

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO  
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ESTADÍSTICA  
LICENCIATURA EN ESTADÍSTICA



TESINA DE GRADO  
**“Técnicas gráficas para la evaluación de supuestos en modelos lineales  
mixtos para datos longitudinales”**

Alumna:  
Altamirano Marlen Denise

Directora:  
Lic. Rapelli Cecilia

Codirectora:  
Lic. Catalano Mara

2022

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi directora y codirectora, Cecilia y Mara, por acompañarme e incentivarme en esta etapa de la carrera. Estaré eternamente agradecida por brindarme su tiempo, generosidad, paciencia y dedicación.

## RESUMEN

La etapa de diagnóstico es un proceso importante que permite evaluar el ajuste del modelo propuesto a un conjunto de datos y verificar el cumplimiento de los supuestos postulados sobre el mismo. El análisis de residuos se utiliza con frecuencia como herramienta de diagnóstico, mediante la realización de gráficas que permitan comprobar el cumplimiento de los supuestos del modelo.

Los métodos de diagnósticos para los modelos lineales mixtos para datos longitudinales, a diferencia de los modelos lineales clásicos, son más difíciles de realizar e interpretar dado que el modelo es más complejo. Esta complejidad se debe a la presencia de efectos aleatorios y a las diferentes estructuras de covariancias, que permiten modelar las distintas fuentes de variabilidad presentes en los datos longitudinales. Debido a estas fuentes de variabilidad, el ajuste de modelos lineales mixtos lleva a definir tres tipos de residuos.

En esta tesina se presenta un compendio de técnicas diagnósticas gráficas basadas en los distintos tipos de residuos que se desprenden de los modelos lineales mixtos y se describe su uso en el proceso de selección del modelo, en la evaluación del cumplimiento de los supuestos y en la identificación de posibles valores atípicos.

*Palabras claves:* Datos longitudinales; medidas repetidas; modelo lineal mixto; diagnóstico; análisis de residuos.

*Keywords:* Longitudinal data; repeated measures; mixed lineal models; diagnostic; residual analysis.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	- 4 -
<b>2. OBJETIVO</b>	- 6 -
<b>3. DATOS LONGITUDINALES</b>	- 7 -
<b>4. MODELO LINEAL MIXTO</b>	- 9 -
4.1 Estructuras de covariancia	- 11 -
4.2 Estimación de los parámetros del modelo	- 14 -
4.3 Predicción de los efectos aleatorios	- 16 -
<b>5. DIAGNÓSTICOS PARA MODELOS LINEALES MIXTOS</b>	- 18 -
5.1 Análisis de residuos	- 18 -
5.2 Residuos de un modelo lineal mixto	- 18 -
5.3 Evaluación de los supuestos	- 20 -
5.3.1 Estructura de covariancia	- 21 -
5.3.2 Homocedastidad del error condicional	- 24 -
5.3.3 Linealidad	- 25 -
5.3.4 Normalidad del error condicional	- 26 -
5.3.5 Normalidad de los efectos aleatorios	- 30 -
5.3.6 Identificación de observaciones y unidades atípicas	- 30 -
<b>6. APLICACIÓN</b>	- 33 -
6.1 Selección de un modelo para la media	- 36 -
6.2 Selección de la estructura de covariancia	- 40 -
6.3 Análisis de residuos	- 48 -
<b>7. CONCLUSIONES</b>	- 59 -
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	- 62 -
<b>9. ANEXO</b>	- 64 -

# 1. INTRODUCCIÓN

Los estudios basados en datos longitudinales son frecuentemente utilizados en una amplia variedad de disciplinas. Éstos están conformados por mediciones repetidas de una variable de interés realizadas a través del tiempo a cada unidad o individuo, y permiten caracterizar el cambio en la respuesta y los factores que influyen en dicho cambio.

Una característica que distingue a los datos longitudinales es que las mediciones de una variable sobre una misma unidad o individuo están correlacionadas positivamente. Esta correlación debe ser tomada en cuenta en el análisis para obtener inferencias válidas.

Los modelos lineales mixtos son los más utilizados para analizar datos con estas características por su flexibilidad para modelar las correlaciones existentes. Éstos permiten ajustar un modelo para la variable de interés (respuesta) mediante una parte sistemática, que está formada por una combinación de características poblacionales que son compartidas por todas las unidades; y una parte aleatoria que refleja las múltiples fuentes de heterogeneidad y correlación entre y dentro de las unidades.

La flexibilidad de los modelos lineales mixtos hace que el proceso de selección del mismo no sea una tarea sencilla. Este proceso está compuesto por reiterados ajustes y evaluaciones de modelos con el objetivo de identificar una forma funcional que describa adecuadamente la evolución de la respuesta en el tiempo y su relación con covariables. Durante este proceso, se pueden utilizar diversas herramientas diagnósticas basadas en los residuos. La evaluación de los supuestos del modelo es parte fundamental de la selección del mismo.

Debido a las diferentes fuentes de variabilidad presentes en los datos longitudinales se pueden definir distintos tipos de residuos. Cada uno de ellos es de utilidad para evaluar algún supuesto del modelo.

El objetivo de esta tesina es presentar un compendio de técnicas diagnósticas gráficas basadas en los residuos que surgen de los modelos lineales mixtos. Se expone, además, su uso en el proceso de selección del modelo y en la evaluación del cumplimiento de los supuestos distribucionales del mismo, como así también en la identificación de posibles valores atípicos.

Estas técnicas se utilizan, en la aplicación, en la selección y evaluación de un modelo lineal mixto que compare la efectividad de dos drogas (midazolam y dexmedetomidina) en la profundidad de hipnosis en una población de pacientes que tienen una alta probabilidad de padecer el síndrome de apnea obstructiva del sueño (pacientes con STOP-BANG positivo). El procesamiento de los datos se realiza con el software estadístico R.

## **2. OBJETIVO**

Presentar un compendio de técnicas diagnósticas gráficas para modelos mixtos y describir su uso en el proceso de selección del modelo, en la evaluación del cumplimiento de los supuestos distribucionales del mismo y en la identificación de posibles valores atípicos.

### **3. DATOS LONGITUDINALES**

Los datos longitudinales están conformados por mediciones repetidas de una variable de interés realizadas a la misma unidad o individuo. Estas mediciones surgen al observar las unidades en varios momentos o bajo distintas condiciones experimentales. Las ocasiones en que se miden las respuestas no necesariamente están distribuidas en forma equidistantes dentro del período de observación. Además, las mediciones repetidas se pueden registrar tanto en ocasiones comunes o no para todas las unidades dando lugar a estudios balanceados y no balanceados en el tiempo, respectivamente. Por otra parte, los datos longitudinales pueden presentarse de forma incompleta, esto quiere decir que, aunque el estudio fue diseñado como balanceado, por alguna razón no se cuenta con ciertas observaciones, obteniendo de esta forma distinto número de mediciones por unidad en el estudio.

El objetivo principal de los estudios con datos longitudinales es caracterizar el cambio en la respuesta a través del tiempo y los factores que influyen en dicho cambio. Las mediciones repetidas de una misma unidad permiten capturar y evaluar variaciones intra unidad a través del tiempo con gran precisión, dado que cada una de ellas actúa como su propio control.

En los estudios longitudinales se pueden reconocer tres fuentes potenciales de variabilidad que tienen impacto sobre la correlación entre las mediciones repetidas realizadas a una misma unidad. Estas son, la variación entre unidades, la variación biológica inherente a cada unidad y el error de medición, siendo estas dos últimas las componentes que conforman la variabilidad intra unidad.



La variabilidad entre unidades refleja la propensión natural de las mismas a responder, es decir, representa la variación que existe en la respuesta debido a la heterogeneidad entre las unidades. Se espera que las mediciones de una misma unidad sean más parecidas que las mediciones entre unidades diferentes, introduciendo correlación positiva. La variación biológica de cada unidad representa el cambio que se observa en las respuestas generadas por algún proceso o una combinación de ellos, que cambia de manera suave y continúa. Como resultado de esta componente de variación, es de esperar que mediciones tomadas más cerca en el tiempo sean más similares que mediciones más alejadas, introduciendo correlación serial. Por otra parte, los errores de medición representan la variación aleatoria proveniente del proceso de medición.

Como consecuencia de esto, los datos longitudinales están correlacionados. La correlación entre las mediciones repetidas tiende a ser positiva y a decrecer cuánto más separadas estén en el tiempo. Raramente la correlación se aproxima a cero, aún en los casos en que el intervalo de tiempo entre las mediciones sea muy grande, y nunca es igual a uno, aunque las mediciones se registren muy cercanas en el tiempo, como consecuencia del error de medición (Fitzmaurice *et al.*, 2004).

Debido a la existencia de esta correlación, para el análisis de datos longitudinales no se pueden utilizar las técnicas estadísticas clásicas, sino que se deben utilizar métodos estadísticos especiales que reconozcan las diferentes fuentes de variabilidad presentes en los datos. Los modelos lineales mixtos constituyen la herramienta más utilizada para representar datos correlacionados.

## 4. MODELO LINEAL MIXTO

Los modelos lineales mixtos son útiles para analizar datos con mediciones repetidas, en particular, datos longitudinales debido a su capacidad para explicar las múltiples fuentes de variación y correlación presentes en este tipo de datos de manera parsimoniosa a través de la introducción de efectos aleatorios.

Una característica de los modelos mixtos es que permiten modelar la respuesta media como una combinación de características poblacionales, que son compartidas por todas las unidades, y un conjunto de efectos específicos que son únicos para cada unidad. Los primeros se denominan efectos fijos, mientras que los últimos reciben el nombre de efectos aleatorios. El término mixto se utiliza para mostrar que el modelo contiene una combinación de ambos efectos.

Por otra parte, la distinción entre efectos fijos y aleatorios en estos modelos no solo permite estimar los parámetros que describen el cambio de la respuesta media en el conjunto de datos bajo estudio, sino que es posible predecir cómo cambian las trayectorias individuales en el tiempo.

Sea  $Y_{ij}$  la respuesta de interés para la unidad  $i$  en la ocasión de medición  $j$ ,  $i = 1, \dots, n$ ,  $j = 1, \dots, m_i$ , siendo  $n$  el total de unidades bajo análisis y  $m_i$  el total de ocasiones de medición para la unidad  $i$ . Y sea  $t_{ij}$  el tiempo (ocasión) en el cual se observa  $Y_{ij}$ .

Sea  $\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{im_i})'$  el vector de dimensión  $(m_i \times 1)$  de las observaciones de la unidad  $i$ , la expresión general del modelo lineal mixto es,

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \mathbf{e}_i, \quad (4.1)$$

donde,

$\mathbf{X}_i$  es la matriz de diseño de la unidad  $i$  que caracteriza la parte sistemática del modelo, de dimensión  $(m_i \times p)$ .

$\boldsymbol{\beta}$  es el vector de parámetros poblacionales, denominado vector de efectos fijos, de dimensión  $(p \times 1)$ .

$\mathbf{Z}_i$  es la matriz de diseño de la unidad  $i$  que caracteriza la variación aleatoria de la respuesta, de dimensión  $(m_i \times q)$ .

$\mathbf{b}_i$  es el vector de efectos aleatorios para la unidad  $i$ , de dimensión  $(q \times 1)$ .

$\mathbf{e}_i$  es el vector de errores aleatorios para la unidad  $i$ , de dimensión  $(m_i \times 1)$ .

Los supuestos que se realizan sobre el modelo son:

- $\mathbf{e}_i \sim N_{m_i}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i)$ , donde  $\mathbf{R}_i = \mathbf{R}_i(\boldsymbol{\theta})$  es la matriz de covariancias de la unidad  $i$  que caracteriza la variabilidad intra unidad, de dimensión  $(m_i \times m_i)$ .
- $\mathbf{b}_i \sim N_q(\mathbf{0}, \mathbf{G})$ , donde  $\mathbf{G} = \mathbf{G}(\boldsymbol{\theta})$  es la matriz de covariancias de los efectos aleatorios, de dimensión  $(q \times q)$ , que representa la variación entre las unidades debido a que las trayectorias individuales difieren.
- $\mathbf{b}_i$  y  $\mathbf{e}_i$  son variables aleatorias independientes.

Tanto la matriz  $\mathbf{R}_i$  como la matriz  $\mathbf{G}$  son definidas positivas, y sus elementos se pueden expresar como funciones de un vector de parámetros de covariancia  $\boldsymbol{\theta}$ , de dimensión  $(r \times 1)$ , que no está funcionalmente relacionado con  $\boldsymbol{\beta}$ .

Una característica de los modelos lineales mixtos es que es posible distinguir entre las distribuciones marginales y condicionales. Para una realización particular de los efectos aleatorios, la distribución condicional, del vector de observaciones de la unidad  $i$  es normal con media  $\mathbb{E}(\mathbf{Y}_i/\mathbf{b}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i$  y variancia igual a,

$$\mathbb{V}(\mathbf{Y}_i/\mathbf{b}_i) = \mathbf{R}_i(\boldsymbol{\theta}). \quad (4.2)$$

La distribución marginal del vector de observaciones para la unidad  $i$  tiene media  $\mathbb{E}(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$  y matriz de covariancias igual a,

$$\mathbb{V}(\mathbf{Y}_i) = \boldsymbol{\Omega}_i(\boldsymbol{\theta}) = \mathbf{Z}_i\mathbf{G}(\boldsymbol{\theta})\mathbf{Z}_i' + \mathbf{R}_i(\boldsymbol{\theta}). \quad (4.3)$$

La primera componente de (4.3) representa la dispersión del perfil de respuesta individual ( $\mathbf{Y}_i$ ) alrededor del perfil de respuesta promedio, mientras que la segunda componente se relaciona con la dispersión condicional de la respuesta dentro del perfil individual.

El vector  $\boldsymbol{\beta}$  de efectos fijos se supone que es el mismo para todas las unidades y su interpretación es la de un promedio poblacional. En contraste,  $\mathbf{b}_i$  contiene coeficientes específicos de la unidad. Cuando se combinan ambos se obtiene el perfil medio de cada individuo.

El modelo lineal mixto se puede expresar en forma más general como,

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{b} + \mathbf{e}, \quad (4.4)$$

donde,

$\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \mathbf{Y}'_2, \dots, \mathbf{Y}'_n)'$ ,  $\mathbf{X} = (\mathbf{X}'_1, \mathbf{X}'_2, \dots, \mathbf{X}'_n)'$ ,  $\mathbf{b} = (\mathbf{b}'_1, \mathbf{b}'_2, \dots, \mathbf{b}'_n)'$ ,  $\mathbf{e} = (\mathbf{e}'_1, \mathbf{e}'_2, \dots, \mathbf{e}'_n)'$  y  $\mathbf{Z} = \bigoplus_{i=1}^n \mathbf{Z}_i$ , donde  $\bigoplus$  representa la suma directa.

El modelo (4.4) implica que  $\mathbb{E}(\mathbf{Y}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$  y  $\mathbb{V}(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\Omega} = \mathbf{Z}\boldsymbol{\Gamma}\mathbf{Z}' + \mathbf{R}$ , donde  $\boldsymbol{\Gamma} = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{G}$  ( $\otimes$  denota el producto de Kronecker e  $\mathbf{I}_n$  la matriz identidad de dimensión  $n$ ) y  $\mathbf{R} = \bigoplus_{i=1}^n \mathbf{R}_i$ .

#### 4.1 Estructuras de covariancia

Una de las características más importantes de los datos longitudinales es que están correlacionados, por lo que se deben considerar enfoques que permitan modelar

adecuadamente la covariancia o la dependencia de las mediciones repetidas tomadas sobre cada unidad en el tiempo.

Cuando se adopta un modelo apropiado para la covariancia, se obtienen errores estándares correctos e inferencias válidas sobre los parámetros de regresión.

Elegir el modelo adecuado para la covariancia aumenta la precisión con la que se pueden estimar los parámetros de regresión, es decir, la correlación positiva entre las medidas repetidas reduce la variabilidad de la estimación del cambio de las unidades en el tiempo.

Por lo tanto, en los estudios longitudinales, la correlación positiva se puede utilizar como ventaja al momento de analizar el cambio a través del tiempo. No ajustar adecuadamente un modelo para la covariancia dará como resultado estimaciones incorrectas de la variabilidad y puede conducir a inferencias erróneas.

La matriz de covariancias del vector de efectos aleatorios,  $\mathbf{G}$ , asume en general una estructura arbitraria. El supuesto usual sobre la estructura de la matriz de covariancia del vector de errores,  $\mathbf{R}_i$ , es el de independencia condicional ( $\sigma^2 \mathbf{I}_{m_i}$ ), lo que significa que la variación intra unidad se atribuye principalmente al error de medición. Sin embargo, este modelo puede ser poco realista para los datos longitudinales ya que puede haber correlación serial entre las mediciones repetidas de un mismo individuo. En estos casos se espera que  $\mathbf{R}_i$  tenga una estructura más compleja que refleje dicha correlación entre esas mediciones. Para considerar esta situación se puede adecuar el supuesto de independencia condicional permitiendo estructuras que contemplen correlación serial para  $\mathbf{R}_i$  (Diggle *et al.*, 2001).

Para esto se asume que  $\mathbf{R}_i$  tiene la forma  $\mathbf{R}_i = \sigma^2 \mathbf{H}_i$  y el elemento  $h_{ijj'}$  de  $\mathbf{H}_i$  se modela como  $h_{ijj'} = g(u_{ijj'})$ , siendo  $u_{ijj'} = |t_{ij} - t_{ij'}|$  y  $g(\cdot)$  una función decreciente con

$g(0) = 1$ . Esto significa que la correlación entre  $e_{ij}$  y  $e_{ij'}$  sólo depende del intervalo de tiempo, entre las observaciones  $Y_{ij}$  y  $Y_{ij'}$  de la unidad  $i$ , y decrece a medida que dicho intervalo aumenta.

Frecuentemente se utilizan las funciones de correlación Exponencial y Gaussiana para representar la correlación serial.

El modelo de correlación Exponencial se define como,

$$h_{ijj'} = \exp(-\phi u_{ijj'}), \phi > 0, \quad (4.5)$$

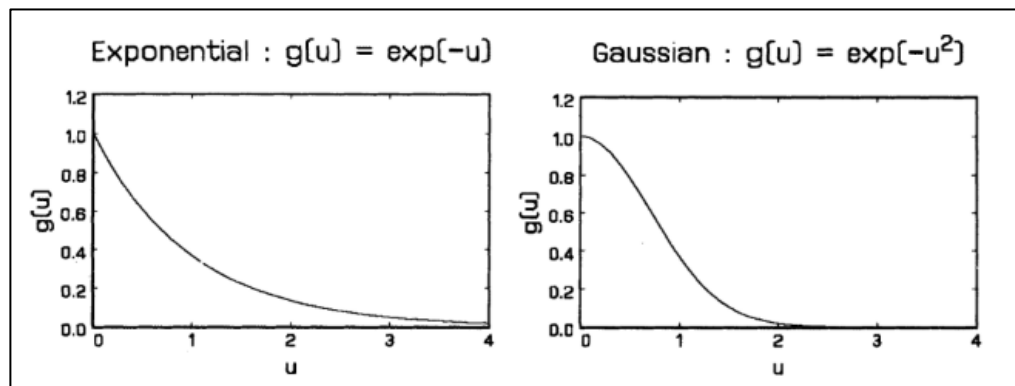
siendo  $\phi$  el parámetro de correlación.

El modelo de correlación Gaussiana es,

$$h_{ijj'} = \exp(-\phi u_{ijj'}^2), \phi > 0. \quad (4.6)$$

La diferencia fundamental entre estas estructuras es su comportamiento cerca de  $u = 0$  y la forma en la que decrece la correlación entre las mediciones repetidas a medida que aumenta el tiempo transcurrido entre las observaciones.

En la Figura 4.1 se muestra el comportamiento de las dos estructuras de correlación a medida que aumentan las separaciones en el tiempo.



**Figura 4.1:** Funciones de correlación serial Exponencial y Gaussiana con  $\phi = 1$   
(Verbeke y Molenberghs, 2000)

Este modelo para  $\mathbf{R}_i$  se puede ampliar permitiendo que la variancia no sea constante a través del tiempo. Así, la expresión de  $\mathbf{R}_i$  es  $\mathbf{R}_i = \mathbf{T}_i^{1/2} \mathbf{H}_i \mathbf{T}_i^{1/2}$ , donde  $\mathbf{T}_i$  es una matriz diagonal que representa el supuesto sobre la variancia del proceso biológico. Habitualmente se asume que la variancia es constante y por lo tanto  $\mathbf{T}_i = \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i}$  y  $\mathbf{R}_i$  se reduce a  $\sigma^2 \mathbf{H}_i$ .

## 4.2 Estimación de los parámetros del modelo

La estimación de los parámetros que caracterizan la parte media del modelo y los parámetros de covariancia se realiza mediante el método de máxima verosimilitud o el método de máxima verosimilitud restringida.

- Método de máxima verosimilitud (MV).

Considerando que el vector de respuesta de la unidad  $i$  se distribuye normalmente,

$\mathbf{Y}_i \sim N_{m_i}(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}; \boldsymbol{\Omega}_i = \boldsymbol{\Omega}_i(\boldsymbol{\theta}))$ ,  $i = 1, \dots, n$ , la función de log-verosimilitud resulta:

$$l = \ln f(\mathbf{Y}) = -\frac{1}{2}N \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |\boldsymbol{\Omega}_i| - \frac{1}{2} \left\{ \sum_{i=1}^n (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})' \boldsymbol{\Omega}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}) \right\}, \quad (4.7)$$

siendo  $N = \sum_{i=1}^n m_i$  el número total de observaciones.

Los estimadores máximos verosímiles de  $\boldsymbol{\beta}$  y  $\boldsymbol{\theta}$  se obtienen maximizando (4.7).

El estimador de  $\boldsymbol{\beta}$  se puede expresar como,

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \left\{ \sum_{i=1}^n (\mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Omega}}_i^{-1} \mathbf{X}_i) \right\}^{-1} \sum_{i=1}^n (\mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Omega}}_i^{-1} \mathbf{Y}_i) = (\mathbf{X}' \hat{\boldsymbol{\Omega}}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \hat{\boldsymbol{\Omega}}^{-1} \mathbf{Y}, \quad (4.8)$$

cuyas componentes están definidas en (4.1), (4.3) y (4.4).

No es posible escribir en forma sencilla la expresión de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  puesto que la ecuación resultante para encontrar su solución es no lineal y requiere de algoritmos numéricos (Fitzmaurice *et al.*, 2004).

Aunque el estimador (4.8) es insesgado para cualquier elección de  $\mathbf{\Omega}_i$ , es más eficiente cuando se usa el verdadero valor de  $\mathbf{\Omega}_i$ . Como se reemplaza  $\mathbf{\Omega}_i$  por  $\hat{\mathbf{\Omega}}_i$  en la expresión (4.8) no se puede calcular de forma exacta la matriz de variancias y covariancias de  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ . Por lo tanto, no se conoce la distribución muestral exacta de este estimador. Sin embargo, si el número de unidades es grande (es decir,  $n$  crece mientras el número de mediciones repetidas y de parámetros del modelo permanecen fijos), se demuestra que  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  se distribuye aproximadamente  $N_p \left( \boldsymbol{\beta}, (\mathbf{X}'\hat{\mathbf{\Omega}}^{-1}\mathbf{X})^{-1} \right)$  (Fitzmaurice *et al.*, 2004).

- Método de máxima verosimilitud restringida (MVR).

Si bien cuando el número de unidades de la muestra no es suficientemente grande  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  es un estimador insesgado de  $\boldsymbol{\beta}$ , no ocurre lo mismo con  $\hat{\mathbf{\Omega}}_i$ . El estimador máximo verosímil de  $\mathbf{\Omega}_i$  es sesgado. El sesgo se origina debido a que no se tiene en cuenta que  $\boldsymbol{\beta}$  se estima a partir de los datos. Esto produce que los elementos de la diagonal de  $\mathbf{\Omega}_i$  se subestimen. Para disminuir el sesgo se pueden estimar los parámetros mediante el método de máxima verosimilitud restringida, que es una variante del método de máxima verosimilitud y maximiza la siguiente función de log-verosimilitud,

$$-\frac{1}{2}\sum_{i=1}^n \ln|\mathbf{\Omega}_i| - \frac{1}{2}\sum_{i=1}^n (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\hat{\boldsymbol{\beta}})' \mathbf{\Omega}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \frac{1}{2}\ln|\sum_{i=1}^n \mathbf{X}_i' \mathbf{\Omega}_i^{-1} \mathbf{X}_i|. \quad (4.9)$$

El determinante que se agrega en (4.9) se llama variancia generalizada de  $\boldsymbol{\beta}$  y resume la variación en la estimación de  $\boldsymbol{\beta}$ .

Los estimadores de máxima verosimilitud restringida de  $\boldsymbol{\beta}$  y  $\boldsymbol{\theta}$  se obtienen maximizando (4.9). El estimador de  $\boldsymbol{\beta}$  que resulta de maximizar la expresión anterior es igual al que surge de maximizar la función de verosimilitud, (4.8), donde  $\hat{\mathbf{\Omega}}_i$  es la matriz de covariancia de  $\mathbf{Y}_i$  hallada maximizando la expresión (4.9) conjuntamente con  $\boldsymbol{\beta}$ .



En conclusión, para estimar los parámetros de covariancia se recomienda usar el estimador de máxima verosimilitud restringida ya que tiene menor sesgo que el estimador de máxima verosimilitud. Cuando el tamaño de muestra,  $n$ , es considerablemente más grande que  $p$ , la diferencia entre los estimadores obtenidos por ambos métodos pierde importancia.

### 4.3 Predicción de los efectos aleatorios

En muchos estudios longitudinales el interés se centra en caracterizar el comportamiento individual, es decir predecir los perfiles de respuestas específicos de cada unidad a través del tiempo.

Los modelos lineales mixtos son modelos específicos para cada unidad en el sentido que los modelos de regresión individuales se caracterizan por tener media igual a,

$$\mathbb{E}(\mathbf{Y}_i / \mathbf{b}_i) = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i, \quad (4.10)$$

Si se desea caracterizar el comportamiento individual se tendrían que conocer los valores de  $\boldsymbol{\beta}$  y  $\mathbf{b}_i$ . Los métodos de estimación de  $\boldsymbol{\beta}$  se presentaron en la Sección 4.2, por lo que queda predecir el efecto específico de cada unidad,  $\mathbf{b}_i$ .

Se puede demostrar que el mejor predictor lineal insesgado (BLUP, debido a su nombre en inglés “Best Linear Unbiased Predictor”) de  $\mathbf{b}_i$  es su esperanza condicional dado el vector de respuestas.

$$\mathbb{E}(\mathbf{b}_i / \mathbf{Y}_i) = \mathbf{GZ}_i' \boldsymbol{\Omega}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}), \quad (4.11)$$

donde  $\boldsymbol{\Omega}_i = \mathbb{V}(\mathbf{Y}_i) = (\mathbf{Z}_i \mathbf{GZ}_i' + \mathbf{R}_i)$ . Si  $\mathbf{G}$  y  $\mathbf{R}_i$  son desconocidas se reemplazan por sus estimadores MVR y se obtiene,

$$\hat{\mathbf{b}}_i = \hat{\mathbf{GZ}}_i' \hat{\boldsymbol{\Omega}}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}}). \quad (4.12)$$

El predictor (4.12) se denomina mejor predictor lineal insesgado empírico (o EBLUP, sigla definida por su nombre en inglés “Empirical Best Linear Unbiased Predictor”) o estimador empírico de Bayes.

Una vez obtenidos los estimadores  $\hat{\beta}$  y  $\hat{\mathbf{b}}_i$ , se obtiene el perfil de respuesta predicho de la unidad  $i$  como,

$$\hat{\mathbf{Y}}_i = \mathbf{X}_i \hat{\beta} + \mathbf{Z}_i \hat{\mathbf{b}}_i. \quad (4.13)$$

Reemplazando (4.12) en (4.13) y trabajando algebraicamente, el perfil de respuesta predicho del individuo  $i$  puede escribirse como,

$$\hat{\mathbf{Y}}_i = \hat{\mathbf{R}}_i \hat{\mathbf{\Omega}}_i^{-1} (\mathbf{X}_i \hat{\beta}) + (\mathbf{I}_n - \hat{\mathbf{R}}_i \hat{\mathbf{\Omega}}_i^{-1}) \mathbf{Y}_i. \quad (4.14)$$

En base a esto, el perfil de respuesta predicho para la unidad  $i$  se puede expresar como un promedio ponderado de la estimación del perfil de respuesta medio poblacional y el perfil de respuesta observado de la unidad  $i$ .

## **5. DIAGNÓSTICOS PARA MODELOS LINEALES MIXTOS**

### **5.1 Análisis de residuos**

Después de ajustar un modelo es fundamental comprobar si se verifican los supuestos distribucionales. Este proceso, conocido como etapa de diagnóstico, consiste en evaluar el ajuste del modelo propuesto a un conjunto de datos y verificar el cumplimiento de los supuestos postulados sobre el mismo. Si el modelo es adecuado, en consecuencia, las inferencias basadas en él serán válidas.

Al igual que en los modelos lineales clásicos, en los modelos lineales mixtos se realiza un análisis de residuos para evaluar el cumplimiento de los supuestos. Sin embargo, este análisis es más difícil de realizar e interpretar debido a la complejidad de los modelos mixtos, causada por la presencia de efectos aleatorios y las diferentes estructuras de covariancia.

El uso de estas herramientas diagnósticas basadas en los residuos en el proceso de construcción del modelo permite conocer mejor el problema bajo investigación y así sugerir modelos adecuados.

En esta sección se definen los diferentes tipos de residuos que se pueden obtener a partir de un modelo lineal mixto, se comentan sus características y se muestra una recopilación de técnicas gráficas utilizadas para evaluar los supuestos del modelo.

### **5.2 Residuos de un modelo lineal mixto**

Las diferentes fuentes de variación presentes en los modelos lineales mixtos (variabilidad intra y entre unidades), llevan a definir tres tipos de residuos para evaluar

el modelo ajustado: marginales, condicionales y de efectos aleatorios. La definición y expresión de los mismos, siguiendo a Singer et. al. (2016), es

#### **- Residuos marginales**

Se definen como la diferencia entre el vector de respuestas y la media marginal estimada,

$$\hat{\xi} = \mathbf{y} - \hat{\mathbb{E}}(\mathbf{y}) = \mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}}, \quad (5.1)$$

y predicen a los errores marginales,  $\xi = \mathbf{y} - \mathbb{E}(\mathbf{y}) = \mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ .

Para ellos,  $\mathbb{E}(\hat{\xi}) = \mathbf{0}$ ,  $\mathbb{V}(\hat{\xi}) = \boldsymbol{\Omega} - \mathbf{X}(\mathbf{X}'\boldsymbol{\Omega}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'$ .

#### **- Residuos condicionales**

Se definen como la diferencia entre el vector de respuestas y el valor predicho o media condicional estimada,

$$\hat{\mathbf{e}} = \mathbf{y} - \hat{\mathbb{E}}(\mathbf{y}|\mathbf{b}) = \mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}} - \mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}}, \quad (5.2)$$

y predicen los errores condicionales,  $\mathbf{e} = \mathbf{y} - \mathbb{E}(\mathbf{y}|\mathbf{b}) = \mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\mathbf{b}$ . Para estos residuos se tiene que,  $\mathbb{E}(\hat{\mathbf{e}}) = \mathbf{0}$ ,  $\mathbb{V}(\hat{\mathbf{e}}) = \mathbf{R}[\boldsymbol{\Omega}^{-1} - \boldsymbol{\Omega}^{-1}\mathbf{X}(\mathbf{X}'\boldsymbol{\Omega}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\boldsymbol{\Omega}^{-1}]\mathbf{R} = \mathbf{RQR}$ ,

siendo  $\mathbf{Q} = \mathbf{M}(\mathbf{I} - \mathbf{XT})$  matriz simétrica de dimensión  $(N \times N)$  con rango  $(N - p)$ ,  $\mathbf{T} = (\mathbf{X}'\mathbf{MX})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{M}$  matriz de dimensión  $(p \times N)$ , es la matriz de proyección oblicua utilizando la distancia inducida por la matriz  $\mathbf{M} = \boldsymbol{\Omega}^{-1} = (\mathbf{Z}\boldsymbol{\Gamma}\mathbf{Z}' + \mathbf{R})^{-1}$ , simétrica definida positiva de dimensión  $(N \times N)$  de rango completo.

En un modelo sin efectos aleatorios, los residuos  $\hat{\xi}$  y  $\hat{\mathbf{e}}$  coinciden.

#### **- Residuos de los efectos aleatorios**

Reflejan la diferencia entre el vector de respuesta predicha y el promedio poblacional estimado. Se definen como,

$$\mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}} = \hat{\mathbb{E}}(\mathbf{y}|\mathbf{b}) - \hat{\mathbb{E}}(\mathbf{y}), \quad (5.3)$$

y predicen los efectos aleatorios  $\mathbf{Zb}$ . Para estos residuos se tiene que,  $\mathbb{E}(\mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}}) = 0$ ,  $\mathbb{V}(\mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}}) = \mathbf{Z}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}'\mathbf{Q}\mathbf{Z}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}'$ .

Los residuos marginales y condicionales así calculados reciben el nombre de residuos ordinarios y no resultan adecuados para examinar los supuestos del modelo y detectar observaciones atípicas. Esto se debe, a que están correlacionados y sus variancias no son necesariamente constantes, aun cuando los errores del modelo no estén correlacionados y tengan variancia constante, lo cual genera que los gráficos de residuos se vean considerablemente influenciados. Para evitar estos inconvenientes se propusieron distintas estandarizaciones (o transformaciones), como los residuos estudentizados y los residuos Cholesky.

### **5.3 Evaluación de los supuestos**

El análisis de residuos involucra técnicas gráficas que se utilizan para evaluar el cumplimiento de los supuestos del modelo. Su uso en las diferentes etapas del proceso de construcción del modelo es fundamental debido a que aportan información para la correcta especificación del mismo.

Cada tipo de residuo es útil para comprobar si se verifica alguno de los supuestos realizados sobre el modelo lineal mixto. Los residuos condicionales se utilizan para verificar la normalidad y homocedasticidad de los errores intra unidad e identificar observaciones atípicas. Los residuos marginales permiten evaluar el modelo propuesto para la respuesta media y la estructura de covariancia intra unidad. Los residuos de los efectos aleatorios se utilizan para evaluar los supuestos distribucionales de los efectos aleatorios e identificar unidades atípicas.

A continuación, se representa una compilación de técnicas gráficas explicando su utilidad y forma de uso para la evaluación de supuestos.

### 5.3.1 Estructura de covariancia

La correcta especificación de la estructura de covariancia permite obtener estimaciones e inferencias válidas. Verificar si la estructura de covariancia intra unidad fue seleccionada correctamente es un paso no trivial en el análisis. Puesto que todas las herramientas de diagnóstico dependen de su correcta especificación, el proceso de diagnóstico debe comenzar por la evaluación de este supuesto.

Lesafre y Verbeke (1998) propusieron el uso de  $\mathcal{V}_i = \|\mathbf{I}_{m_i} - \boldsymbol{\varepsilon}_i \boldsymbol{\varepsilon}_i'\|^2$  (índice de Lesafre y Verbeke o también conocidos como residuos de covariancia) como los residuos apropiados para comprobar la estructura de covariancia intra unidad, donde

$$\boldsymbol{\varepsilon}_i = \hat{\boldsymbol{\Omega}}_i^{-1/2} \hat{\boldsymbol{\xi}}_i, \quad i = 1, \dots, n. \quad (5.4)$$

De esta manera se obtiene un conjunto de residuos con variancia unitaria, aunque algo correlacionados, debido a que están transformados por la inversa de la raíz cuadrada de la matriz de covariancia de los datos y no por la inversa de la raíz cuadrada de su variancia.

Para subsanar este inconveniente, Singer *et al.* (2016) proponen una modificación de  $\mathcal{V}_i$ , reemplazar  $\boldsymbol{\varepsilon}_i$  en los residuos de covariancia por los residuos marginales transformados mediante la raíz cuadrada de su propia matriz de covariancia,  $\hat{\boldsymbol{\xi}}_i^* = [\mathbb{V}(\hat{\boldsymbol{\xi}}_i)]^{-1/2} \hat{\boldsymbol{\xi}}_i$ , y dividir por  $m_i$  para evitar dar mayor peso a las unidades con muchas observaciones. Se definen, entonces los residuos de covariancia como,

$$\mathcal{V}_i^* = \sqrt{\|\mathbf{I}_{m_i} - \hat{\boldsymbol{\xi}}_i^* \hat{\boldsymbol{\xi}}_i^{*'}\|^2 / m_i}, \quad i = 1, \dots, n. \quad (5.5)$$

Si el modelo asumido para la media es correcto el *Gráfico de los residuos de covariancias versus el índice de la unidad (i)* permite detectar si la estructura de covariancia asumida es apropiada o debe modificarse. Si la estructura de covariancia es adecuada, los valores de  $\mathcal{V}_i^*$  serán cercanos a cero. Unidades que presentan valores grandes de  $\mathcal{V}_i^*$ , alejadas del resto, sugieren que la estructura propuesta no es adecuada.

Por otra parte, Fitzmaurice et al. (2004) y Pinheiro y Bates (2000) propusieron el uso del variograma como técnica gráfica para evaluar la estructura de la matriz de covariancias. Para los datos longitudinales el variograma se define como la mitad de la diferencia al cuadrado esperada entre los residuos obtenidos para una misma unidad. El variograma se expresa como,

$$\gamma(u_{ijj'}) = \frac{1}{2} \mathbb{E}[(\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{r}_{ij'})^2], \quad (5.6)$$

donde  $\mathbf{r}_{ij}$  es el residuo correspondiente a la observación  $j$  de la unidad  $i$  y  $u_{ijj'} = |t_{ij} - t_{ij'}|$ , es decir,  $u_{ijj'}$  es el tiempo transcurrido entre dos mediciones repetidas para un mismo individuo.

Dado que para el modelo lineal mixto se pueden definir distintos tipos de residuos, se debe utilizar el indicado para evaluar el modelo para la estructura de covariancia, es decir, para evaluar  $\mathbf{\Omega}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{G} \mathbf{Z}_i' + \mathbf{R}_i$ . Por lo tanto, se utilizan los residuos marginales,  $\hat{\xi}_{ij}$ . El variograma puede expresarse como,

$$\begin{aligned} \gamma(u_{ijj'}) &= \frac{1}{2} \mathbb{E}[(\hat{\xi}_{ij} - \hat{\xi}_{ij'})^2] = \frac{1}{2} \mathbb{E}[\hat{\xi}_{ij}^2 + \hat{\xi}_{ij'}^2 - 2 \hat{\xi}_{ij} \hat{\xi}_{ij'}] \\ &= \frac{1}{2} \mathbb{V}(\hat{\xi}_{ij}) + \frac{1}{2} \mathbb{V}(\hat{\xi}_{ij'}) - \text{Cov}(\hat{\xi}_{ij}, \hat{\xi}_{ij'}). \end{aligned} \quad (5.7)$$

Fitzmaurice et al. (2004) propone utilizar en la construcción del variograma los residuos marginales transformados utilizando la descomposición de Cholesky de  $\mathbf{\Omega}_i$ , que permite

obtener residuos aproximadamente no correlacionados y con variancia unitaria. Dada una estimación de  $\mathbf{\Omega}_i$ ,  $\hat{\mathbf{\Omega}}_i$ , la descomposición de Cholesky crea una matriz triangular inferior  $\mathbf{L}_i$  tal que  $\mathbf{\Omega}_i = \mathbf{L}_i \mathbf{L}_i'$ . Entonces, los residuos transformados se expresan como,

$$\hat{\xi}_i^{Ch} = \mathbf{L}_i^{-1} \hat{\xi}_i. \quad (5.8)$$

Cuando el variograma se aplica a los residuos Cholesky (5.8), se reduce a:

$$\gamma(u_{ijj'}) = \frac{1}{2} \mathbb{V}(\hat{\xi}_{ij}^{Ch}) + \frac{1}{2} \mathbb{V}(\hat{\xi}_{ij'}^{Ch}) - Cov(\hat{\xi}_{ij}^{Ch}, \hat{\xi}_{ij'}^{Ch}) \approx \frac{1}{2} (1) + \frac{1}{2} (1) - 0 = 1$$

Esto significa que, si el modelo para la covariancia está correctamente especificado, el gráfico del variograma para los residuos Cholesky versus la distancia en el tiempo entre las observaciones correspondientes no mostrará ningún patrón sistemático, fluctuando aleatoriamente alrededor de una línea horizontal centrada en 1.

La estimación del variograma,  $\hat{\gamma}(u_{ijj'})$  se denomina variograma muestral o empírico y se define como la mitad de la diferencia al cuadrado entre pares de residuos de una misma unidad en diferentes ocasiones de medición. Para su cálculo se utilizan los valores

$$v_{ijj'} = \frac{1}{2} (\hat{\xi}_{ij}^{Ch} - \hat{\xi}_{ij'}^{Ch})^2.$$

Cuando los datos son balanceados habrá más de un valor de  $v_{ijj'}$  para cada valor de  $u_{ijj'}$  y  $\hat{\gamma}(u_{ijj'})$  es el promedio de todos los  $v_{ijj'}$ , correspondiente al mismo  $u_{ijj'}$ . Cuando los datos son no balanceados no necesariamente hay más de un valor  $v_{ijj'}$  para cada  $u_{ijj'}$ , por lo que se recurre a métodos de suavizado (por ejemplo, curvas Loess) para estimar el variograma  $\hat{\gamma}(u_{ijj'})$ .

Por lo tanto, en un modelo cuya matriz de covariancias está correctamente especificada el *Gráfico del variograma estimado de los residuos Cholesky versus el tiempo transcurrido entre las mediciones correspondientes*, debería presentar un comportamiento aleatorio



alrededor de una línea horizontal centrada en uno sin mostrar ningún patrón sistemático.

Una desventaja del variograma es que es muy sensible a la presencia de valores extremos por estar las diferencias entre residuos al cuadrado, y un único valor atípico influye sobre  $m_i - 1$  diferencias entre pares de residuos del mismo individuo y por lo tanto afectará a la estimación en diferentes rezagos. Por esto, se debe utilizar esta herramienta con cuidado, complementándola cuando sea necesario, con otro método.

### 5.3.2 Homocedastidad del error condicional

La especificación del modelo para la covariancia del error condicional se compone de un modelo para la correlación y otro para la variancia. El modelo para la variancia se evalúa mediante los residuos condicionales. Dado que estos residuos pueden tener diferentes variancias, algunos autores sugieren la utilización de los residuos condicionales estudentizados, que se obtienen dividiendo el residuo ordinario por una estimación de su desvío estándar.

Nobre y Singer (2007) sugieren estandarizar los residuos tomando una estimación de la diagonal principal de  $\mathbb{V}(\hat{\mathbf{e}}) = \mathbf{RQR}$ ,

$$\hat{e}_{ij}^E = \frac{\hat{e}_{ij}}{[diag_j(\mathbb{V}(\hat{\mathbf{e}}_i))]^{1/2}}, \quad (5.9)$$

siendo  $diag_j(\mathbb{V}(\hat{\mathbf{e}}_i))$  el elemento  $j$  de la diagonal principal de  $\mathbb{V}(\hat{\mathbf{e}})$ . Los elementos  $diag_j(\mathbb{V}(\hat{\mathbf{e}}_i))$  son funciones del leverage conjunto de los efectos fijos y aleatorios. Estos elementos indican que los residuos (5.9) constituyen una generalización de los residuos estudentizados.

El *Gráfico de los residuos condicionales estandarizados versus los valores ajustados* se utiliza para comprobar la homocedasticidad de los errores condicionales, en el caso de modelos homocedásticos, o bien evaluar el modelo especificado para la variancia. Si el supuesto se verifica, se espera que los residuos se distribuyan aleatoriamente alrededor de cero, media del residuo condicional, con un rango de variación constante sin presentar ningún patrón sistemático.

### 5.3.3 Linealidad

El supuesto de linealidad en los modelos lineales mixtos puede evaluarse a través de los residuos marginales, de la misma forma que en los modelos lineales clásicos. Singer *et al* (2016) proponen utilizar los residuos marginales estandarizados para probar este supuesto, de manera de eliminar el efecto de variancias heterogéneas presentes en los residuos marginales ordinarios.

Los residuos marginales estandarizados se construyen como,

$$\hat{\xi}_{ij}^E = \frac{\hat{\xi}_{ij}}{[diag_j(V(\hat{\xi}_i))]^{1/2}}, \quad (5.10)$$

donde,  $diag_j(V(\hat{\xi}_i))$  es el elemento  $j$  de la diagonal principal de  $V(\hat{\xi}_i)$ .

Para evaluar este supuesto se realiza un *Gráfico de los residuos marginales estandarizados versus las covariables o los valores ajustados*. Si el modelo está correctamente especificado el gráfico no mostrará ningún patrón sistemático y se espera que los residuos  $\hat{\xi}_{ij}^E$  varíen aleatoriamente alrededor de un valor constante igual a cero.

Por otro lado, con el mismo objetivo, Fitzmaurice *et al.* (2004) proponen utilizar los residuos marginales Cholesky, en lugar de los residuos marginales estandarizados. De la misma forma, si el modelo para la media está correctamente especificado, el *Gráfico de*

los residuos Cholesky versus las covariables mostrará puntos que varíen aleatoriamente cerca de un valor constante igual a cero, sin exhibir patrones sistemáticos.

#### 5.3.4 Normalidad del error condicional

Pinheiro y Bates (2000) propone evaluar la normalidad del error condicional utilizando un gráfico probabilístico normal de los residuos condicionales transformados usando la descomposición de Cholesky de la matriz de covariancia de los errores condicionales,  $\mathbf{R}_i$ . De forma similar, Fitzmaurice *et al.* (2004) utiliza un gráfico probabilístico normal, pero de los residuos marginales y utilizando los residuos Cholesky marginales,  $\hat{\xi}_i^{Ch}$ . Sin embargo, los residuos marginales no son los más apropiados para probar la normalidad del error condicional, ya que predicen a  $\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$  y no a los errores condicionales  $\mathbf{e} = \mathbf{y} - \mathbb{E}(\mathbf{y}|\mathbf{b}) = \mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\mathbf{b}$ .

Por otro lado, Hilden-Minton (1995) y Singer *et al.* (2016) argumentan que los residuos condicionales están confundidos por otras fuentes de error ajenas y esto debilita su habilidad para detectar alejamientos de la normalidad.

Hilden-Minton (1995) define a un residuo como *puro*, para un tipo específico de error, si depende únicamente de las componentes fijas y del error que se supone que predice. Los residuos que dependen de otros tipos de errores se denominan *confundidos*.

Para poder visualizar las definiciones anteriores, se expresan los vectores  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ ,  $\hat{\mathbf{b}}$  y los residuos de forma alternativa;

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}'\boldsymbol{\Omega}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\boldsymbol{\Omega}^{-1}\mathbf{y} = \mathbf{T}\mathbf{y} \quad (5.11)$$

$$\hat{\mathbf{b}} = \boldsymbol{\Gamma}\mathbf{Z}'\mathbf{Q}\mathbf{y} \quad (5.12)$$

$$\hat{\boldsymbol{\xi}} = [\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}'\mathbf{M}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{M}]\boldsymbol{\xi} \quad (5.13)$$

$$\hat{\mathbf{e}} = \mathbf{RQe} + \mathbf{RQZb} \quad (5.14)$$

$$\mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}} = \mathbf{Z}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}'\mathbf{QZb} + \mathbf{Z}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}'\mathbf{Qe} \quad (5.15)$$

siendo,

$\mathbf{Q} = \mathbf{M}(\mathbf{I} - \mathbf{T})$  matriz simétrica de dimensión  $(N \times N)$  con rango,  $(N \times p)$ , y  $\mathbf{M} = (\mathbf{Z}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}' + \mathbf{R})^{-1}$  matriz simétrica definida positiva de dimensión  $(N \times N)$  de rango completo. La deducción de las expresiones (5.12) a (5.15) se presentan en el anexo.

Los residuos  $\hat{\mathbf{e}}$  y  $\mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}}$  están confundidos porque no son sólo función de los errores que predican, sino también de los errores  $\mathbf{b}$  y  $\mathbf{e}$  respectivamente.

En particular, esta confusión presente en los residuos condicionales hace que éstos no sean adecuados para evaluar la normalidad de los errores condicionales ya que podrían estar influenciados por la distribución de los efectos aleatorios y por lo tanto no mostrarían la verdadera distribución de estos errores.

Por ello, Hilden-Minton (1995) define los residuos con mínima confusión para comprobar este supuesto. La capacidad para detectar la no normalidad de  $\mathbf{e}$  al examinar  $\hat{\mathbf{e}}$ , disminuye a medida que la  $\mathbb{V}(\mathbf{RQZ}'\mathbf{b}) = \mathbf{RQZ}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}'\mathbf{QR}$  aumenta en relación a  $\mathbb{V}(\mathbf{RQe}) = \mathbf{RQRQR}$ . Esto motiva la definición de la “fracción de confusión” ( $\text{FC}_k$ ) para el residuo condicional  $k$ ,  $k = 1, \dots, N - p$ .

$$\text{FC}_k = \frac{\mathbf{u}_k' \mathbf{RQZ}\mathbf{\Gamma}\mathbf{Z}'\mathbf{QRu}_k}{\mathbf{u}_k' \mathbf{RQRu}_k} = 1 - \frac{\mathbf{u}_k' \mathbf{RQRQRu}_k}{\mathbf{u}_k' \mathbf{RQRu}_k}, \quad (5.16)$$

donde,  $\mathbf{u}_k$  es la columna  $k$  de la matriz identidad  $\mathbf{I}_N$ . Esta fracción varía entre 0 y 1, un valor igual a 0 indica que el residuo no está confundido.

La fracción de confusión representa la proporción de variabilidad del residuo condicional  $k$  que es atribuida a la confusión con los efectos aleatorios. Cuanto mayor sea el valor, mayor será el grado de confusión del residuo.

Los residuos condicionales con mínima confusión están dados por,

$$\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}} = \lambda_k^{-1/2} \mathbf{l}'_k \mathbf{R}^{-1/2} \hat{\mathbf{e}} = \lambda_k^{1/2} \mathbf{l}'_k \mathbf{R}^{-1/2} \mathbf{y}, \quad k = 1, \dots, N - p, \quad (5.17)$$

donde  $1 \geq \lambda_1 \geq \dots \geq \lambda_{N-p} > 0$  son valores ordenados de la matriz  $\mathbf{\Lambda}$  resultante de la siguiente descomposición,

$$\mathbf{R}^{1/2} \mathbf{Q} \mathbf{R}^{1/2} = \mathbf{L} \mathbf{\Lambda} \mathbf{L}', \quad \mathbf{L}' \mathbf{L} = \mathbf{I}_{N-p},$$

$\mathbf{l}_k$  es la columna  $k$  de  $\mathbf{L}$ , el residuo con mínima confusión ( $\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}}$ ) se dice que tiene mínima confusión si,

$$\lambda_k = \frac{\mathbf{c}'_k \mathbf{R} \mathbf{Q} \mathbf{R} \mathbf{Q} \mathbf{R} \mathbf{c}_k}{\mathbf{c}'_k \mathbf{R} \mathbf{Q} \mathbf{R} \mathbf{c}_k}, \quad k = 1, \dots, (N - p) \quad (5.18)$$

es un máximo, sujeto a la restricción de que  $\mathbb{V}[\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}}] \propto \mathbf{c}'_k \mathbf{R} \mathbf{Q} \mathbf{R} \mathbf{c}_k > 0$ . Los residuos con mínima confusión se obtienen maximizando  $\lambda_k$ . Estos residuos ( $\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}}$ ) forman una secuencia de residuos no correlacionados homocedásticos con variancia  $\mathbb{V}(\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}})$  y con mínima fracción de confusión.

Así  $\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}}^* = \mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}} / \sqrt{\mathbb{V}(\mathbf{c}'_k \hat{\mathbf{e}})}$  son residuos estandarizados no correlacionados, cada uno con  $(1 - \lambda_k)$  fracción de confusión.

Para comprobar el supuesto de normalidad sobre los errores condicionales se sugiere realizar un *Gráfico probabilístico normal con bandas de confianzas simuladas de los residuos con confusión mínima estandarizados*.

Las bandas de confianza se agregan al gráfico con el fin de quitarle subjetividad al gráfico usual de probabilidad normal. Su construcción se realiza como sigue:

- 1) Se ajusta el modelo y se genera una muestra simulada de  $m$  observaciones independientes usando el modelo ajustado como si fuera el modelo verdadero.
- 2) Se ajusta el modelo para la muestra generada, se calculan los residuos con mínima confusión estandarizados para este modelo y se ordenan en forma decreciente.
- 3) Se repiten los pasos anteriores  $r$  veces.
- 4) Para cada uno de los  $r$  conjuntos de estadísticas de orden, se obtiene el mínimo y máximo.

El valor mínimo y máximo de los  $r$  conjuntos de estadísticas de orden producen las bandas. Para realizar el gráfico se usan estos valores y los residuos con mínima confusión estandarizados ordenados de los datos originales.

Por lo tanto, si hay puntos que caen fuera de las bandas de confianza se concluye que los errores condicionales no presentan distribución normal.

Schützenmeister y Piepho (2012) mencionan la falta de interpretabilidad como una desventaja importante para el uso de estos residuos como herramienta de diagnóstico, debido a que los residuos transformados no corresponden a observaciones individuales. Por otro lado, comentan que, al reducirse el número de observaciones, estos residuos pueden mostrarse más normales de lo que realmente son. Para abordar el problema de la confusión existente en los residuos condicionales estos autores proponen realizar la evaluación de la normalidad utilizando los residuos marginales estudentizados, los cuales no están confundidos, mantienen la conexión con las observaciones individuales y no se sospecha que muestren más normalidad de la real.

### 5.3.5 Normalidad de los efectos aleatorios

Para evaluar la normalidad de los efectos aleatorios se propusieron diferentes gráficos. Pinheiro y Bates (2000) utilizan como herramienta de diagnóstico el *Gráfico probabilístico normal de los efectos aleatorios predichos*. Este gráfico presenta una desventaja, evalúa la normalidad de los efectos aleatorios por separado (normalidad marginal), siendo necesario evaluar la normalidad multivariada.

Singer *et al.* (2016) proponen evaluar el supuesto de normalidad utilizando un *Gráfico probabilístico chi-cuadrado de la distancia de Mahalanobis entre los efectos aleatorios predichos y su esperanza*.

Cuando no hay confusión y los efectos aleatorios tienen distribución normal multivariada de dimensión  $q$ , la distancia de Mahalanobis entre  $\hat{\mathbf{b}}_i$  y  $\mathbb{E}(\mathbf{b}_i) = \mathbf{0}$ ,

$$\mathcal{M}_i = \hat{\mathbf{b}}_i' [\mathbb{V}(\hat{\mathbf{b}}_i - \mathbf{b}_i)]^{-1} \hat{\mathbf{b}}_i, \quad (5.19)$$

se distribuye  $\chi^2$  con  $q$  grados de libertad.

En consecuencia, verificar el supuesto de normalidad de los efectos aleatorios es equivalente a comprobar que las  $\mathcal{M}_i$  se distribuyen  $\chi_q^2$ , y esto se puede realizar mediante un gráfico probabilístico chi-cuadrado al cual es conveniente agregarle bandas de confianza simuladas. Si en este gráfico se observa que hay puntos que caen por fuera de las bandas de confianza, se concluye que el supuesto de normalidad no se cumple.

### 5.3.6 Identificación de observaciones y unidades atípicas

Para detectar la presencia de observaciones atípicas pueden realizarse los siguientes gráficos:

- *Gráfico de los residuos marginales estandarizados versus el índice de las observaciones.*
- *Gráfico de los residuos condicionales estandarizados versus el índice de las observaciones.*

En ambos gráficos se identifican como posibles observaciones atípicas a aquellos puntos que se encuentren alejados del resto.

Por otro lado, los residuos de efectos aleatorios permiten identificar unidades atípicas, que son aquellas que presentan un comportamiento individual diferente del resto.

El *Gráfico de los residuos de efectos aleatorios versus el índice que identifica a la unidad  $i$*  se utiliza para identificar unidades atípicas. Si las matrices  $\mathbf{Z}_i$  son iguales para todas las unidades, entonces los EBLUP ( $\hat{\mathbf{b}}$ ) son comparables y se pueden reemplazar por los residuos de los efectos aleatorios.

Otro gráfico que permite detectar unidades atípicas es el *Gráfico de la distancia de Mahalanobis,  $\mathcal{M}_i$ , versus el índice que identifica a las unidades  $i$ .*

Aquellos valores que se encuentran alejados del resto identifican posibles unidades atípicas.

Los diferentes usos de los tres tipos de residuos de los modelos lineales mixtos se resumen en la Tabla 5.1.

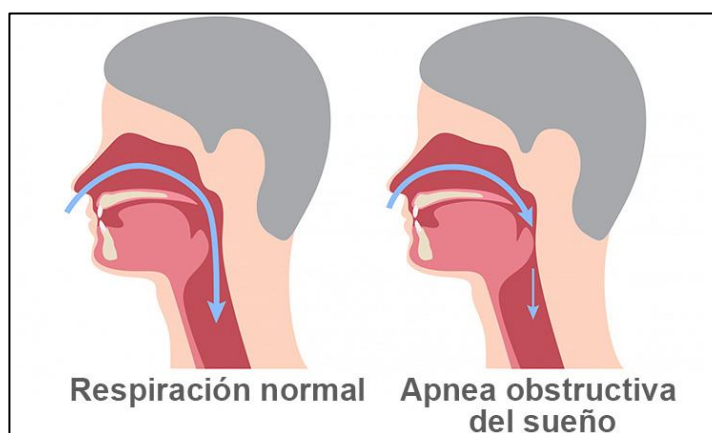


Supuesto a evaluar	Tipo de residuo	Gráfico
Adecuación de la estructura de covariancia ( $\mathbf{ZGZ}' + \mathbf{R}$ )	Marginal	Residuos de covariancia vs el índice de las unidades
	Marginal	Variograma de los residuos de Cholesky
Linealidad ( $E[\mathbf{y}] = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ )	Marginal	Residuos marginales estandarizados vs las covariables o los valores ajustados
Homocedasticidad del error condicional	Condicional	Residuos condicionales estudentizados vs valores predichos
Normalidad de error condicional	Condicional	Gráfico probabilístico normal de los residuos con mínima confusión estandarizados con bandas de confianza simuladas
	Condicional	Gráfico probabilístico normal de los residuos condicionales Cholesky
	Marginal	Gráfico probabilístico normal de los residuos marginales Cholesky
Normalidad de los efectos aleatorios	de los Efectos aleatorios	Gráfico probabilístico chi-cuadrado de la distancia de Mahalanobis con bandas de confianzas simuladas
Identificación de observaciones atípicas	Marginal	Residuos marginales estandarizados vs el índice de las observaciones
	Condicional	Residuos condicionales estandarizados vs el índice de las observaciones
Identificación de unidades atípicas	de los Efectos aleatorios	Residuos de los efectos aleatorios vs el índice de las unidades
	de los Efectos aleatorios	Distancia de Mahalanobis vs el índice de las unidades

**Tabla 5.1:** Resumen de técnicas gráficas para diagnosticar los supuestos en un modelo lineal mixto

## 6. APLICACIÓN

El Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno del sueño común que se caracteriza por las interrupciones constantes en la respiración durante todo el ciclo del sueño. Estas interrupciones, llamadas apneas, son causadas por la contracción de los tejidos blandos de la vía respiratoria, lo que evita que el oxígeno llegue a los pulmones (Figura 6.1).



**Figura 6.1:** Respiración normal versus apneas obstructivas del sueño. Recuperado el 20 de julio de 2021 de <https://clinicastoma.com/disfuncion-atm-blog/apnea-del-sueno>

Previo a una cirugía, los protocolos internacionales recomiendan utilizar el cuestionario “STOP –BANG” para la detección precoz del SAOS. Este cuestionario, del acrónimo en inglés Snore (ronquido), Tired (cansancio), Observed apneas (apneas observadas), Pressure (hipertensión arterial), BMI (índice de masa corporal > 35 kg/m<sup>2</sup>), Age (edad > 50 años), Neck (circunferencia del cuello > 40 cm) y Gender (sexo masculino), es una herramienta sencilla que permite detectar pacientes con síntomas de SAOS. Si el paciente suma 3 o más puntos de estas características se considera que tiene una alta probabilidad de padecerlo. Estos pacientes serán llamados en adelante pacientes con STOP-BANG positivo.

El SAOS se asocia con el empeoramiento en el período perioperatorio, provocando así un aumento en las complicaciones postoperatorias y una mayor morbilidad, debido al uso de anestesia general, sedación y analgesia con opioides, por esto se sugiere una adecuada elección de drogas, control estricto de la ventilación y de la profundidad de hipnosis.

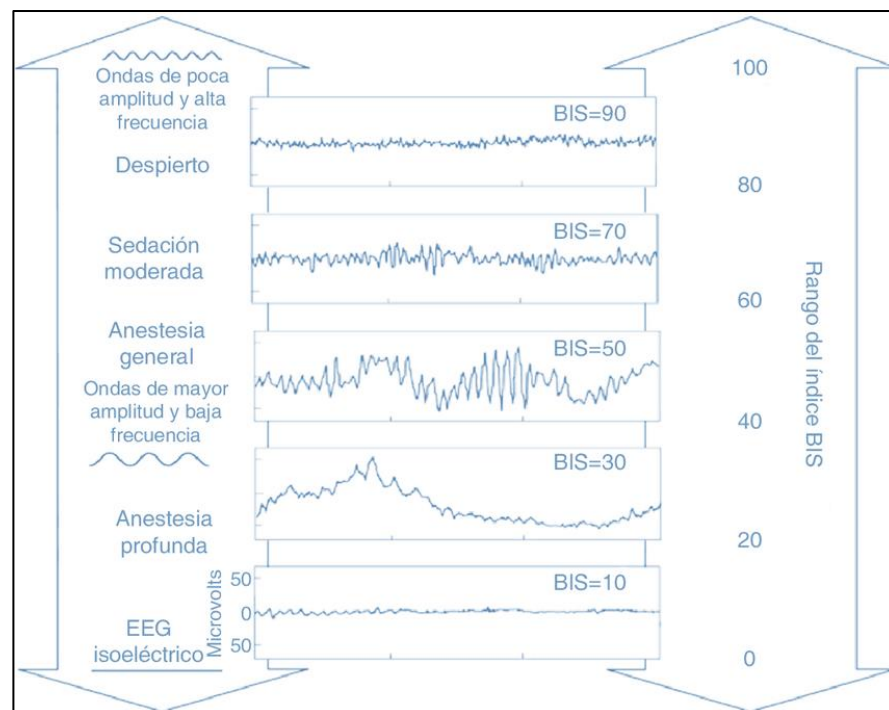
El midazolam (MDZ) y la dexmedetomidina (DEX) son los fármacos actualmente más utilizados para procedimientos quirúrgicos bajo sedación. La diferencia entre ambas drogas se asocia a los efectos que causan sobre la respiración y sedación. El midazolam se asocia con relajación de las vías respiratorias y episodios obstructivos (Ankichev *et al.*, 2011), mientras que la dexmedetomidina no produce compromiso respiratorio. Sin embargo, es necesario evaluar el efecto sobre la profundidad de la hipnosis y los parámetros hemodinámicos.

Se cuenta con los datos de un estudio clínico, prospectivo y doble ciego, realizado en un efector de salud de la ciudad de Rosario con el objetivo de comparar el efecto de las dos drogas, midazolam y dexmedetomidina, sobre la profundidad de la hipnosis lograda durante la cirugía en pacientes con STOP-BANG positivos que recibieron anestesia espinal.

Se incluyeron 48 pacientes con 3 o más criterios STOP-BANG para cirugías programadas con indicaciones de bloqueo central y sedación. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: MDZ y DEX. A los pacientes del grupo MDZ se le suministró midazolam, 0,05 mg/Kg en dosis única, y a los pacientes del grupo DEX se le suministró dexmedetomidina, 0,4 ug/kg/h en infusión continua.

Se midió la profundidad de hipnosis mediante el Índice Biespectral (BIS, del inglés “*BISpectral index*”). Este índice proporciona una medida del nivel de conciencia del paciente y se determina mediante un algoritmo matemático de datos extraídos del electroencefalograma (EEG) del paciente, y se utiliza para monitorear el nivel de hipnosis de los pacientes bajo sedación o anestesia. Ofrece una puntuación de 0 a 100, en la que 0 representa la ausencia de función cerebral y 100 un nivel de alerta completa del paciente (ver Figura 6.2). Por lo tanto, valores bajos del índice BIS indican que el paciente está completamente sedado, sugiriendo que la droga utilizada para sedación es efectiva.

A cada paciente se le midió el índice BIS en las mismas cinco ocasiones dentro de la hora de suministrada la droga. El nivel de profundidad se midió al inicio del estudio, minuto 0, y luego cada 15 minutos hasta completar los 60 minutos de estudio. Es decir, a los 0, 15, 30, 45, 60 minutos de haber suministrado la droga.



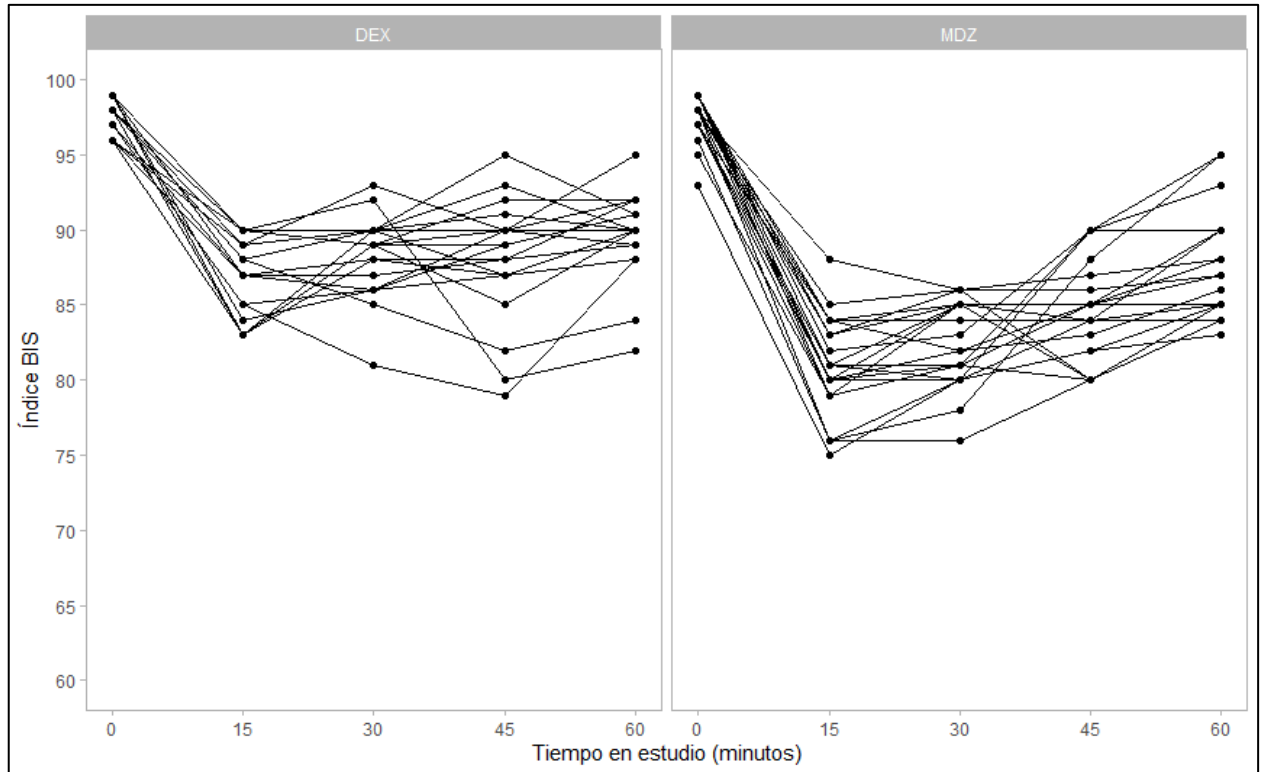
**Figura 6.2:** Grados de profundidad según valor BIS, valor numérico y registro

Para abordar el objetivo del estudio clínico se propone construir un modelo que ajuste a los datos de forma adecuada utilizando las herramientas de diagnóstico presentadas en la Sección 5. Esta estrategia de modelado es un proceso iterativo en el cual luego del ajuste de cada nuevo modelo propuesto se evalúa si éste es mejor que el anterior. Las técnicas de diagnóstico, además de evaluar el ajuste del modelo, brindan información acerca de la falta de ajuste del mismo y cómo solucionarlo.

### **6.1 Selección de un modelo para la media**

El proceso de selección del modelo comienza con la elección de un modelo maximal para la respuesta media. Con el fin de explorar la estructura subyacente en los datos se comienza con un análisis exploratorio teniendo en cuenta que las mediciones se tomaron a través del tiempo.

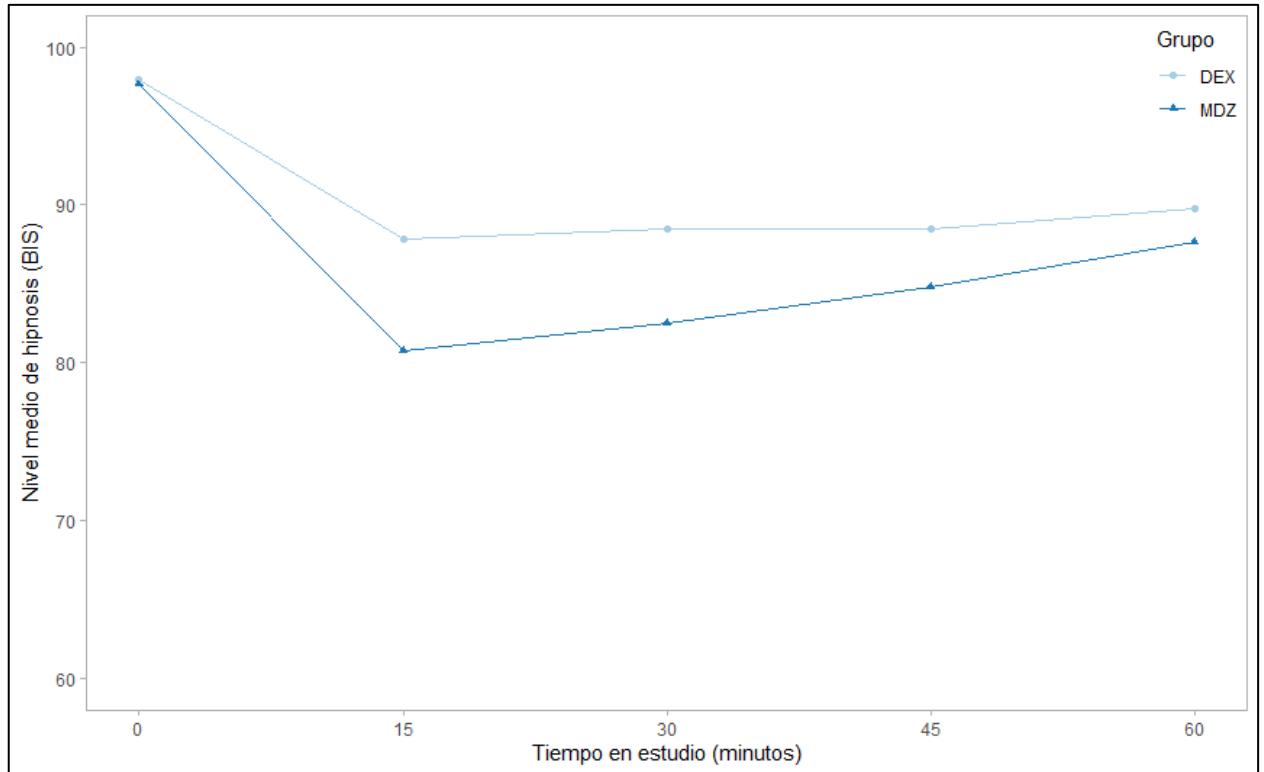
La Figura 6.3, muestra la evolución del índice BIS de los pacientes con STOP-BANG positivo-a través del tiempo para ambos tratamientos. En ésta se destaca una diferencia en el comportamiento antes y después de los 15 minutos de suministradas las drogas que es común en todos los pacientes. La variancia de los valores BIS es aproximadamente similar entre los tratamientos, siendo bastante menor al inicio del estudio. También se observa que la variancia dentro de cada grupo es aproximadamente constante a partir de los 15 minutos de suministrado el tratamiento.



**Figura 6.3:** Índice BIS para cada paciente STOP BANG positivo a lo largo del periodo en estudio según la droga suministrada

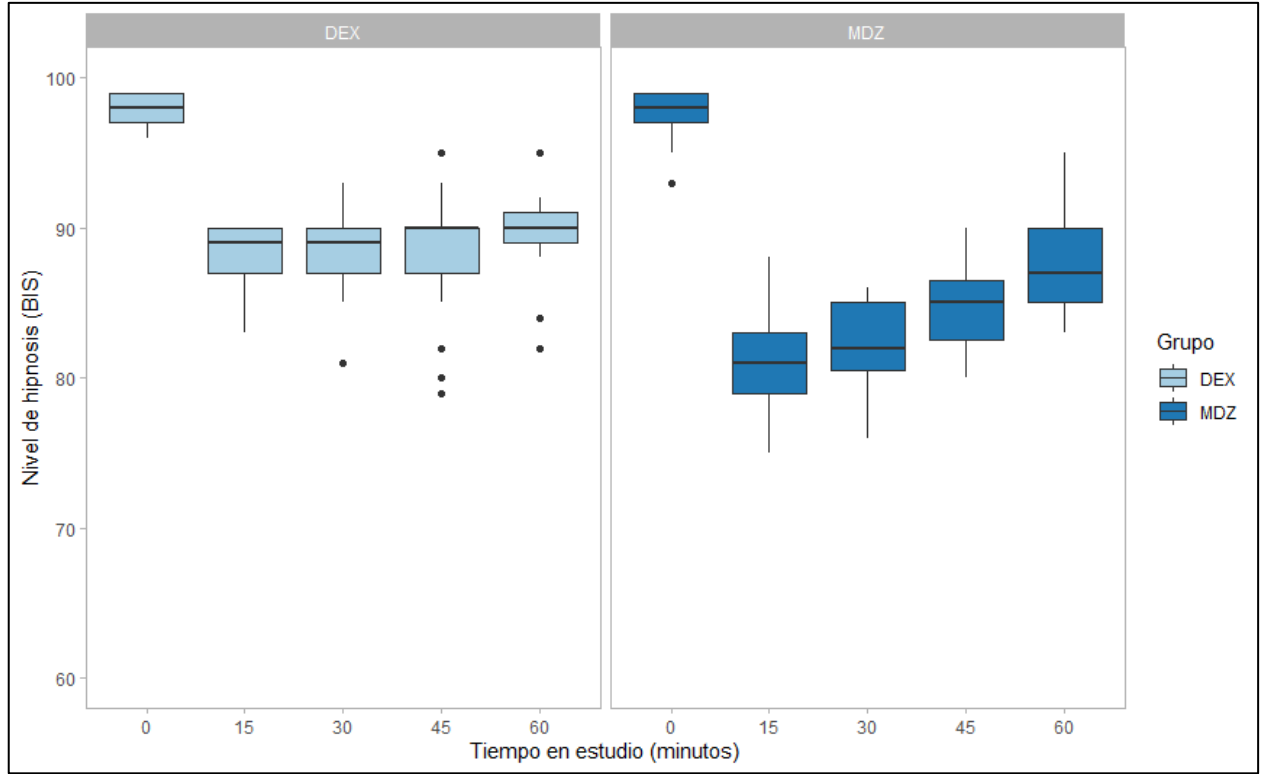
Para comparar las medias y las variancias del índice BIS de cada grupo a lo largo del estudio se presentan las Figuras 6.4 y 6.5 respectivamente.

En la Figura 6.4 se observa que al inicio del estudio el valor medio del índice BIS es similar para los dos grupos, reflejando que la aleatorización se realizó en ese instante. También se observa que la relación entre el valor medio del índice BIS y el tiempo no es lineal, presenta una disminución brusca de los valores medios del índice a los 15 minutos de suministrada la droga y luego un aumento suave durante los 45 minutos posteriores. Los valores medios del índice BIS son menores a lo largo de todo el estudio para el grupo MDZ, lo que sugiere que el midazolam es más efectivo en cuanto a la sedación.



**Figura 6.4:** Media del índice BIS a lo largo del estudio según la droga suministrada

La Figura 6.5 permite ampliar la primera idea sobre la dispersión de los datos en los diferentes grupos. En ella se observa que la variabilidad de los índices BIS observados para el grupo MDZ son levemente mayores que para el grupo DEX. También parece diferir a través del tiempo. En particular, en el minuto 0, la dispersión de los índices BIS es más pequeñas que en el resto del estudio y similares entre los grupos. Esto se debe a que en ese momento los pacientes no estaban sedados, sino totalmente despiertos, presentando valores del índice BIS cercanos a 100. Esta característica de la respuesta debe tenerse en cuenta en la especificación de la función de variancia.



**Figura 6.5:** Boxplots del Índice BIS a lo largo del estudio según la droga suministrada

De acuerdo a las características descritas se propone un modelo lineal por tramos para captar la evolución diferente del índice BIS antes y después de los 15 minutos de suministradas las drogas, se considera además un efecto aleatorio asociado a la ordenada al origen,

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_{01}\delta_i + b_{0i} + (\beta_1 + \beta_{11}\delta_i) t_{ij} + (\beta_2 + \beta_{21}\delta_i)(t_{ij} - 15)_+ + e_{ij} \quad (6.1)$$

siendo,

- $Y_{ij}$  el valor del índice BIS de paciente  $i$  en la ocasión  $j$ .
- $t_{ij}$  el tiempo en minutos en que se realizó la medición  $j$  del paciente  $i$ .
- $(t_{ij} - 15)_+$  es una función del tiempo  $t_{ij}$  que vale  $(t_{ij} - 15)$  cuando la diferencia sea positiva, y cero en otro caso.



- $\delta_i$  es una variable indicadora que toma el valor uno si el paciente fue asignado al grupo MDZ y cero si el paciente fue asignado al grupo DEX.
- $\mathbf{e}_i = (e_{i1}, \dots, e_{im_i})' \sim N_{m_i}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i)$
- $b_{0i} \sim N(0, G = \text{var}(b_{0i}))$

## 6.2 Selección de la estructura de covariancia

Una vez postulado un modelo maximal para la media y teniendo en cuenta las características observadas en los datos, se debe especificar un modelo adecuado para la covariancia. Éste es un paso no trivial debido a que las herramientas de diagnóstico dependen de la estructura de covariancia del modelo.

La selección del modelo de covariancia comienza con la exploración de los residuos que surgen del ajuste del Modelo 6.1.

El gráfico de residuos de covariancia y el variograma sirven como herramienta para decidir si la estructura propuesta es adecuada. La homocedasticidad del error condicional se evalúa mediante el gráfico de residuos condicionales estudentizados versus los valores ajustados.

Cada vez que se observen indicios de que la estructura de covariancia no es adecuada, se intenta utilizar la información provista por los gráficos de residuos para especificar una nueva estructura. Una dificultad habitualmente presente es decidir si se modifica la estructura de  $\mathbf{G}$  o de  $\mathbf{R}_i$ . El problema bajo estudio, el análisis exploratorio y los gráficos de residuos pueden ayudar a determinar qué aspectos del modelo para la covariancia modificar.

El procedimiento de selección del modelo para la covariancia se puede complementar con la comparación de los modelos a través de los criterios de información de Akaike y Bayesiano de Schwarz definidos como,

$$AIC = -2\hat{l} + 2(p + r)$$

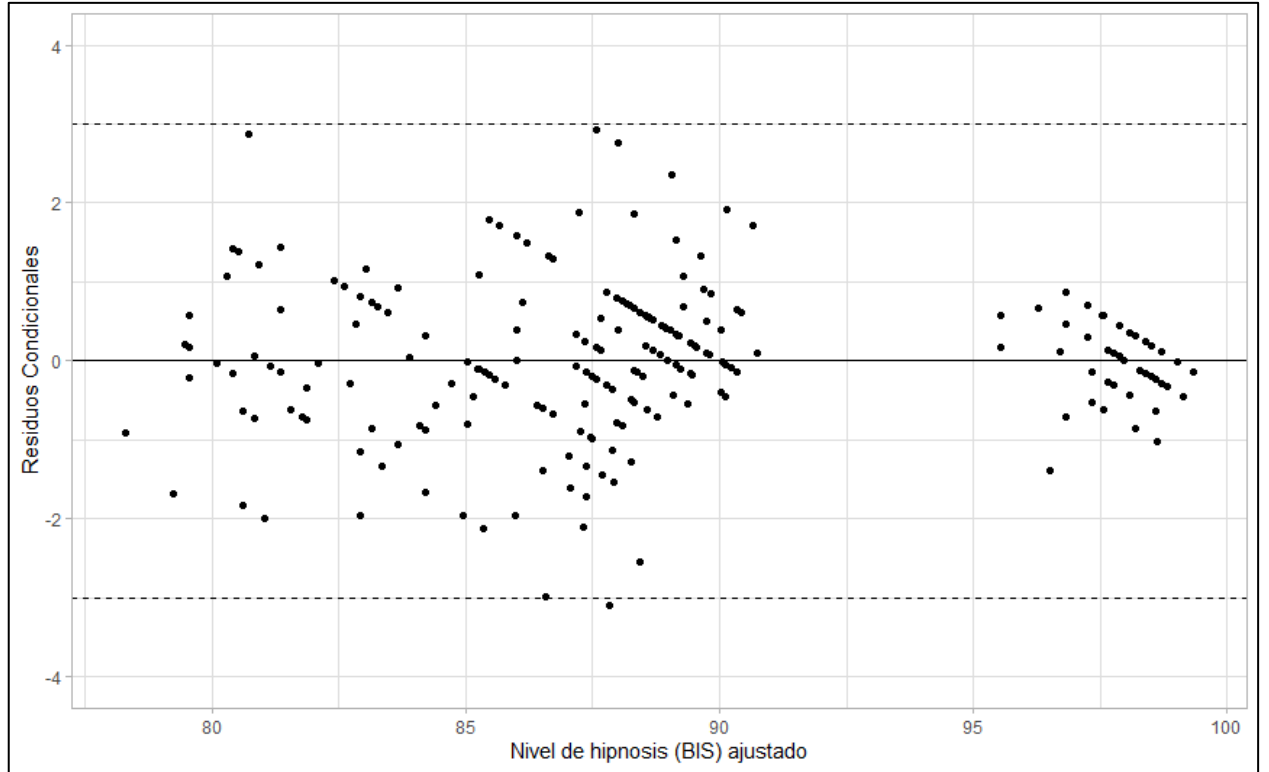
$$BIC = -2\hat{l} + 2(p + r)\log(N)$$

donde  $p$  es el número de parámetros de efectos fijos,  $r$  representa el número de parámetros de covariancia en el modelo,  $N$  es el total de observaciones utilizadas para ajustar el modelo y  $l$  la función de log-verosimilitud restringida.

Ambos criterios penalizan la log-verosimilitud por el número de parámetros de los modelos, pero las penalizaciones son diferentes. El criterio BIC tiende a favorecer la selección de modelos más parcos, ya que penaliza de forma más severa a los modelos con muchos parámetros.

Para la selección de estructuras de covariancia, se calculan los valores de AIC y BIC para cada modelo usando la log-verosimilitud restringida maximizada con los estimadores REML. Se prefieren los modelos que minimicen los criterios AIC o BIC.

La Figura 6.6, gráfico de los residuos condicionales estudentizados versus los valores ajustados del modelo, permite visualizar que los residuos no se distribuyen en un rango constante alrededor de cero, indicando que los errores condicionales no son homocedásticos.



**Figura 6.6:** Residuos condicionales estudentizados versus valores ajustados Modelo 6.1

Del análisis exploratorio surge la observación de que la dispersión al inicio del estudio es similar entre grupos y pequeña en comparación con la dispersión para el resto de las ocasiones de medición.

Para reflejar lo expuesto anteriormente se plantea una estructura de variancia para  $\mathbf{R}_i$  que toma un valor diferente para la primera ocasión de medida, resultando,

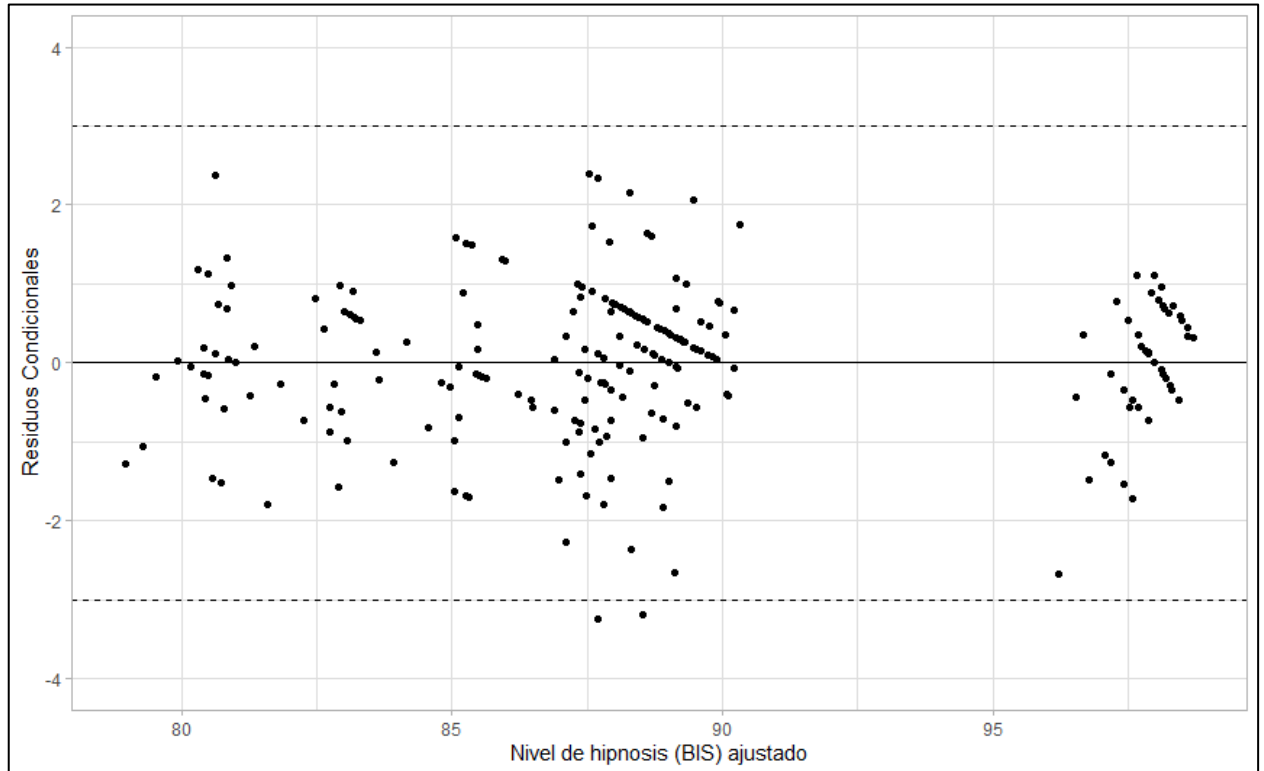
$$\mathbf{R}_i = \mathbf{T}_i = \text{diag}(\sigma_j^2) \quad (6.2)$$

donde

$$\sigma_j^2 = \begin{cases} \sigma_1^2 & \text{si } j = 1 \\ \sigma_2^2 & \text{si } j = 2, \dots, n_i \end{cases}$$

Se reajusta el Modelo 6.1 incorporando la estructura propuesta para la variancia expresada en la Ecuación 6.2 dando lugar al Modelo 6.2 y nuevamente se revisa el cumplimiento de la homocedasticidad de los errores (Figura 6.7).

En la Figura 6.7 se visualiza que la especificación de la estructura de covariancia (Ecuación 6.2) logra homocedasticidad del error condicional.

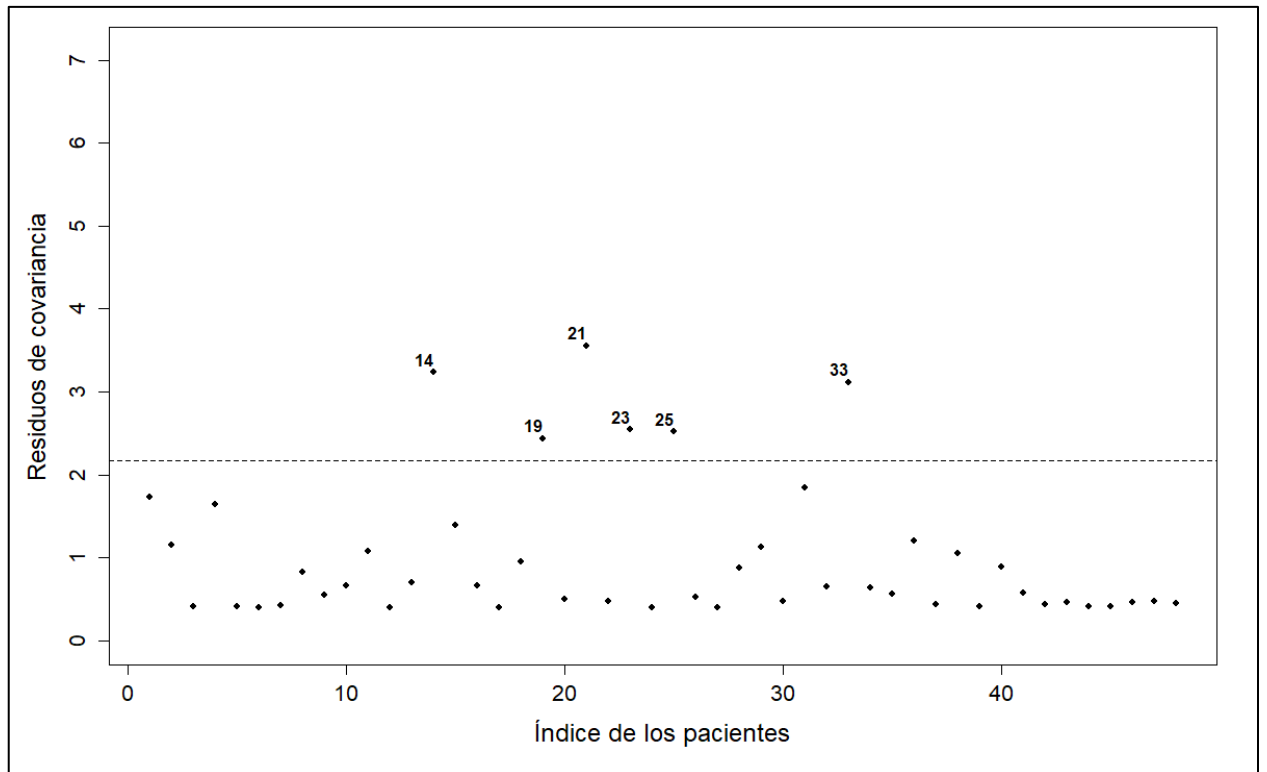


**Figura 6.7:** Residuos condicionales estudentizados versus valores ajustados Modelo 6.2

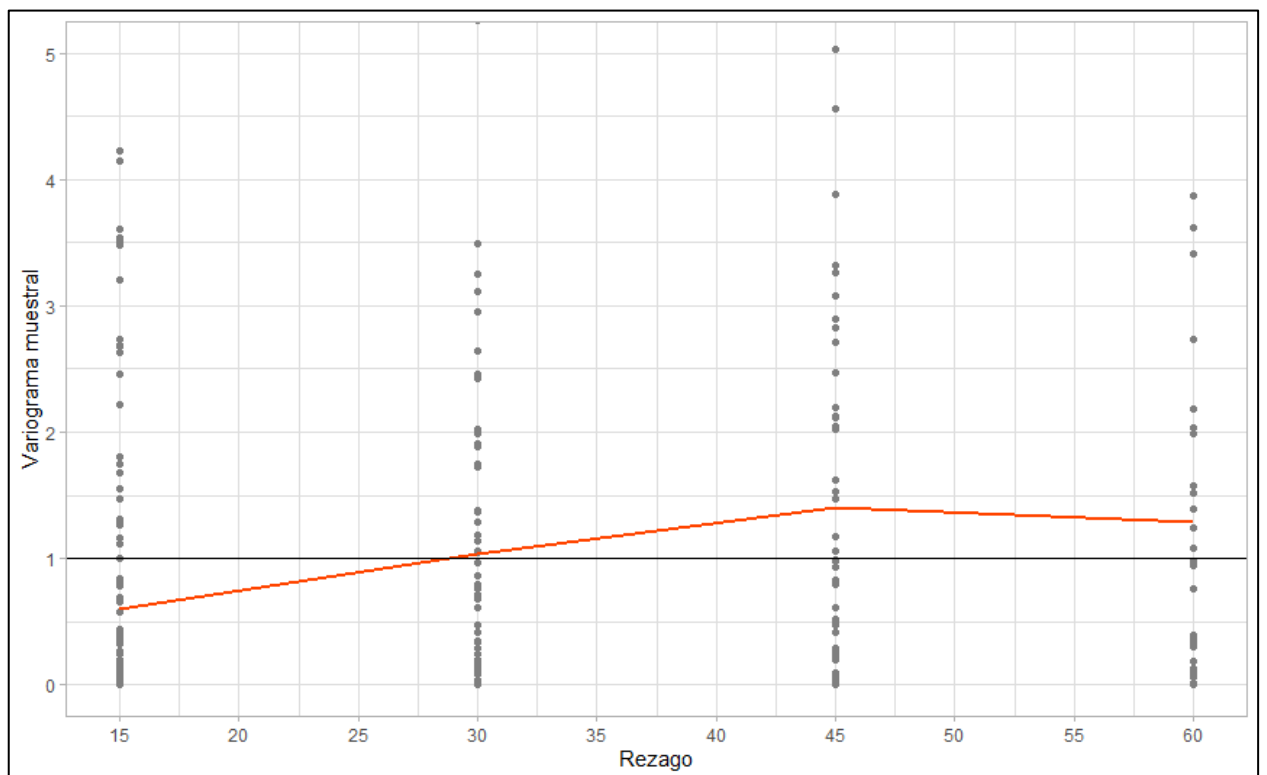
Para estudiar la correlación entre los residuos se realizan los gráficos de los residuos de covariancia y el variograma de los residuos marginales de Cholesky.

En la Figura 6.8, gráfico de los residuos de covariancias versus el índice de las unidades, se visualiza que para algunos pacientes la estructura de covariancia propuesta no resulta adecuada.

De forma similar, el variograma de los residuos de Cholesky (Figura 6.9) también muestra una falta de ajuste en la estructura de covariancia.



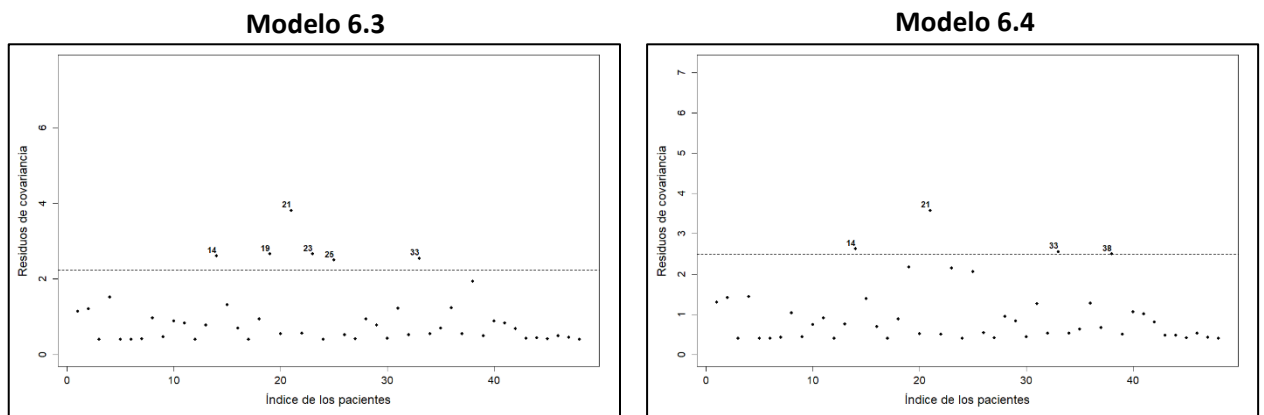
**Figura 6.8:** Gráfico de los residuos de covariancia versus el índice de las unidades, Modelo 6.2



**Figura 6.9:** Variograma muestral de los residuos marginales de Cholesky del Modelo 6.2

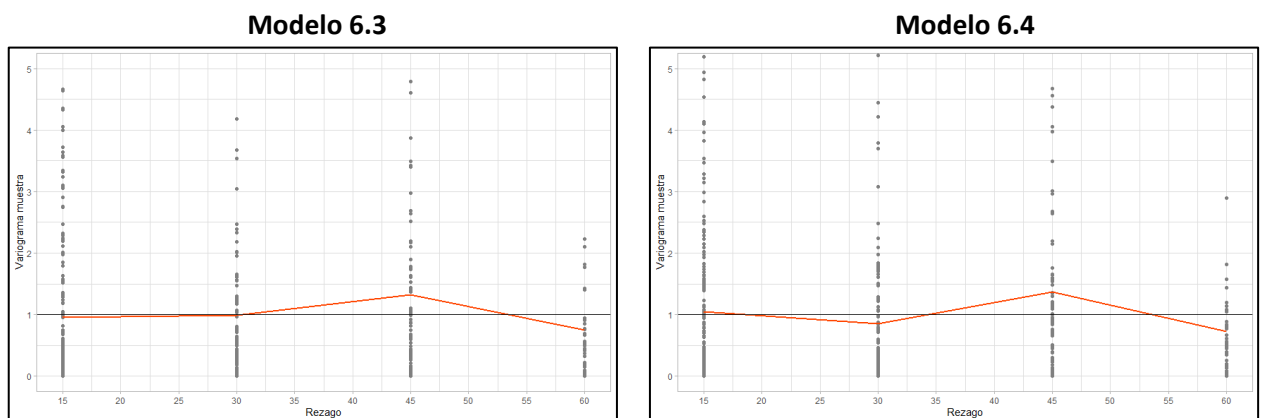
El variograma muestral de los residuos marginales de Cholesky, Figura 6.9 sugiere que el modelo seleccionado para la correlación no es adecuado. Puesto que la curva ajustada presenta una pendiente diferente de cero, sería necesario ajustar un modelo que considere una estructura de covariancia intra unidad que incorpore correlación serial. Se puede observar en este ejemplo que ambas herramientas se complementan en la evaluación de la estructura de covariancia. Por un lado el gráfico de residuos de covariancia detecta si hay individuos para los cuales el modelo de covariancia no es adecuado, y por otro, el variograma muestra cuál aspecto de la covariancia no está bien representado con el modelo seleccionado para  $\mathbf{R}_i$  y para  $\mathbf{G}$ .

Para incluir y modelar la correlación serial detectada se vuelve a ajustar la Ecuación 6.2 modificando la estructura de correlación. Se proponen dos modelos que surgen de modificar  $\mathbf{R}_i$  considerando dos estructuras de covariancia que contemplan correlación serial entre las mediciones repetidas, exponencial (Modelo 6.3) y gaussiana (Modelo 6.4). La Figura 6.10 presenta los gráficos de los residuos de covariancia para cada uno de los modelos propuestos. Ésta permite apreciar que existen pacientes para los cuales no resultan adecuadas las estructuras de covariancia planteadas.



**Figura 6.10:** Gráfico de los residuos de covariancia versus el índice de las unidades, para el Modelo 6.3 y el Modelo 6.4

En la Figura 6.11 se presentan los variogramas de los residuos marginales de Cholesky para los modelos propuestos. En estos se observa que las estructuras de correlación propuestas en los Modelos 6.3 y 6.4 logran una buena caracterización de la correlación presente en los datos, debido a que en ambos variogramas las curvas ajustadas fluctúan aleatoriamente alrededor de uno.



**Figura 6.11:** Variogramas de los residuos marginales de Cholesky, para el Modelo 6.3 y el Modelo 6.4

La Tabla 6.1 presenta los valores de los criterios de información para comparar las dos estructuras de covariancias consideradas. El Modelo 6.2 presenta los valores de AIC y BIC más grandes. En cuanto a los modelos que incorporan una estructura de correlación

serial, las diferencias tanto entre los criterios de información como entre los variogramas de los residuos de covariancias, son muy pequeñas con lo cual la elección de la misma no influye sobre las estimaciones e inferencias que se realicen. Sin embargo, dado que los valores de AIC y BIC son menores para el modelo con estructura gaussiana y debido a que esta presenta menos cantidad de pacientes para los cuales no resulta adecuada, se la selecciona para modelar la correlación serial.

Modelo	$R_i$	AIC	BIC
Modelo 6.2	Independencia	1163.35	1194.45
Modelo 6.3	Exponencial	1123.56	1158.12
Modelo 6.4	Gaussiana	1121.61	1156.16

**Tabla 6.1:** Criterios de información para los para el Modelo 6.2, el Modelo 6.3 y el Modelo 6.4

Finalmente, el modelo seleccionado para describir la evolución del índice BIS es el Modelo 6.4, que postula una regresión en tramos para la parte media, y modela la correlación entre las mediciones repetidas mediante la inclusión de un efecto aleatorio asociado a la ordenada al origen y una estructura de correlación serial Gaussiana con variancias diferentes entre la primera y las siguientes ocasiones de medición.

El modelo estimado resulta,

$$\hat{Y}_{ij} = 97.62 + \hat{b}_{0i} - 1.14 t_{ij} + 1.29(t_{ij} - 15)_+ \text{ si } i \text{ pertenece al grupo MDZ}$$

$$\hat{Y}_{ij} = 97.92 + \hat{b}_{0i} - 0.69 t_{ij} + 0.73(t_{ij} - 15)_+ \text{ si } i \text{ pertenece al grupo DEX}$$

$$i = 1, \dots, 48 \quad j = 1, \dots, m_i$$

$$\hat{G} = \text{var}(\hat{b}_{0i}) = 0.28$$

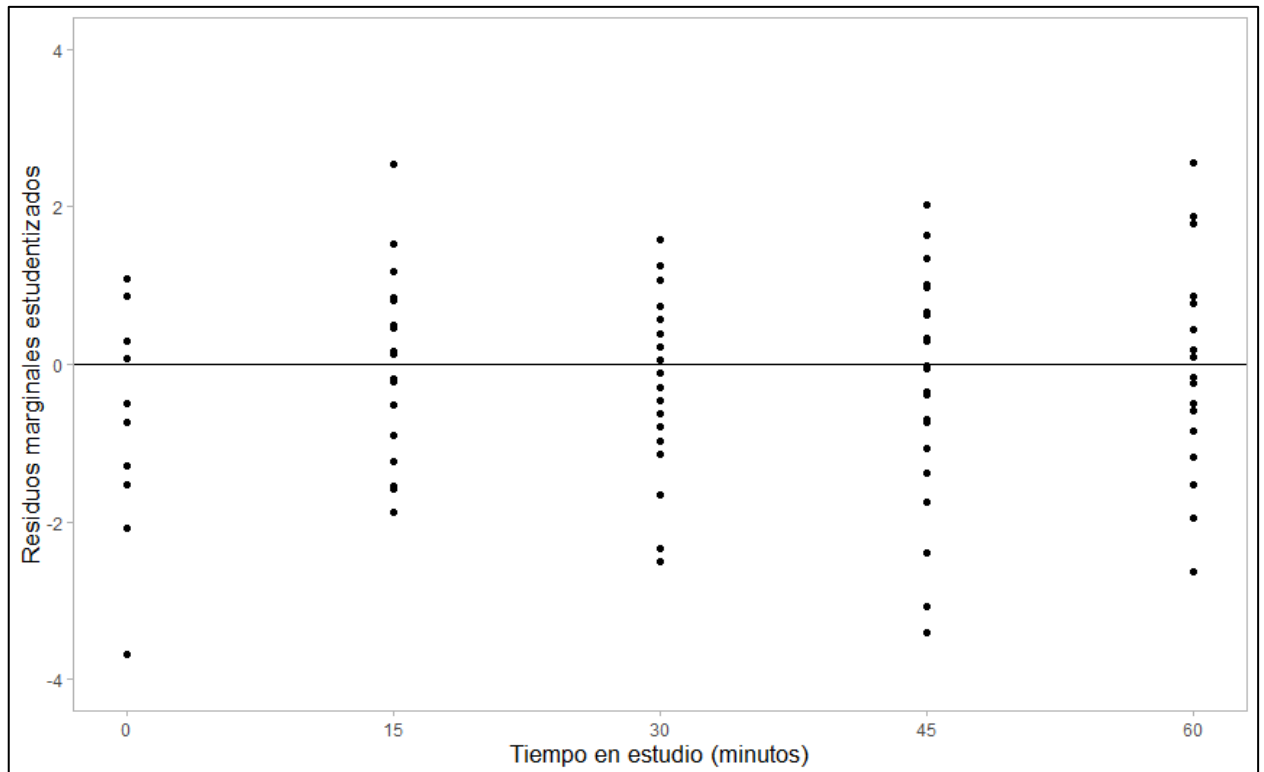


$$\hat{\mathbf{R}}_i = \hat{\mathbf{T}}_i^{1/2} \hat{\mathbf{H}}_i \hat{\mathbf{T}}_i^{1/2}, \text{ siendo } \hat{\mathbf{T}}_i = \text{diag}(\hat{\sigma}_j^2) \text{ donde, } \sigma_j^2 = \begin{cases} 1.58 & \text{si } j = 1 \\ 8.63 & \text{si } j = 2, \dots, m_i \end{cases} \text{ y el}$$

elemento  $\hat{h}_{ijj'}$  de  $\hat{\mathbf{H}}_i$  se modela como  $\hat{h}_{ijj'} = \exp(0.004 u_{ijj'}^2)$

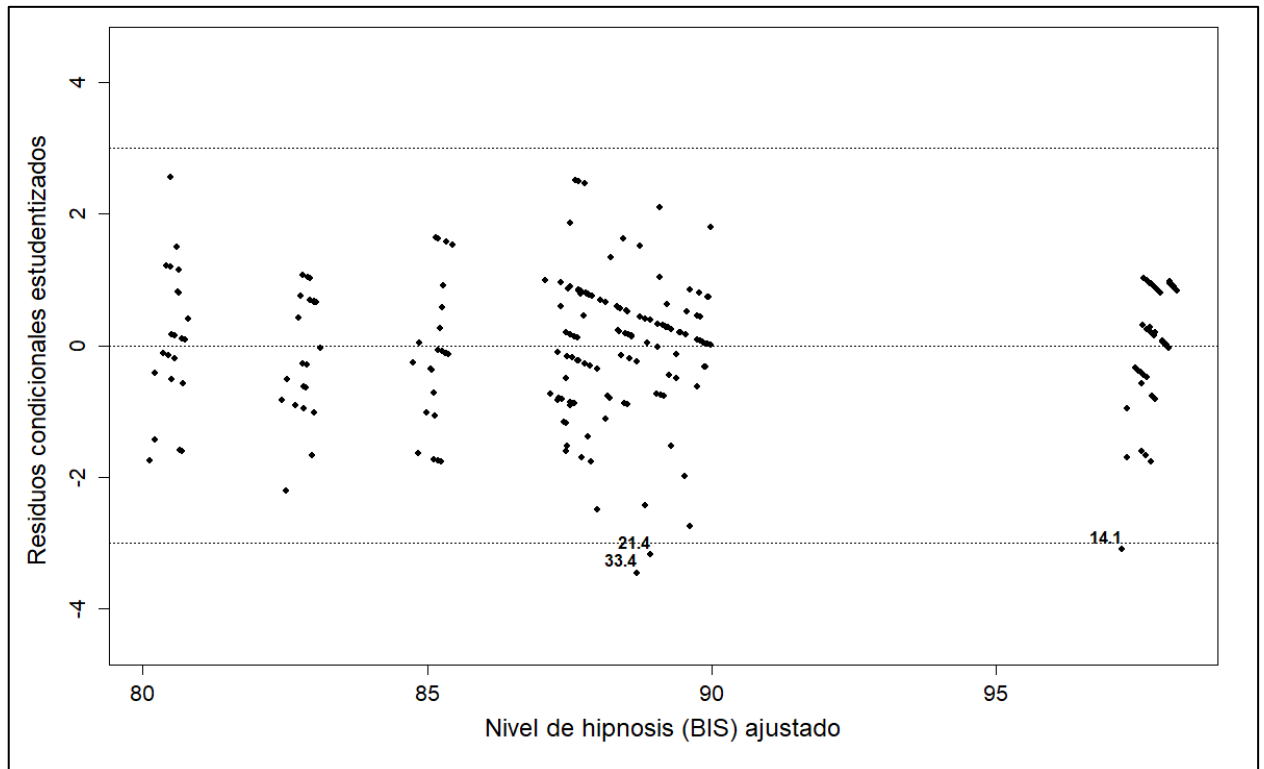
### 6.3 Análisis de residuos

Una vez ajustado el modelo es necesario realizar un análisis de residuos para comprobar si se verifican los supuestos distribucionales del modelo seleccionado y detectar posibles observaciones y unidades atípicas. Cada uno de los residuos definidos en el modelo lineal mixto, son útiles para comprobar si se cumplen los supuestos realizados sobre el modelo. La Figura 6.12, Gráfico de los residuos marginales estandarizados versus el tiempo, permite comprobar si el modelo postulado para la parte media es adecuado para los datos. En ella se observa que los residuos se distribuyen aleatoriamente alrededor de una media constante igual a cero y no presentan ningún patrón sistemático, por lo que se puede concluir que el modelo para la media está correctamente especificado.



**Figura 6.12:** Gráfico de los residuos marginales estandarizados versus el tiempo para el Modelo 6.4

La homocedasticidad del error condicional se comprueba a través del Gráfico de los residuos condicionales estandarizados versus los valores ajustados del modelo. La Figura 6.13 permite visualizar que los residuos presentan un comportamiento aleatorio alrededor de cero dentro de un rango constante y sin mostrar un patrón sistemático, esto indica que la estructura de covariancias seleccionada, con variancia para la primera ocasión de medición diferente de las otras, es adecuada.



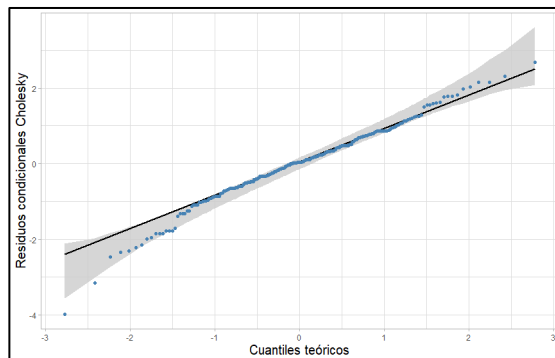
**Figura 6.13:** Gráfico de los residuos condicionales estudentizados versus los valores ajustados para el Modelo 6.4

La correcta especificación de la estructura de covariancia del Modelo 6.4 se evaluó, de manera conjunta con el Modelo 6.3, en la sección anterior a través de las Figuras 6.10 y 6.11. La Figura 6.10, gráficos de los residuos de covariancia versus el índice de las unidades, sugiere que la estructura de covariancia propuesta para el Modelo 6.4 no sería adecuada para los pacientes 14, 21, 33 y 38. Una opción para subsanar esto, sería reajustar el Modelo 6.4 considerando una estructura de correlación distinta para esas unidades.

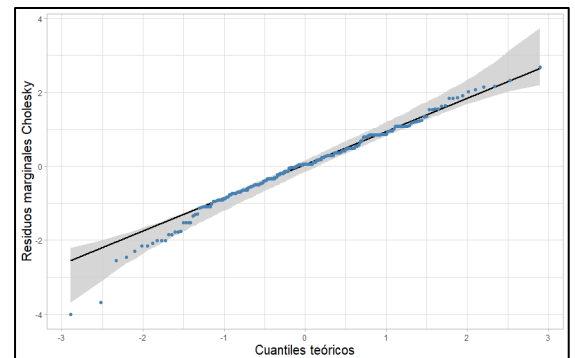
Por otra parte, la Figura 6.11 muestra que la estructura propuesta bajo el Modelo 6.4 está correctamente especificada ya que el variograma estimado muestra un comportamiento aleatorio alrededor de uno sin mostrar ningún patrón sistemático.

Las Figuras 6.14 y 6.15 representan los gráficos propuestos por los autores Pinheiro y Bates (2000) y Fitzmaurice *et al.* (2004), respectivamente, para comprobar la normalidad de los errores condicionales. En ambos gráficos se observa que los residuos presentan una distribución con alejamientos de la normalidad en los extremos.

Sin embargo, ambos gráficos presentan limitaciones. El gráfico de residuos condicionales de Cholesky puede verse afectado por la presencia de confusión en los residuos condicionales, lo que debilita su habilidad para detectar verdaderos alejamientos de la normalidad. Por otro lado, el gráfico de residuos marginales de Cholesky, no presenta confusión, pero los residuos marginales no son los más apropiados para probar la normalidad del error condicional ya que no lo predice.



**Figura 6.14:** Gráfico probabilístico normal de los residuos condicionales Cholesky para el Modelo 6.4

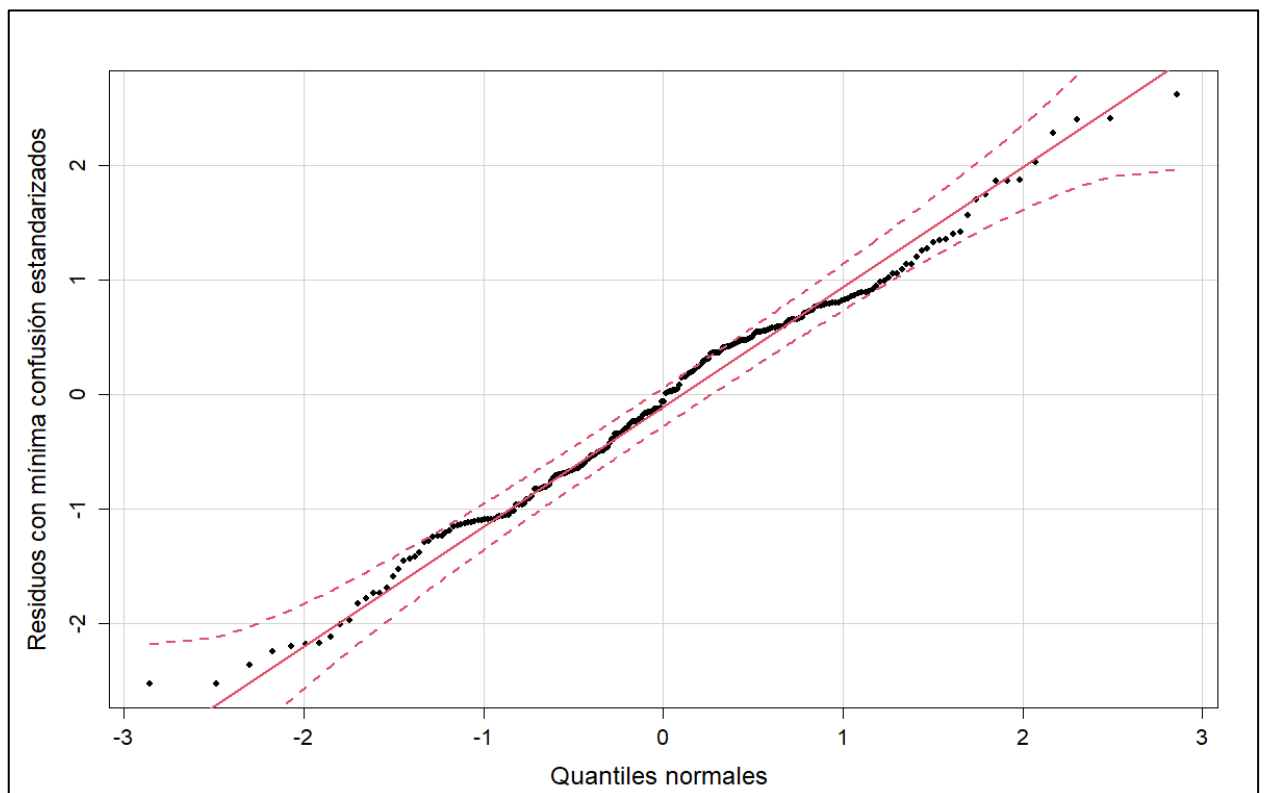


**Figura 6.15:** Gráfico probabilístico normal de los residuos marginales Cholesky para el Modelo 6.4

Los residuos con mínima confusión permiten verificar el supuesto de normalidad de los errores condicionales, eliminando la confusión que introduce en ellos la presencia de efectos aleatorios. En la Figura 6.16, Gráfico probabilístico normal de los residuos con mínima confusión estandarizados con bandas de confianza simuladas, se observa que los

puntos caen dentro de las bandas de confianzas por lo que puede concluirse que la distribución de los errores condicionales es aproximadamente normal.

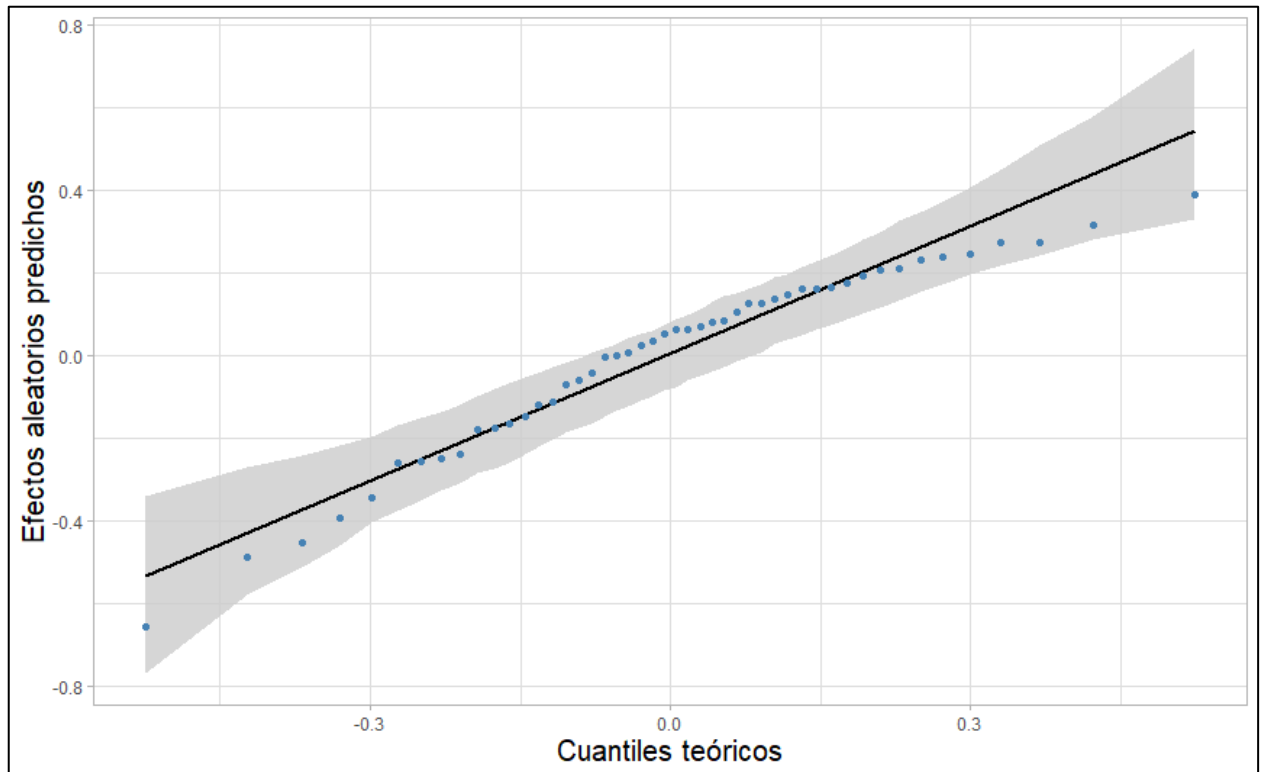
No es claro si la falta de normalidad presente en las Figuras 6.14 y 6.15 se debe a la confusión presente en los residuos o si el gráfico de residuos condicionales con mínima confusión muestra una sobrenormalidad. Una buena estrategia puede ser utilizar ambos enfoques de forma complementaria. Dado el leve alejamiento de la normalidad que muestran las Figuras 6.14 y 6.15 y el acuerdo de la Figura 6.16 con supuesto de normalidad, se puede concluir que existe una leve confusión en los residuos condicionales y que el supuesto de normalidad se verifica.



**Figura 6.16:** Gráfico probabilístico normal de los residuos con mínima confusión estandarizados con bandas de confianza simuladas para el Modelo 6.4

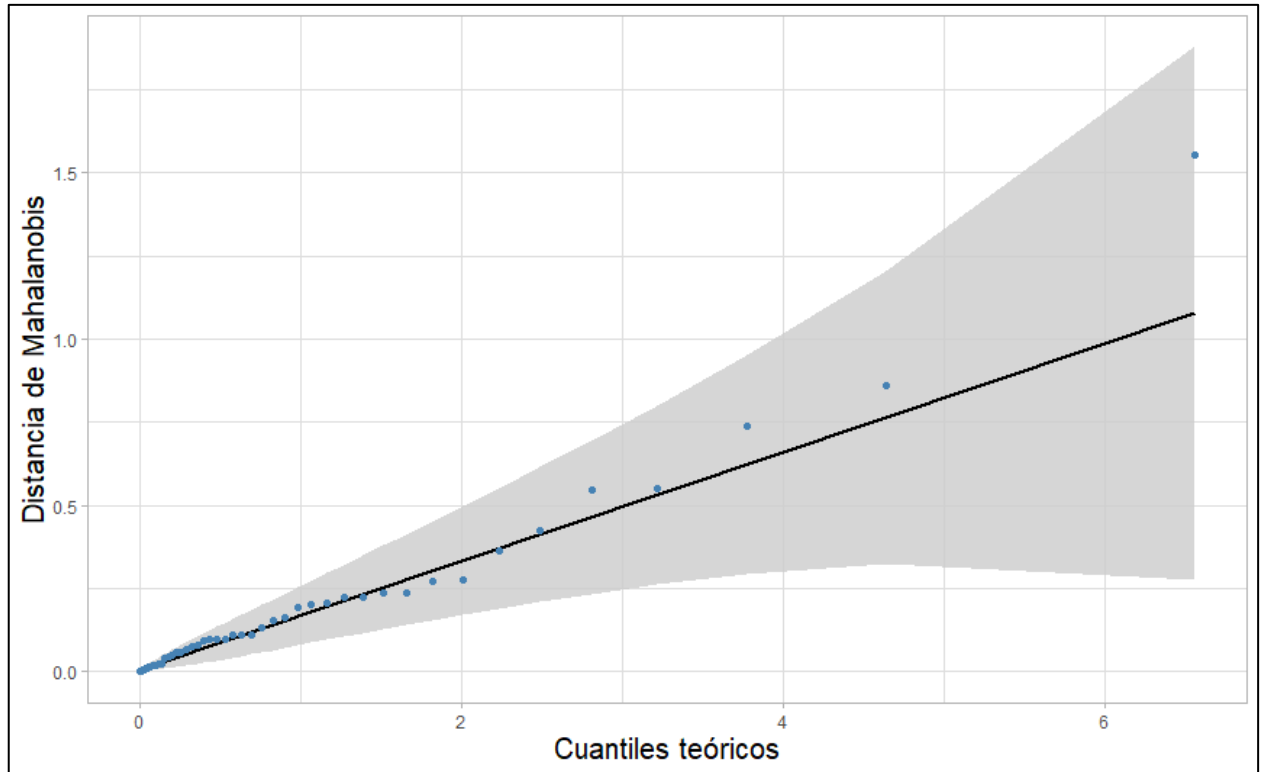
La Figura 6.17 muestra que el supuesto de normalidad de los efectos aleatorios se cumple. Este gráfico presenta una desventaja importante, evalúa la normalidad de los

efectos aleatorios por separado, siendo necesario evaluar la normalidad multivariada. Esta desventaja no influye para la evaluación del modelo seleccionado debido a que se incorporó un único efecto aleatorio con distribución normal univariada.



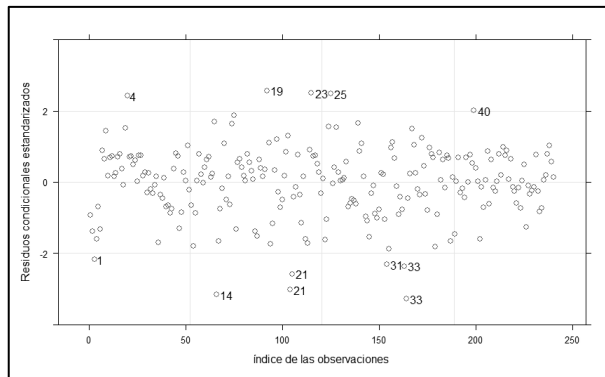
**Figura 6.17:** Gráfico probabilístico normal de los efectos aleatorios predichos ( $\hat{b}_{oi}$ ) para Modelo 6.4

Otro gráfico que permite evaluar el supuesto de normalidad es el presentado en la Figura 6.18, Gráfico probabilístico chi-cuadrado de la distancia de Mahalanobis con bandas de confianzas simuladas entre los efectos aleatorios predichos y su esperanza. En ella se observa que los puntos caen dentro de las bandas de confianzas simuladas, por lo que se concluye que el supuesto de normalidad se cumple.

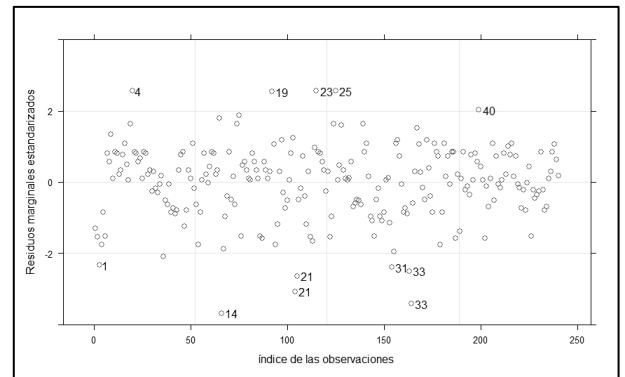


**Figura 6.18:** Gráfico probabilístico chi-cuadrado de la distancia de Mahalanobis con bandas de confianzas simuladas para el Modelo 6.4

Por último, queda comprobar la presencia de observaciones y pacientes atípicos. Para detectar la presencia de observaciones atípicas se realizan los gráficos de residuos condicionales y marginales estandarizados versus el índice de las observaciones, presentados en las Figuras 6.18 y 6.19, en las cuales se puede observar algunas observaciones más alejadas del resto. Las mismas corresponden a los pacientes 1, 4, 14, 19, 21, 23, 25, 31, 33 y 40.



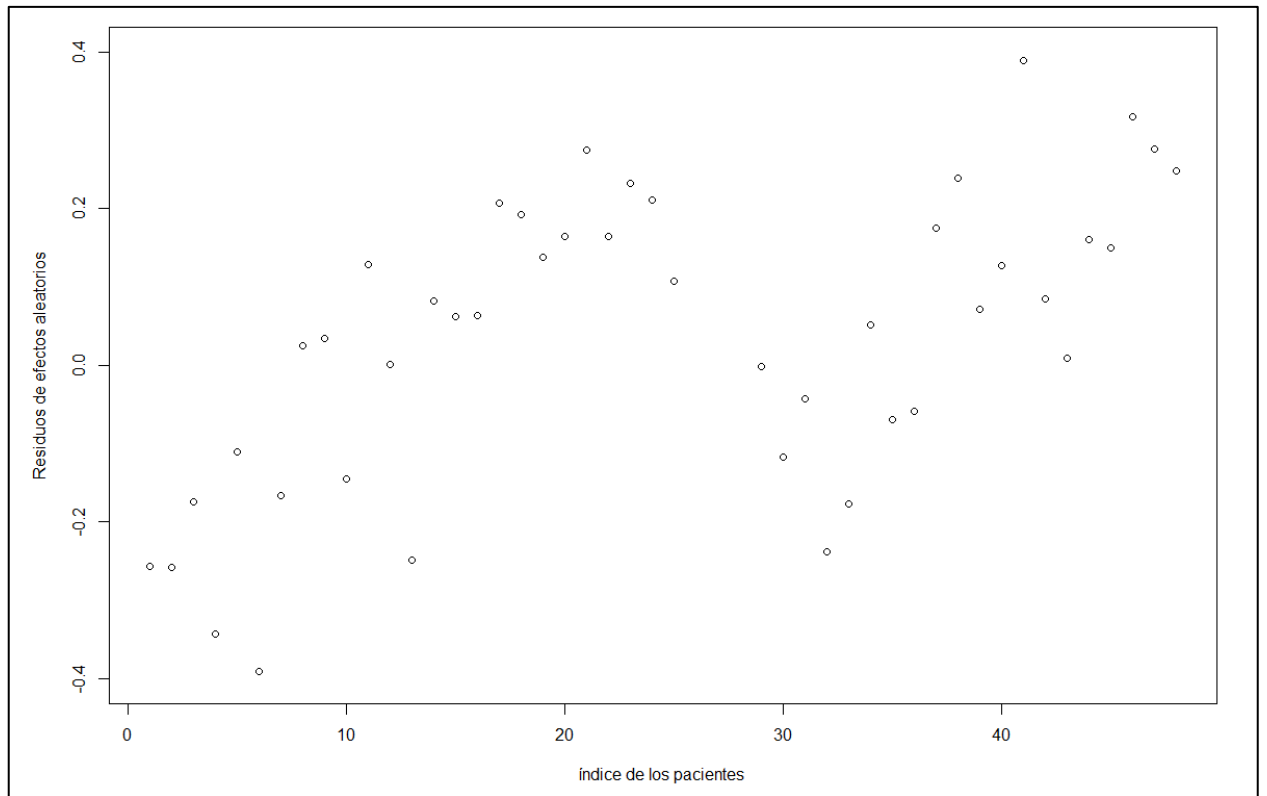
**Figura 6.18:** Residuos condicionales estandarizados versus el índice de las observaciones para el Modelo 6.4



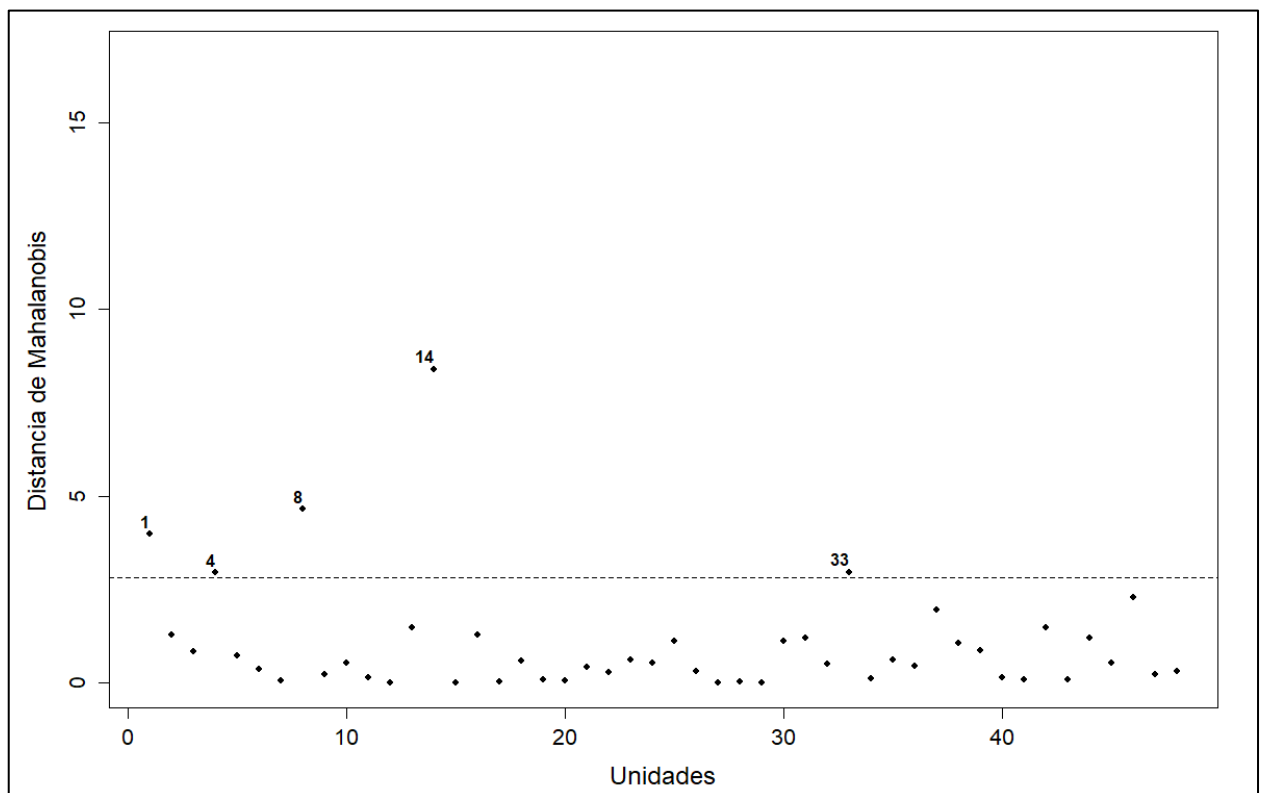
**Figura 6.19:** Residuos marginales estandarizados versus el índice de las observaciones para el Modelo 6.4

Las Figuras 6.20 y 6.21, gráficos de residuos de efectos aleatorios versus la identificación del individuo (índice  $i$ ) y distancia de Mahalanobis versus el índice de las unidades, permiten detectar la presencia de pacientes con perfiles de respuesta atípicos. En ambos se visualizan pacientes con valores alejados del resto, en especial en la Figura 6.21 se aprecia que los pacientes 1, 4, 8, 14 y 33 presentan perfiles atípicos, y por lo tanto se debería estudiar su influencia sobre las estimaciones de los parámetros.





**Figura 6.20:** Residuos de efectos aleatorios versus el índice de las observaciones para el Modelo 6.4



**Figura 6.21:** Distancia de Mahalanobis versus el índice de las unidades para el Modelo 6.4

Una vez seleccionado el modelo y evaluado los supuestos realizados, y debido al interés de determinar si el tratamiento al que fueron sometidos los pacientes con STOP-BANG positivo influye en el nivel de hipnosis (BIS) a través del tiempo bajo estudio, se prueba la significación del efecto tratamiento.

Para probar las hipótesis se utiliza el test de razón de verosimilitudes con un nivel de significación de 0.05.

El test de razón de verosimilitud consiste en comparar las log-verosimilitudes maximizadas de dos modelos, uno que incorpora la restricción propuesta bajo la hipótesis nula (modelo reducido) y otro sin la restricción (modelo completo). Estos dos modelos están anidados, en el sentido que el modelo reducido es un caso particular del modelo completo.

La estadística de prueba del test se define como,

$$G^2 = -2\log\hat{l}_{reducido} + 2\log\hat{l}_{completo}.$$

Cuando el tamaño de la muestra es grande, la estadística  $G^2$  tiene una distribución  $\chi^2$  con grados de libertad igual a la diferencia entre el número de parámetros del modelo completo y el modelo reducido.

La mayoría de los autores recomiendan el uso de la estimación por máxima verosimilitud, y no por máximo verosimilitud restringida, en su cálculo cuando la hipótesis hace referencia a contrastes sobre los efectos fijos.

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en las pruebas de hipótesis:

- No hay evidencia muestral de que el nivel de hipnosis al inicio del estudio es diferente entre los grupos ( $H_0$ )  $\beta_{01} = 0$ ,  $G^2 = 0.44$ ,  $p = 0.93$ ). Esto concuerda con el hecho de que la aleatorización se realizó en ese momento.

- Hay evidencia muestral que sugiere que el nivel de hipnosis medio de los pacientes con STOP-BANG positivos difiere debido a la droga suministrada a través del periodo en estudio ( $H_0) \beta_{01} = \beta_{11} = \beta_{21} = 0$ ,  $G^2 = 63.05$ ,  $p < 0.0001$ ).

- La tasa de cambio hasta los primeros 15 minutos de iniciado el estudio no es la misma para ambos tratamientos ( $H_0) \beta_{11} = 0$ ,  $G^2 = 71.25$ ,  $p < 0.0001$ ).

El índice BIS disminuye hasta los 15 minutos de comenzada la cirugía con una tasa de cambio de  $\hat{\beta}_1 = -0.685$  ( $SE = 0.034$ ) para el grupo DEX y de forma más pronunciada para el grupo MDZ, con tasa de cambio  $(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_{11}) = -1.140$  ( $SE = 0.035$ ).

- Luego de los 15 minutos hasta el final del estudio la tasa de crecimiento del nivel de hipnosis no es la el misma para ambos tratamientos ( $H_0) \beta_{11} = \beta_{21} = 0$ ,  $G^2 = 76.55$ ,  $p < 0.0001$ ).

El índice BIS aumenta luego de los 15 minutos de iniciada la cirugía con una tasa de cambio de  $(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2) = 0.046$  ( $SE = 0.018$ ) para el grupo DEX, y de  $(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_{11} + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_{22}) = 0.154$  ( $SE = 0.019$ ) para el grupo MDZ.

## 7. CONCLUSIONES

Los modelos lineales mixtos son útiles para analizar datos con mediciones repetidas, en particular, datos longitudinales debido a su capacidad para explicar las múltiples fuentes de variación presentes en este tipo de datos.

Las diferentes fuentes de variación llevan a definir tres tipos de residuos para evaluar el modelo ajustado y sus supuestos distribucionales: marginales, condicionales y de efectos aleatorios.

En esta tesina se ilustra el uso de cada uno de los residuos, mediante técnicas gráficas, en el proceso de selección del modelo y en la evaluación del cumplimiento de los supuestos distribucionales del mismo, como así también para la identificación de posibles observaciones y/o unidades atípicas.

Para comparar el efecto de las dos drogas, midazolam y dexmedetomidina, sobre la profundidad de la hipnosis lograda durante la cirugía en pacientes con STOP-BANG positivos que recibieron anestesia espinal se construyó un modelo lineal mixto para describir el nivel de hipnosis a través del tiempo. El estudio se centró en la utilización de técnicas gráficas basadas en los diferentes tipos de residuos tanto en la construcción del modelo como en su diagnóstico, resultando las siguientes consideraciones:

- El uso de los gráficos de residuos marginales de covariancia y el variograma de los residuos de Cholesky en el proceso de construcción del modelo permitió seleccionar de manera sencilla la estructura de covariancia adecuada para modelar la correlación existente entre las mediciones repetidas. Ambas herramientas se complementan al momento de evaluar la adecuación de la estructura planteada. Por un lado, el gráfico de los residuos de covariancia

permite detectar individuos para los cuales el modelo de covariancia no es adecuado, y por otro, el variograma de los residuos Cholesky brinda información acerca de qué aspecto de la covariancia no está bien representado, sugiriendo los cambios que deben realizarse en la estructura propuesta.

- Si bien los criterios de información son útiles para la selección del mejor modelo para la estructura de covariancia, estos se deben utilizar como un complemento del análisis de residuos, puesto que no aportan información de una posible falta de ajuste del modelo.
- El gráfico de los residuos marginales estandarizados versus los valores ajustados permitió comprobar la linealidad, es decir evaluar la correcta especificación del modelo para la parte media.
- El gráfico de los residuos condicionales estudentizados versus los valores ajustados del modelo permitió comprobar la homocedasticidad de los errores condicionales, tanto en la etapa de construcción del modelo para la covariancia como en la etapa diagnóstico del modelo final.
- Los gráficos probabilísticos normal de los residuos condicionales y marginales de Cholesky para evaluar el supuesto de normalidad de los errores condicionales, mostraron un leve alejamiento de la normalidad en las colas. Ambos gráficos presentan limitaciones, uno por utilizar residuos confundidos y el otro por utilizar residuos que no predicen el error sobre el que se desea evaluar la normalidad. Contrario a esto, el uso de residuos condicionales con mínima confusión sostiene el supuesto de normalidad, sin embargo, esto puede deberse al efecto de amplificación de la normalidad que aducen Schützenmeister y Piepho (2012).

Dada la normalidad de los efectos aleatorios, que sugiere que la confusión es pequeña, y la visualización de los gráficos para evaluar la normalidad del error condicional, el uso conjunto de las herramientas permite concluir que el supuesto de normalidad se verifica, a pesar de las limitaciones expuestas.

- El uso de los gráficos para comprobar el supuesto de normalidad de los efectos aleatorios resulta indistinto en nuestro estudio, debido a la presencia de un único efecto aleatorio. Sin embargo, cuando se incluyen más efectos aleatorios en el modelo, los gráficos probabilísticos normales de los efectos aleatorios predichos no evalúan la normalidad multivariada como supone el modelo, sino la normalidad marginal. Se prefiere en ese caso utilizar el gráfico probabilístico Chi-cuadrado de la distancia de Mahalanobis entre el vector de efectos aleatorios predichos y su esperanza.
- Mediante los gráficos de residuos marginales y condicionales estandarizados versus el índice de las observaciones, se detectaron observaciones atípicas.
- Los gráficos de los residuos de efectos aleatorios y de la distancia de Mahalanobis versus el índice de las unidades permitieron detectar perfiles atípicos.

Se debe considerar revisar la estructura de covariancia en aquellos pacientes que no resulta adecuada, y estudiar la influencia de las observaciones y de los perfiles atípicos sobre la estimación de los parámetros.

En base a las pruebas de hipótesis se concluye que la droga suministrada para sedación en pacientes con STOP-BANG positivos producen niveles de hipnosis medios diferentes (índice BIS). La dexmedetomidina no logra el nivel de hipnosis que se obtiene con el midazolam.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Ankichetty S, Wong J, Chung F. (2011). A systematic review of the effects of sedatives and anesthetics in patients with obstructive sleep apnea. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 27: 447-458.
- Baldini M.; Chiapella M. N.; Fernández M. A.; Guardia S. (2017). *STOP-BANG, una herramienta útil y sencilla para el cribado del síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño*. Medicina (Buenos Aires), 77: 191-195.
- Dempster, A. P.; Ryan, L. M. (1985). *Weighted normal plots*. *J. Amer. Statist. Assoc.* 80, 845-850.
- Davis, C. S. (2002). *Statistical Methods for Analysis of Repeated Measurements*. Springer-Verlag.
- Diggle, P. J.; Heagerty, P.; Liang, K.; Zeger, S. L. (2001). *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford Statistical Science Series, second edition.
- Fitzmaurice, G. M.; Laird, N. M.; Ware, J. H. (2004). *Applied Longitudinal Analysis*. John Wiley & Sons.
- Galecki, A; Burzykowski, T. (2013). *Linear Mixed –Effects Models Using R. Step-by-Step Approach*. Springer-Verlag
- Galecki, A.; Burzykowski, T. (2013) *Linear Mixed-effects Models Using R. A Step by step Approach*. Springer New York Heidelberg Dordrecht London.
- García, M. C.; Rapelli, C. (2012). *Estudio de la validez de los supuestos en los modelos lineales mixtos mediante un análisis de residuos*. Revista FABICIB, vol. 16, pág. 11 a 20.
- García, M. C.; Rapelli, C.; Castellana, N.; Koegel, L. (2014). *Diagnósticos de influencia para modelos lineales mixtos*. Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas, de la Escuela de Estadística.
- García, M. C; Rapelli, C. (2018). *Una comparación de métodos de diagnósticos para los modelos lineales mixtos*. Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas, de la Escuela de Estadística.
- Hilden-Minton, J. A. (1995). *Multilevel Diagnostics for Mixed and Hierarchical Linear Models*. University of California.

- Lange, N. and Ryan, L. (1989). Assessing normality in random effects models. *The Annals of Statistics* 17, 624–642.
- Lesaffre, E. & Verbeke, G. (1998). Local influence in linear mixed models. *Biometrics*, 54, 570–582.
- Nobre, J. S. (2004). *Métodos de Diagnóstico para Modelos Lineares Mistos*. Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de Sao Paulo.
- Nobre, J. S.; Singer, J. M. (2007). *Residual Analysis for Lineal Mixed Model*. *Biometrical Journal*, vol. 49, 6, 863-875.
- Nogueira F.; Nigro C.; Cambursano H.; Borsini E.; Silio J.; Ávila J. (2013). *Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño*. *Medicina* (Buenos Aires), 73: 349-362.
- Pinheiro, J. C.; Bates, D. M. (2000). *Mixed-Effects Model in S and S-plus*. Springer-Verlag.
- Schabenberger, O. *Mixed Model Influence Diagnostics*. SAS Institute Inc., Cary, NC. Paper 189-29.
- Schützenmeister, A. & Piepho, H.P. (2012). Residual analysis of linear mixed models using a simulation approach. *Comput. Stat. Data Anal.*, 56, 1405–1416.
- Singer, J. M.; Rocha, F. M. M.; Nobre, J. S. (2016). *Graphical Tools for Detecting Departures from Linear Mixed Model Assumptions and Some Remedial Measures*. *International Statistical Review*, 0, 0, 1-35.
- Verbeke, G.; Molenberghs, G. (2000). *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Springer-Verlag, New York.



## 9. ANEXO

En esta sección se deducen las expresiones de algunas ecuaciones presentadas en la Sección 5.

Ecuación (5.12)

$$\begin{aligned} RQY &= RM(Y - X\hat{\beta}) = R(R^{-1} - R^{-1}ZC^{-1}Z'R^{-1})(Y - X\hat{\beta}) = (I - ZC^{-1}Z'R^{-1})(Y - X\hat{\beta}) \\ &= (Y - X\hat{\beta}) - ZC^{-1}Z'R^{-1}(Y - X\hat{\beta}) = (Y - X\hat{\beta}) - Z\Gamma Z'M(Y - X\hat{\beta}) \\ &= Y - X\hat{\beta} - Z\hat{b} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} QY &= M(I - XT)Y = M(Y - XTY) = M[Y - X(X'MX)^{-1}X'MY] = \\ &= M[Y - X(X'\Omega^{-1}X)^{-1}X'\Omega^{-1}Y] = M(Y - X\hat{\beta}) \end{aligned}$$

$$\therefore M^{-1}QY = (Y - X\hat{\beta})$$

$$\begin{aligned} \Gamma Z'M &= \Gamma Z'(R^{-1} - R^{-1}ZC^{-1}Z'R^{-1}) = \Gamma(Z'R^{-1} - Z'R^{-1}ZC^{-1}Z'R^{-1}) = \\ &= \Gamma(CC^{-1}Z'R^{-1} - Z'R^{-1}ZC^{-1}Z'R^{-1}) = \Gamma(C - Z'R^{-1}Z)C^{-1}Z'R^{-1} = \\ &= \Gamma\Gamma^{-1}C^{-1}Z'R^{-1} = C^{-1}Z'R^{-1} \end{aligned}$$

Ecuación (5.13)

$$\begin{aligned} \hat{\xi} &= Y - X\hat{\beta} = M^{-1}QY = M^{-1}Q(X\beta + Zb + e) = M^{-1}QX\beta + M^{-1}Q(Zb + e) \\ &= M^{-1}Q(Zb + e) = M^{-1}Q\xi = M^{-1}M(I - T)\xi = [I - (X'\Omega^{-1}X)^{-1}X'\Omega^{-1}]\xi = \\ &= [I - X(X'MX)^{-1}X'M]\xi \\ QX\beta &= [M - MX(X'MX)^{-1}X'M]X\beta = MX\beta - MX(X'MX)^{-1}X'MX\beta = MX\beta - MX\beta \end{aligned}$$

Ecuación (5.14)

$$\hat{\mathbf{e}} = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}} - \mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}} = \mathbf{RQY} = \mathbf{RQ}(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Zb} + \mathbf{e}) = \mathbf{RQX}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{RQ}(\mathbf{Zb} + \mathbf{e}) = \mathbf{RQZb} + \mathbf{RQe}$$

Ecuación (5.15)

$$\begin{aligned}\mathbf{Z}\hat{\mathbf{b}} &= \mathbf{Z}\Gamma\mathbf{Z}'\mathbf{QY} = \mathbf{Z}\Gamma\mathbf{Z}'\mathbf{Q}(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Zb} + \mathbf{e}) = \mathbf{Z}\Gamma\mathbf{Z}'\mathbf{QX}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\Gamma\mathbf{Z}'\mathbf{Q}(\mathbf{Zb} + \mathbf{e}) = \\ &= \mathbf{Z}\Gamma\mathbf{Z}'\mathbf{QZb} + \mathbf{Z}\Gamma\mathbf{Z}'\mathbf{Qe}\end{aligned}$$