponerlo en el poster
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)
```



```
ggplot(datos_largo, aes(x=minuto, y = bis, group = factor(minuto), fill = factor(grupo))) +
  geom_boxplot() +
  facet_wrap(~ grupo) +
  labs(x = "Minuto", y = "Índice Biespectral", title = "Fig. 2: Distribución del Índice Biespectral") +
  scale_x_continuous(breaks = seq(0, 60, 15)) +
  scale_fill_manual(values = c("#FF7700", "#00BBEE")) +
  theme(legend.position = "none",
        strip.background = element_rect(colour="black",
                                          fill="#FFE7C2"),
        plot.title = element_text(hjust = 0))
```



```
# Filtramos la base
datos_mdz = filter(datos, grupo == "MDZ")
datos_dex = filter(datos, grupo == "DEX")

# Matrices de correlación según droga
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
```

```
# Matrices de covariancia según droga
```

```
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 Presencia de correlación serial

```
# Estandarización de los datos para cada grupo
```

```
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))
```

```

### Calculamos las correlaciones para el correlograma
### Droga: MDZ
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$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_mdz_est.lag2 <- cor(c(datos_mdz_est$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')

# Dataframe que contiene las correlaciones
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))

### Droga: DEX
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$bis60),
                        use = 'na.or.complete')
datos_dex_est.lag2 <- cor(c(datos_dex_est$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')

# Dataframe que contiene las correlaciones
ac_dex <- data.frame(rezago = seq(0, 4, 1),
                    ac = c(1, datos_dex_est.lag1, datos_dex_est.lag2, datos_dex_est.lag3, datos_dex_est.lag4))

# Dataframe que contiene las correlaciones calculadas anteriormente
correlog <- rbind(ac_mdz, ac_dex)

# Correlograma
ggplot(correlog, aes(x = rezago, y = ac, group = grupo, color = grupo)) +
  geom_hline(yintercept = 0, lty = "dashed", color = "grey60") +
  geom_point(size = 2) +
  geom_line(size = 1) +
  labs(x = expression("Rezago" ~ u[ijj~""]), y = expression(rho[k]), title = "Fig. 3: Correlograma")

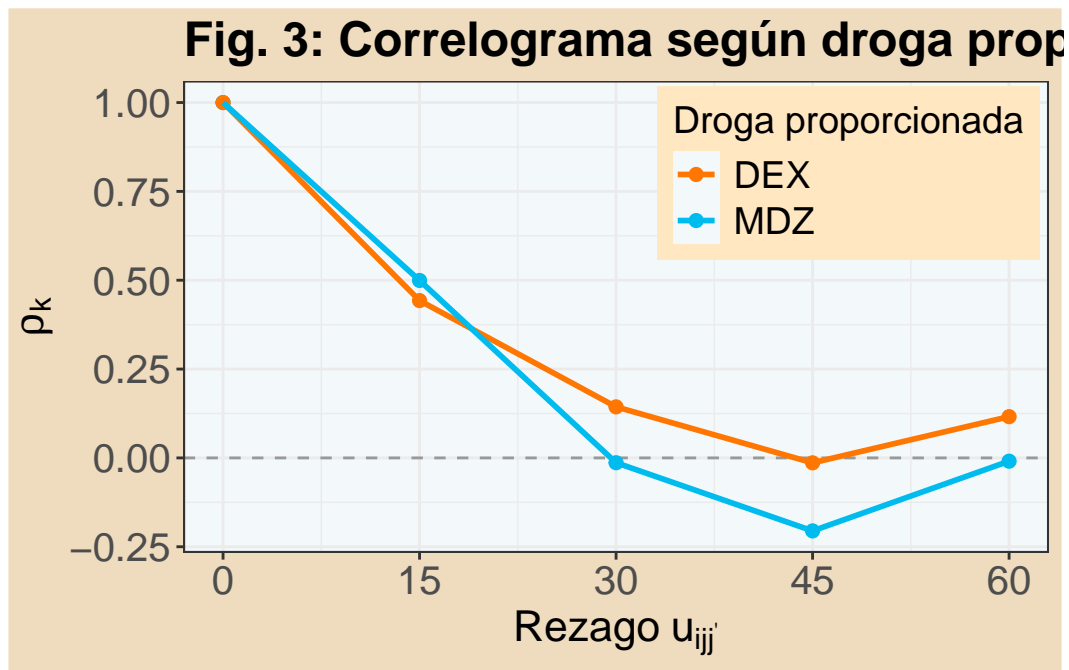
```



```

scale_x_continuous(breaks = seq(0, 4, 1), labels = c(0, 15, 30, 45, 60)) +
scale_color_manual(values = c("#FF7700", "#00BBEE"), name = "Droga proporcionada") +
theme(strip.background = element_rect(colour="black",
                                       fill="#FFE7C2"),
      legend.background = element_rect(fill="#FFE7C2"),
      plot.title = element_text(hjust = 0),
      legend.position = c(0.99,0.99),
      legend.justification = c("right", "top"),
      legend.box.just = "right",
      legend.margin = margin(6, 6, 6, 6))

```



```

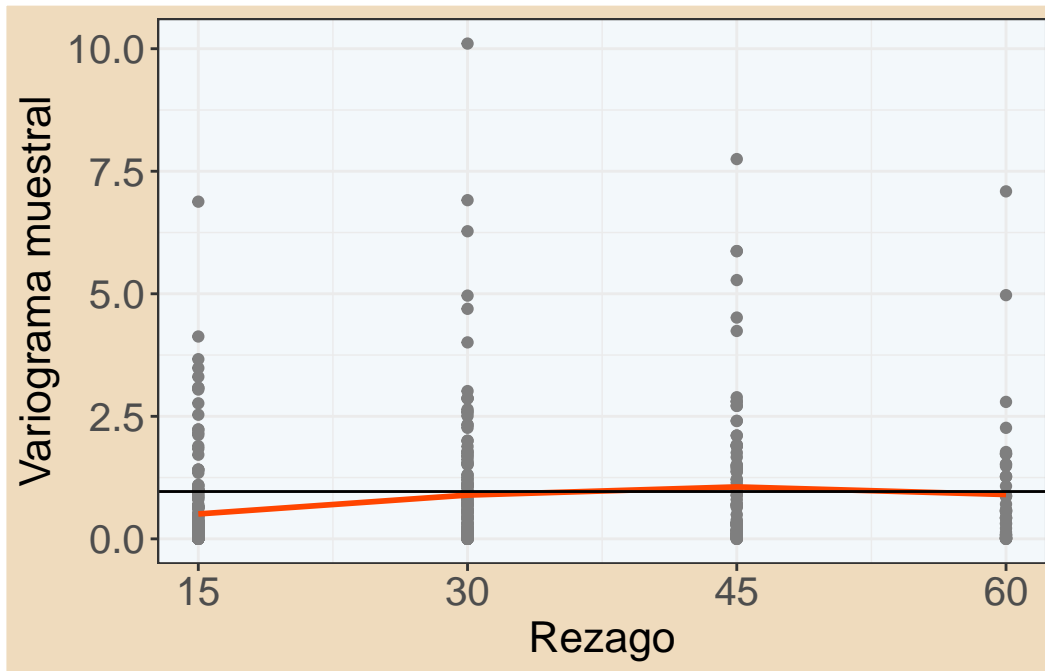
# Dataframe en formato largo estandarizados
datos_largo_est <- datos_largo |>
  group_by(minuto, grupo) |>
  mutate(bis = scale(bis)) |>
  ungroup()

# Cálculo del variograma
vgm <- variogram(datos_largo_est$id, datos_largo_est$minuto, datos_largo_est$bis)
vgm1 = data.frame(vgm$svar)

# Gráfico del variograma muestral
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", breaks = seq(0, 60, 15)) +
scale_y_continuous("Variograma muestral")
```



Modelo maximal para la media cuando se considera una relación cuadrática

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

Con  $b \sim \mathcal{N}(0, D)$ ,  $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, R)$ ,  $b$  y  $e_i$  independientes

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 independencia 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 AR(1) y variancia distinta para ambos grupos
5. Ordenada aleatoria, la variabilidad intra-individuo se supone que sigue un patrón gaussiana, y variancia distinta en el tiempo y por grupo

```
# Se le agrega la variable tiempo al cuadrado al dataframe
```

```
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))

# Modelos

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 = varIdent(form = ~ 1 | indicadora), correlation = corARMA(q = 1))

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

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

```

Modelo maximal para la parte media, considerando una regresión spline

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 independencia de orden 1 y variancia igual para ambos grupos y distinta en el tiempo
4. Ordenada al origen aleatoria, La variabilidad intra-individuo se supone que sigue un patrón de AR(1) y variancia distinta para ambos grupos y distinta en el tiempo
5. Ordenada aleatoria, la variabilidad intra-individuo se supone que sigue un patrón gaussiana, y variancia distinta en el tiempo, pero no por grupo

```

# Posibles modelos

spline_1 <- lme(bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc:grupo + minuto_15:ind.
               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

spline_4 <- update(spline_1, weights = varIdent(form = ~ 1 | indicadora), correlation = corAR1

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

anova <- anova(spline_1, spline_2, spline_3, spline_4, spline_5)

# Tabla para el poster
anova |>
  select(Model, df, AIC, BIC) |>
  rename(Modelo = Model, GL = df) |>
  mutate(Grupos = c("Diferente", "Igual", "Igual", "Igual", "Igual"),
         Tiempo = c("Diferente", "Diferente", "Diferente", "Diferente", "Diferente"),
         "Estructura de correlación" = c("-", "-", "Independencia de\n primer orden", "AR(1)",
         "Efectos aleatorios" = c("Ordenada\n aleatoria", "Ordenada\n aleatoria", "Ordenada\n a
gt() |>
  tab_options(table.background.color = "#c6d8f2",
              table.font.size = px(15),
              table.font.color = "#0e1c36", heading.title.font.size = px(18), table.border.botto
  tab_spanner(
    label = "Variancia",
    columns = c(Grupos, Tiempo)
  ) |>
  tab_style(
    style = list(
      cell_fill(color = "#0e1c36"),
      cell_text(color = "#efdbbd")
    ),
    locations = cells_body(
      rows = c(5)
    )
  ) |>
  tab_style(
    style = list(
      cell_text(weight = "bold") # Apply bold styling
    ),
    locations = cells_column_labels() # Target column names
  ) |>
  tab_style(
    style = list(
      cell_text(weight = "bold") # Apply bold styling
    ),
    locations = cells_column_spanners() )# Target column names |>

```

Modelo	GL	AIC	BIC	Variancia		Estructura de correlación	Efectos aleatorios
				Grupos	Tiempo		
1	14	1202.229	1250.423	Diferente	Diferente	-	Ordenada aleatoria
2	12	1200.653	1241.962	Iguales	Diferente	-	Ordenada aleatoria
3	13	1155.472	1200.224	Iguales	Diferente	Independencia de primer orden	Ordenada aleatoria
4	13	1153.764	1198.516	Iguales	Diferente	AR(1)	Ordenada aleatoria
5	13	1153.233	1197.984	Iguales	Diferente	Gaussiana	Ordenada aleatoria

```
# gtsave(filename = "tabla_anova.png", path = "Imgs/Graficos")

# Dataframe para hacer el gráfico comparativo
datos_comparacion <- datos_largo |>
  select(grupo, minuto, bis)

# Predicciones para el modelo spline
predicciones <- as.data.frame(predict(spline_5, datos_largo)) |> # Predicciones con el modelo spline
  mutate(grupo = paste0(datos_comparacion$grupo,"s"),
         minuto = datos_comparacion$minuto) |>
  rename(bis = `predict(spline_5, datos_largo)`)

# Predicciones para el modelo cuadrático
predicciones2 <- as.data.frame(predict(m5, datos_largo)) |> # Predicciones con el modelo cuadrático
  mutate(grupo = paste0(datos_comparacion$grupo,"2"),
         minuto = datos_comparacion$minuto) |>
  rename(bis = `predict(m5, datos_largo)`)

# Se agregan los dataframe creados antes al dataframe para hacer el gráfico
datos_comparacion <- rbind(datos_comparacion, predicciones, predicciones2)

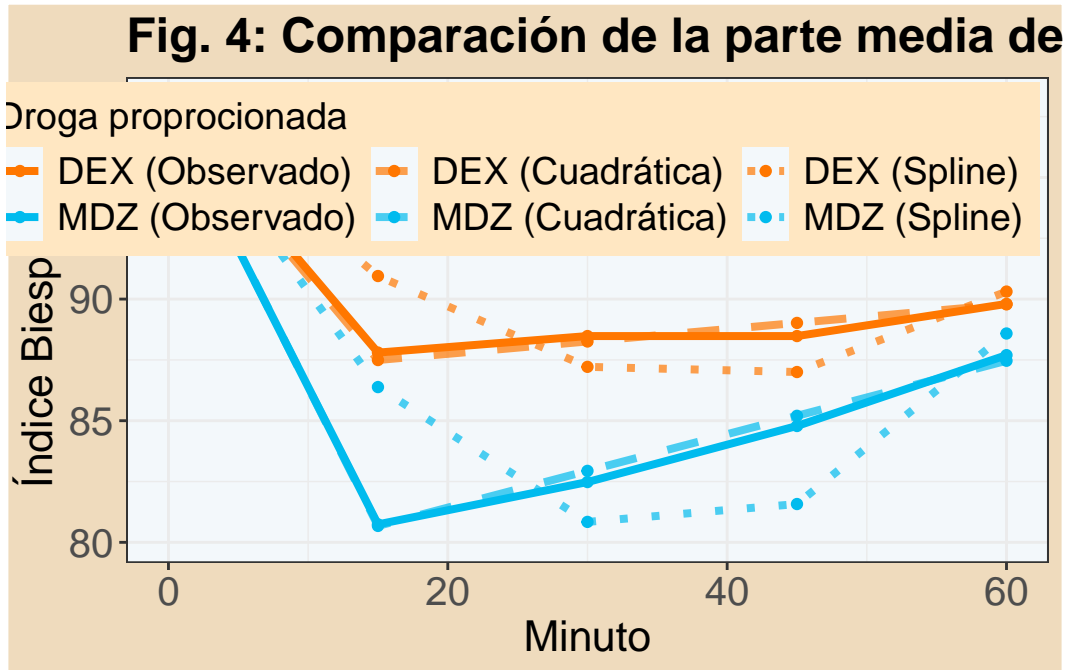
# Reordenamos los niveles del factor
niveles <- forcats::fct_relevel(datos_comparacion$grupo, c("DEX", "MDZ", "DEXs", "MDZs", "DEX2", "MDZ2"))

# Grafico con las predicciones
datos_comparacion |>
  mutate(grupo = niveles) |>
  arrange(grupo) |>
  ggplot(
    aes(x=minuto, y = bis, color=grupo, group = grupo)
  ) +
  geom_point(stat='summary', fun.y='mean') +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1, data = filter(datos_comparacion, grupo == "DEX")) +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1, data = filter(datos_comparacion, grupo == "MDZ")) +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1, data = filter(datos_comparacion, grupo == "DEXs")) +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1, data = filter(datos_comparacion, grupo == "MDZs")) +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1, data = filter(datos_comparacion, grupo == "DEX2")) +
  geom_line(stat='summary', fun.y='mean', size = 1, data = filter(datos_comparacion, grupo == "MDZ2"))
```

```

lty = "dotted", alpha = 0.7, linewidth = 1.4) +
scale_color_manual(values = c("#FF7700", "#00BBEE", "#FF7700", "#00BBEE", "#FF7700", "#00BBEE"),
                    name = "Droga proporcionada", labels = c("DEX (Observado)", "MDZ (Observado)", "DEX (Cuadrática)", "MDZ (Cuadrática)", "DEX (Spline)", "MDZ (Spline)"),
                    guide = guide_legend(nrow = 2)) +
labs(x = "Minuto", y = "Índice Biespectral", title = "Fig. 4: Comparación de la parte media de",
     theme(strip.background = element_rect(colour="black",
                                           fill="#FFE7C2"),
           legend.background = element_rect(fill="#FFE7C2"),
           plot.title = element_text(hjust = 0),
           legend.position = c(0.99, 0.99),
           legend.justification = c("right", "top"),
           legend.box.just = "right",
           legend.margin = margin(6, 6, 6, 6))

```



## Análisis de la parte media

Modelo maximal para la parte media usando la regresión spline

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

Droga proporcionada: M

Droga proporcionada: D

## Prueba de hipótesis de interés

- El efecto del índice de masa corporal sobre la profundidad de la hipnosis es el mismo para ambos tratamientos durante todo el estudio

$$H_0) \begin{matrix} \beta_{2M} = \beta_{2D} \\ \beta_{4M} = \beta_{4D} \end{matrix} \Rightarrow H_0) \begin{matrix} \beta_{2M} - \beta_{2D} = 0 \\ \beta_{4M} - \beta_{4D} = 0 \end{matrix}$$

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

# Modelo con el mismo cambio en el IMC para cada grupo
spline_5_2 <- update(spline_5_1, fixed = bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo + minuto:ind_

# Prueba de hipótesis
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	11	1086.582	1124.869	-532.2911	1 vs 2	0.7101416	0.7011

```
# Prueba de hipótesis a través del test de Wald
Lt = matrix(c(0,0,0,0,0,1,-1,0,0,
              0,0,0,0,0,0,1,-1), byrow = T, nrow = 2)

anova(spline_5_1, L = Lt)
```

```
F-test for linear combination(s)
minuto:grupoDEX:ind_mc minuto:grupoMDZ:ind_mc grupoDEX:minuto_15:ind_mc
1          1          -1          0
2          0          0          1
grupoMDZ:minuto_15:ind_mc
1          0
2         -1
numDF denDF  F-value p-value
1      2    184 0.3467599 0.7074
```

```
# No RHO, implica mismo cambio en el IMC
```

El efecto del índice de masa corporal sobre la profundidad de la hipnosis es el mismo para ambos tratamientos durante todo el estudio

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

- El efecto de las drogas en el cambio sobre la profundidad de la hipnosis es el mismo durante todo el estudio

$$H_0)_{\beta_{1M} = \beta_{1D}}^{\beta_{3M} = \beta_{3D}} \Rightarrow H_0)_{\beta_{1M} - \beta_{1D} = 0}^{\beta_{3M} - \beta_{3D} = 0}$$

```
# Modelo considerando la misma tasa de cambio para cada grupo
spline_5_3 <- update(spline_5_2, fixed = bis ~ 1 + minuto + minuto_15 + minuto:ind_mc + minuto:

# Prueba de hipótesis
anova(spline_5_2, spline_5_3)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_2	1	11	1086.582	1124.869	-532.2911			
spline_5_3	2	9	1162.118	1193.444	-572.0592	1 vs 2	79.53609	<.0001

```
# Prueba de hipótesis a través del test de Wald
Lt = matrix(c(0, 1, -1, 0, 0, 0, 0,
              0, 0, 0, 1, -1, 0, 0), nrow = 2, byrow = T)

anova(spline_5_2, L = Lt)
```

```
F-test for linear combination(s)
minuto:grupoDEX minuto:grupoMDZ grupoDEX:minuto_15 grupoMDZ:minuto_15
1                1                -1                0                0
2                0                0                1                -1
numDF denDF  F-value p-value
1      2    186 50.23722 <.0001
```

Rechazamos  $H_0$ , por lo tanto el efecto de las drogas en el cambio sobre la profundidad de la hipnosis no es el mismo durante todo el estudio

- El efecto de las drogas en el cambio sobre la profundidad de la hipnosis es el mismo al inicio del estudio

```
spline_5_4 <- update(spline_5_2, fixed = bis ~ 1 + minuto + minuto_15:grupo + minuto:ind_mc + m

anova(spline_5_2, spline_5_4)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_2	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

```
Lt = matrix(c(0,1,-1,0,0,0,0), byrow = T, nrow = 1)

anova(spline_5_2, L = Lt)
```



```
F-test for linear combination(s)
minuto:grupoDEX minuto:grupoMDZ
      1          -1
 numDF denDF  F-value p-value
1      1    186 89.57634 <.0001
```

No rechazamos por lo tanto si es diferente al principio del estudio

- El efecto de las drogas en el cambio sobre la profundidad de la hipnosis es el mismo a partir de los 15 minutos del estudio

```
spline_5_5 <- update(spline_5_2, fixed = bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15 + minuto:ind_mc + m
anova(spline_5_2, spline_5_5)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_2	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

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

```
F-test for linear combination(s)
minuto:grupoDEX minuto:grupoMDZ grupoDEX:minuto_15 grupoMDZ:minuto_15
      1          -1          1          -1
 numDF denDF  F-value p-value
1      1    186 17.32459 <.0001
```

No rechazamos por lo tanto si es diferente a los 15 minutos del estudio

- El efecto del índice corporal en el cambio sobre la profundidad de la hipnosis es el mismo a lo largo del estudio

```
spline_5_6 <- update(spline_5_2, fixed = bis ~ 1 + minuto:grupo + minuto_15:grupo)
anova(spline_5_2, spline_5_6)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
spline_5_2	1	11	1086.582	1124.869	-532.2911			
spline_5_6	2	9	1095.051	1126.377	-538.5256	1 vs 2	12.46898	0.002

```
Lt = matrix(c(0,1,-1,1,-1,0,0), byrow = T, nrow = 1)

anova(spline_5_2, L = Lt)
```

F-test for linear combination(s)

	minuto:grupoDEX	minuto:grupoMDZ	grupoDEX:minuto_15	grupoMDZ:minuto_15
	1	-1	1	-1
numDF	denDF	F-value	p-value	
1	1	186	17.32459	<.0001

Rechazamos El efecto del índice corporal en el cambio sobre la profundidad de la hipnosis es diferente a lo largo del estudio

## Modelo marginal estimado

$$\begin{cases} Y_{ij} = 97.7796 - 0.7917 \cdot t_{ij} - 0.0115 \cdot I_i \cdot t_{ij} + 0.7259 \cdot (t_{ij} - 15)_+ + 0.0186 \cdot I_i \cdot (t_{ij} - 15)_+ & \text{Droga proporcional} \\ Y_{ij} = 97.7796 - 0.3332 \cdot t_{ij} - 0.0115 \cdot I_i \cdot t_{ij} + 0.1640 \cdot (t_{ij} - 15)_+ + 0.0186 \cdot I_i \cdot (t_{ij} - 15)_+ & \text{Droga proporcional} \end{cases}$$

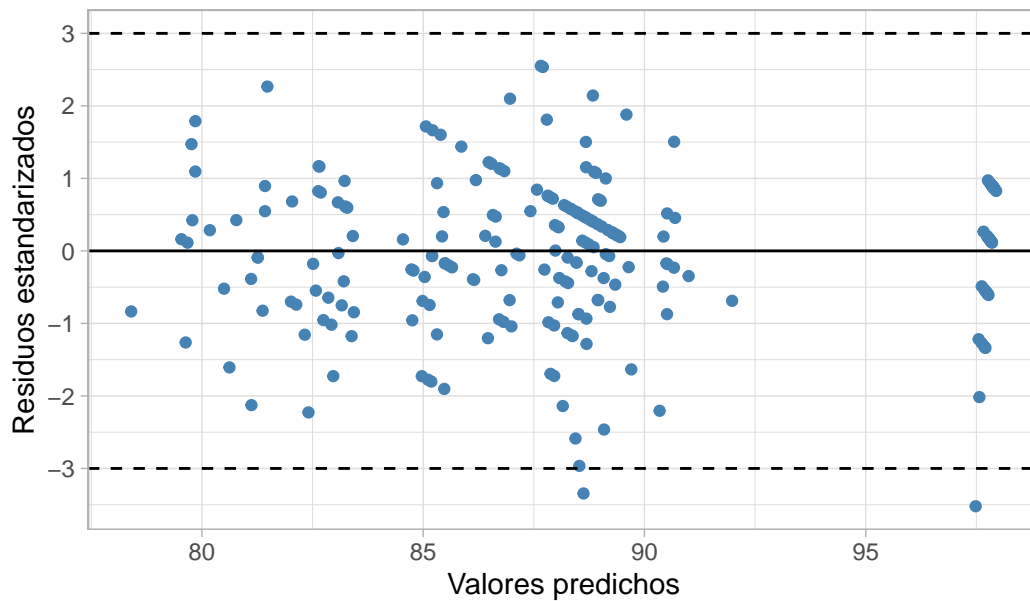
## Análisis de residuos

```
# Dataframe que tiene todos los residuos
resid.2 <- data.frame(datos_largo,
                      pred = fitted(spline_5_2),
                      resid_m = resid(spline_5_2, type = 'p', level = 0),
                      resid_c = resid(spline_5_2, type = 'p', level = 1),
                      resid_me = scale(resid(spline_5_2, type = 'r', level = 0)),
                      resid_ce = scale(resid(spline_5_2, type = 'r', level = 1)),
                      resid_m_chol = resid(spline_5_2, 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))
```

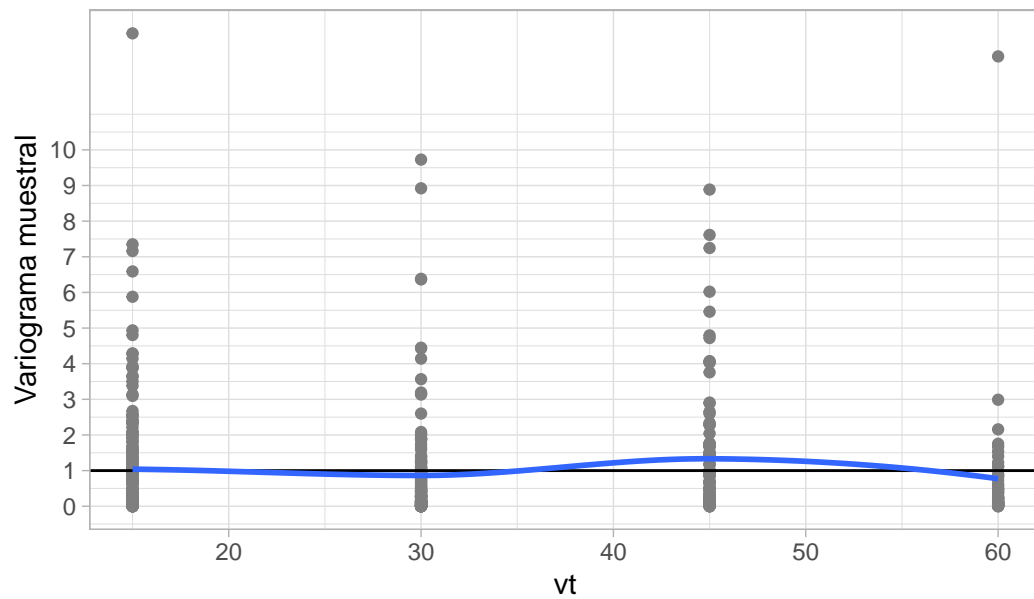
## Residuos estandarizados vs valores predichos



```
# 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)) +
  labs(title = "Variograma muestral") +
  theme(plot.title = element_text(size = 15))
```

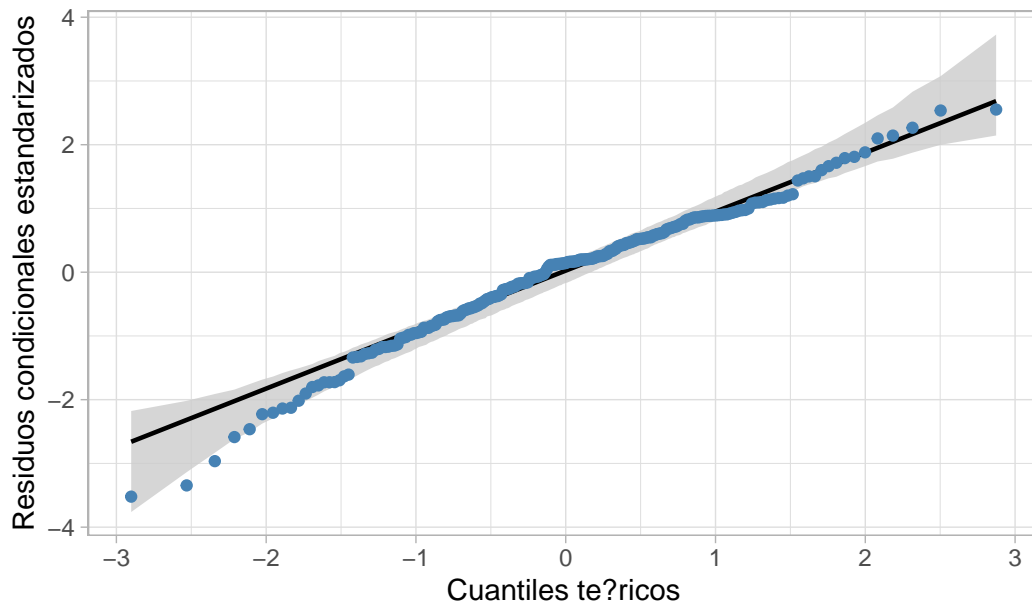
## Variograma muestral



```
# Normalidad
```

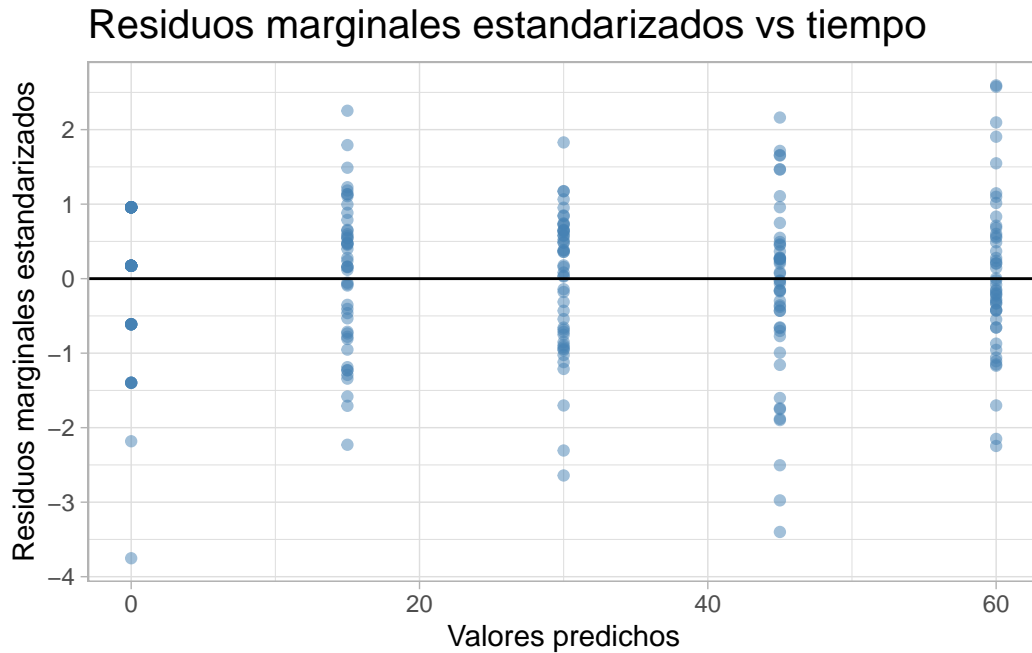
```
ggplot(data = resid.2, aes(sample = resid_c)) +
  stat_qq_band(bandType = 'boot', fill = 'grey80') +
  stat_qq_line() +
  stat_qq_point(color = 'steelblue') +
  theme_light() +
  labs(x = 'Cuantiles teóricos', y = 'Residuos condicionales estandarizados',
       title = 'Gráfico probabilístico normal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



```
# Presencia de outliers
```

```
# Outliers
```

```
resid.2 = mutate(resid.2, obs = 1:nrow(datos_largo))
```

```
# Residuos marginales estandarizados vs observaciones
```

```
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 = "firebrick") +
```

```
  theme_light() +
```

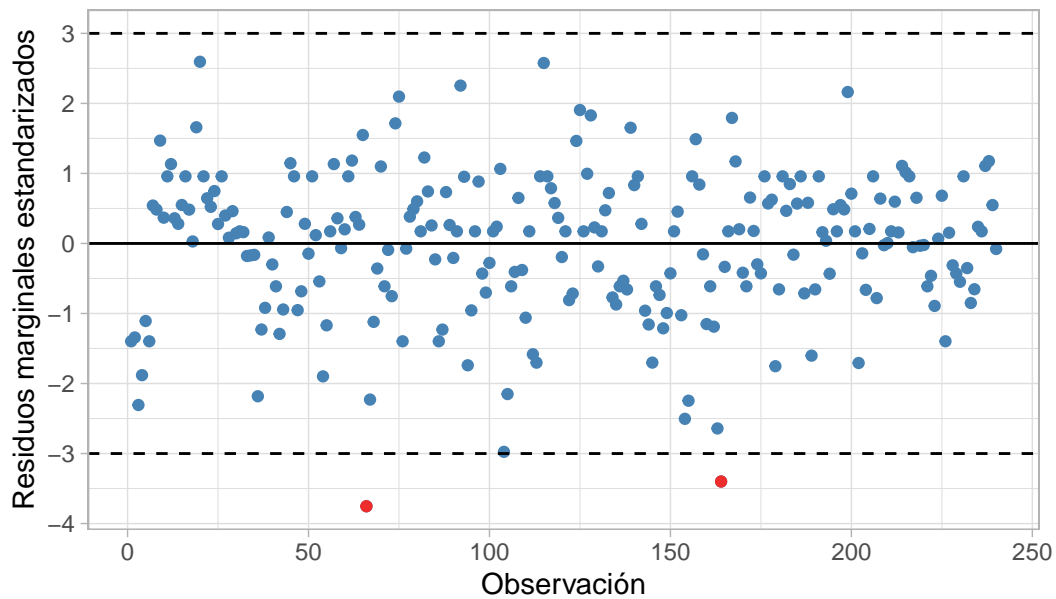
```
  scale_x_continuous("Observación") +
```

```
  scale_y_continuous("Residuos marginales estandarizados", breaks = seq(-6, 6, 1)) +
```

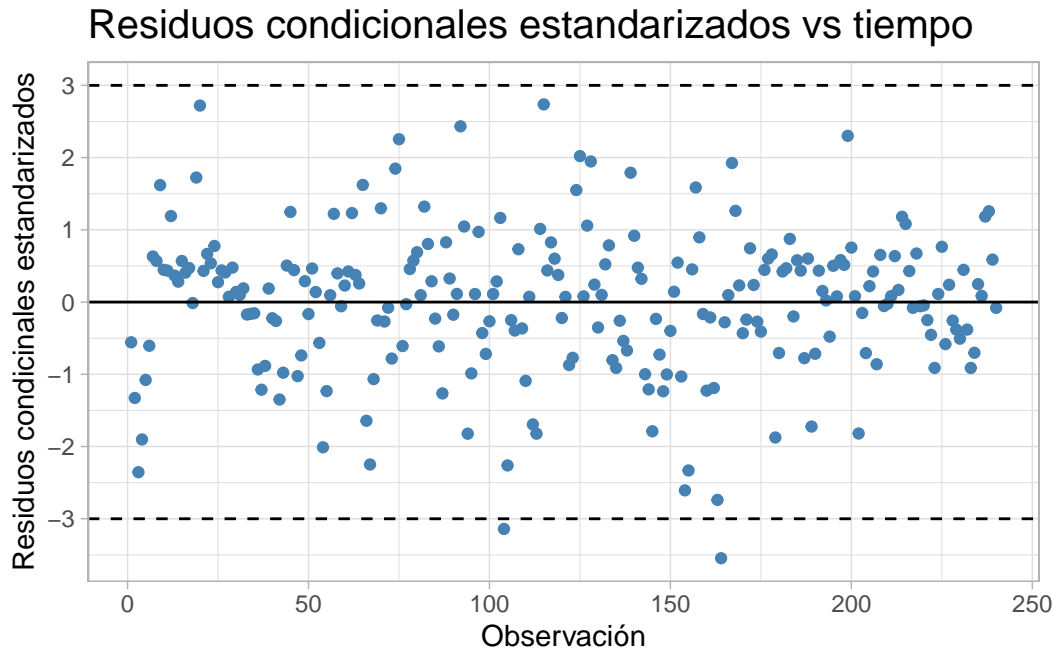
```
  labs(title = "Residuos marginales estandarizados vs tiempo") +
```

```
  theme(plot.title = element_text(size = 15))
```

## Residuos marginales estandarizados vs tiempo



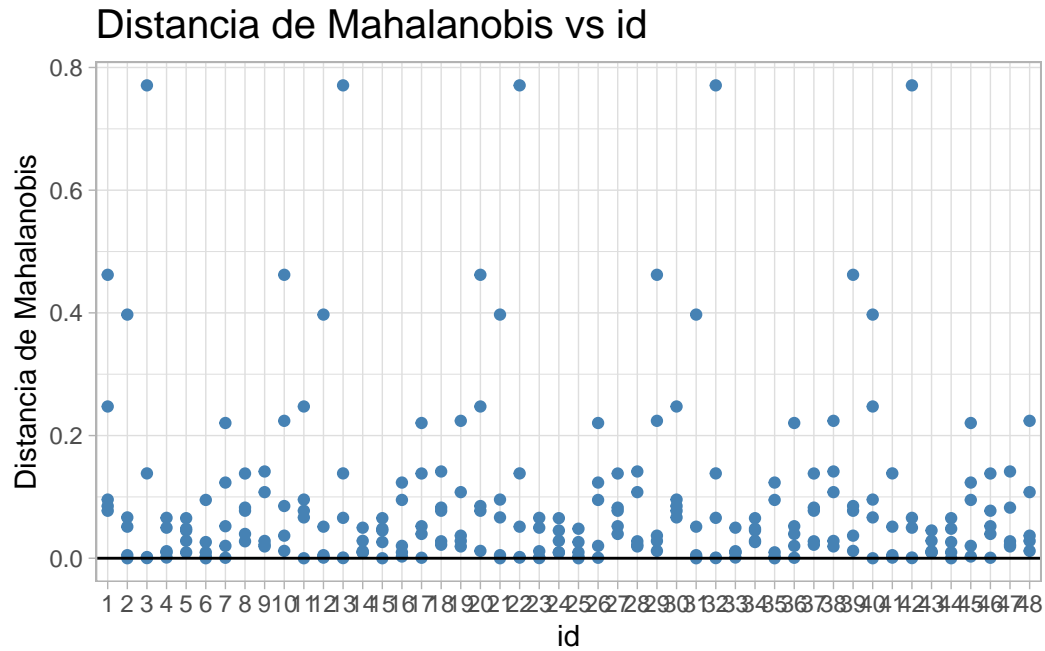
```
# Residuos condicionales estandarizados vs tiempo
ggplot(data = resid.2) +
  geom_point(aes(x = obs, y = resid_ce), color = 'steelblue') +
  geom_hline(yintercept = 0) +
  geom_hline(yintercept = c(-3, 3), lty = "dashed") +
  theme_light() +
  scale_x_continuous("Observación") +
  scale_y_continuous("Residuos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



```
# Outliers en Inviduiduos
D = getVarCov(spline_5_2, type="random.effects")
Mi = mahalanobis(ranef(spline_5_2), 0, D)
Mi = data.frame(id = datos_largo$id, Mi)

# Distancia de Mahalanobis vs id
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))
```





```
# Para identificar cuales son esas observaciones
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

### Parámetros estimados del modelo final

$\hat{\beta}_0$	97.7796
$\hat{\beta}_{1M}$	-0.7917
$\hat{\beta}_{1D}$	-0.3332
$\hat{\beta}_2$	-0.0115
$\hat{\beta}_{3M}$	0.7259
$\hat{\beta}_{3D}$	0.1640
$\hat{\beta}_4$	0.0186