

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO



FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ESTADÍSTICA

ANTEPROYECTO DE TESINA

Incorporación de covariables que varían en el tiempo a un modelo mixto

Autor: **Esteban Cometto**

Directora: Noelia Castellana

Codirectora: Cecilia Rapelli

31 de enero de 2023

Índice

1. Introducción	3
2. Objetivos	4
2.1. Objetivo Principal	4
2.2. Objetivos Específicos	4
3. Datos Longitudinales	5
4. Covariables en datos longitudinales	5
4.1. Covariables fijas en el tiempo	6
4.2. Covariables variables en el tiempo	6
4.2.1. Covariables estocásticas y no estocásticas	6
4.2.2. Covariables exógenas y endógenas	6
5. Modelo lineal mixto	7
5.1. Estimación de los parámetros del modelo	8
5.1.1. Método de máxima verosimilitud (ML)	9
5.1.2. Método de máxima verosimilitud restringida (REML)	9
5.1.3. Problemas con la estimación	10
6. Formas de introducir una CVT al modelo	11
6.1. Convertirla en CNVT	11
6.2. Covariable variable en el tiempo	11
6.3. Covariable rezagada	11
6.4. Funcion de las covariables rezagadas	12
6.5. Dividiendo efecto entre-unidad y efecto intra-unidad	12
7. Aplicación	13
7.1. Análisis descriptivo	13
7.2. Modelo propuesto	15
7.2.1. Modelo propuesto para la media	15
7.2.2. Modelo propuesto para la covariancia	15
7.3. Evaluación de la exogeneidad	16
7.4. Incorporación de la CVT	17
7.4.1. Incorporación de covariable fija	17
7.4.2. Incorporación como CVT	18
7.4.3. Incorporación dividiendo efecto entre e intra	20
7.4.4. Comparación de los métodos	21
8. Conclusiones	22

9. Anexo	23
9.1. Elección de efectos aleatorios	23

1. Introducción

Los datos longitudinales están conformados por mediciones repetidas sobre una unidad, las cuales pueden surgir por ser medidas en diferentes momentos o condiciones. Su principal objetivo es estudiar los cambios en el tiempo y los factores que influyen el cambio.

Los modelos mixtos permiten ajustar datos con estas características, donde la respuesta se modela por una parte sistemática que está compuesta por una combinación de características poblacionales que son compartidas por todas las unidades (efectos fijos), y una parte aleatoria que está constituida por efectos específicos de cada unidad (efectos aleatorios) y por el error aleatorio, las cuales reflejan las múltiples fuentes de heterogeneidad y correlación entre y dentro de las unidades.

En estos modelos pueden incorporarse covariables. Las mismas se pueden clasificar en 2 categorías: covariables no variables en el tiempo (CNVT) y covariables variables en el tiempo (CVT). La naturaleza diferente de estas covariables conduce a considerar distintos enfoques para cada una de ellas en el análisis.

Las CNVT son variables independientes que no tienen variación intra-unidad, es decir que el valor de la covariable no cambia para una unidad determinada en el estudio longitudinal. Este tipo de covariables se pueden utilizar para realizar comparaciones entre poblaciones y describir diferentes tendencias en el tiempo.

Las CVT son variables independientes que contienen ambas variaciones, intra y entre unidad, es decir que el valor de la covariable cambia para una unidad determinada a lo largo del tiempo y además puede cambiar para diferentes unidades. Este tipo de covariables tienen los mismos usos que las CNVT, pero además describen la relación dinámica entre la CVT y la respuesta. Sin embargo, esta relación puede estar confundida por valores anteriores y/o posteriores de la covariable y en consecuencia esto puede conducir a inferencias engañosas sobre los parámetros del modelo. Esta tesina realiza una introducción a la problemática de incorporar covariables que varían con el tiempo en modelos mixtos para datos longitudinales, presentando diferentes definiciones de las mismas y enfoques metodológicos.

Se aplican estos conceptos al Programa de Atención y Control de pacientes hipertensos de Fundación ECLA. Este estudio observacional se realizó entre 2014 y 2019 en Rosario y realiza un seguimiento de pacientes hipertensos, registrando en cada visita el tratamiento farmacológico dado al paciente, los valores de la tensión arterial sistólica (TAS) y la adherencia a dicho tratamiento entre otras características. Uno de los objetivos que persigue este estudio es evaluar si la adherencia al tratamiento influye en los valores de la TAS a lo largo del seguimiento. Como la variable adherencia es una CVT, se evaluarán diferentes enfoques para incluirla en un modelo longitudinal mixto que pueda explicar el cambio en la tensión arterial sistólica media a lo largo del tiempo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Principal

Presentar diferentes propuestas metodológicas respecto a la incorporación de covariables que varían con el tiempo en modelos mixtos para datos longitudinales.

2.2. Objetivos Específicos

- Definir los tipos de covariables existentes.
- Describir propuestas de incorporación de covariables que varían en el tiempo en los modelos mixtos.
- Aplicar los conceptos vistos en un estudio sobre la tendencia de la presión arterial en el tiempo para pacientes que siguen cierto tratamiento.

3. Datos Longitudinales

Los datos longitudinales están conformados por mediciones repetidas de una misma variable realizadas a la misma unidad en diferentes momentos o condiciones experimentales.

Dado que las mediciones repetidas son obtenidas de la misma unidad, los datos longitudinales están agrupados. Las observaciones dentro de un mismo agrupamiento generalmente están correlacionadas positivamente. Por lo tanto, los supuestos usuales de independencia y homogeneidad de variancias no son válidos

Existen tres fuentes potenciales de variabilidad que influyen sobre la correlación entre medidas repetidas:

- *Heterogeneidad entre las unidades*: Refleja la propensión natural de las unidades a responder. las unidades tienen diferentes reacciones frente a los mismos estímulos.
- *Variación biológica intra-unidad*: Se espera que la secuencia de medidas repetidas de una unidad tenga un comportamiento determinado, que produce que las mediciones más cercanas sean más parecidas.
- *Error de medición*: Surge debido a los errores de medida.

Estas tres fuentes de variación pueden clasificarse en “*variabilidad entre unidades*” (heterogeneidad entre unidades) y “*variabilidad intra unidades*” (variación biológica intra-unidad y error de medición)

Con el fin de simplificar la notación, se asumirá que los tiempos de medición son los mismos para todas las unidades y que no hay datos faltantes.

Se obtiene una muestra de N unidades cada una con n mediciones repetidas de la variable en estudio, observadas en los tiempos t_1, t_2, \dots, t_n , siendo entonces el número total de observaciones $N^* = Nn$. Se denomina Y_{ij} a la medición sobre la unidad i en la ocasión j , con $i = 1, \dots, N; j = 1, \dots, n$

A cada unidad se le observan las covariables X_{ij} medidas sobre la unidad i en la ocasión j . Se asume que Y_{ij} y X_{ij} son simultáneamente medidas. Esto quiere decir que en un análisis de corte transversal, Y_{ij} y X_{ij} se correlacionan directamente. Sin embargo, para un análisis longitudinal se debe asumir que existe un orden pre-establecido: $(X_{i1}, Y_{i1}), (X_{i2}, Y_{i2}), \dots, (X_{in}, Y_{in})$

Dado que estas fuentes de variabilidad introducen correlación entre las mediciones repetidas, no se pueden utilizar las técnicas habituales, ya que llevarían a inferencias incorrectas sobre los parámetros del modelo.

4. Covariables en datos longitudinales

En los estudios longitudinales, las variables independientes pueden ser clasificadas en dos categorías: CNVT y CVT. La diferencia entre ellas puede conducir a diferentes enfoques de análisis así como también a diferentes conclusiones.

Tanto las CNVT como las CVT se pueden utilizar para realizar comparaciones entre poblaciones y describir diferentes tendencias a lo largo del tiempo. Sin embargo, sólo las CVT permiten describir una relación dinámica entre la covariable y la variable respuesta.

4.1. Covariables fijas en el tiempo

Las CNVT son variables independientes que no presentan variación intra-unidad, es decir, los valores de estas covariables no cambian a lo largo del estudio para una unidad en particular.

Éstas covariables pueden ser fijas por naturaleza (por ejemplo, el sexo biológico de una persona o el grupo de tratamiento) o pueden ser covariables basales (es decir, medidas al inicio del estudio). Las covariables basales son fijas por definición pero pueden ser variables en el tiempo por naturaleza, por ejemplo, la edad varía en el tiempo pero la edad basal es fija.

4.2. Covariables variables en el tiempo

Las CVT son variables independientes que incluyen tanto la variación intra-unidad como la variación entre-unidad. Esto significa que, para una unidad en particular, el valor de la covariable cambia a través del tiempo y puede cambiar también entre diferentes unidades. Por ejemplo, el valor de la presión arterial o la condición de fumador (sí/no).

A continuación se describen diferentes tipos de CVT.

4.2.1. Covariables estocásticas y no estocásticas

Las CVT pueden clasificarse en estocásticas y no estocásticas. Las CVT no estocásticas son covariables que varían sistemáticamente a través del tiempo pero son fijas por diseño del estudio o bien su valor puede predecirse. En cambio, las CVT estocásticas son covariables que varían aleatoriamente a través del tiempo, es decir, los valores en cualquier ocasión no pueden ser estimados ya que son gobernados por un mecanismo aleatorio. Ejemplos de las primeras son: tiempo desde la visita basal, edad, grupo de tratamiento. Ejemplos de las segundas son: valor del colesterol, ingesta de alcohol (sí/no), ingesta de grasas, etc.

4.2.2. Covariables exógenas y endógenas

Otra clasificación de las CVT es en exógenas y endógenas.

Covariables exógenas

Se dice que una CVT es exógena cuando los valores actuales y anteriores de la respuesta en la ocasión j ($\mathbf{Y}_{i1}, \dots, \mathbf{Y}_{ij}$), dados los valores actuales y precedentes de la CVT ($\mathbf{X}_{i1}, \dots, \mathbf{X}_{ij}$), no predicen el valor posterior de \mathbf{X}_{ij+1} . Formalmente, una CVT es exógena cuando:

$$f(\mathbf{X}_{ij+1} | \mathbf{X}_{i1}, \dots, \mathbf{X}_{ij}, \mathbf{Y}_{i1}, \dots, \mathbf{Y}_{ij}) = f(\mathbf{X}_{ij+1} | \mathbf{X}_{i1}, \dots, \mathbf{X}_{ij}) \quad (4.2.1)$$

Y en consecuencia:

$$E(\mathbf{Y}_i|\mathbf{X}_i) = E(\mathbf{Y}_i|\mathbf{X}_{i1}, \dots, \mathbf{X}_{in}) = E(\mathbf{Y}_i|\mathbf{X}_{i1}, \dots, \mathbf{X}_{ij}) \quad (4.2.2)$$

Esta definición implica que la respuesta en cualquier momento puede depender de los valores previos de la variable respuesta y de la CVT, pero será independiente de todos los demás valores de la covariable. Por ejemplo, en un estudio longitudinal en donde se evalúa si el nivel de polución en el aire está asociado a la función pulmonar, es de esperar que el nivel de polución del aire en una determinada ocasión dependa de los niveles observados previamente, pero no se espera que dependa de los niveles de la función pulmonar observados previamente en el sujeto.

Es posible examinar empíricamente la suposición de que una CVT es exógena al considerar modelos de regresión para la dependencia de X_{ij} en Y_{i1}, \dots, Y_{ij-1} (o en alguna función conocida de Y_{i1}, \dots, Y_{ij-1}) y X_{i1}, \dots, X_{ij-1} (o en alguna función conocida de X_{i1}, \dots, X_{ij-1}). La ausencia de cualquier relación entre X_{ij} y Y_{i1}, \dots, Y_{ij-1} , dado el perfil de la covariable anterior X_{i1}, \dots, X_{ij-1} , proporciona soporte para la validez de la suposición de que la CVT es exógena.

Cuando se puede asumir que las CVT son exógenas con respecto a la variable respuesta, se puede dar una interpretación causal a los parámetros de regresión.

Covariables endógenas

Una CVT que no es exógena se define como endógena. Una variable endógena es una variable estocásticamente relacionada con otros factores medidos en el estudio. Esta también puede definirse como una variable generada por un proceso estocástico relacionado con el individuo en estudio. En otras palabras, las CVT endógenas están asociadas con un efecto individual y, a menudo, pueden explicarse por otras variables en el estudio. Cuando el proceso estocástico de una CVT endógena puede ser (al menos parcialmente) explicado por la variable de respuesta, se dice que hay *feedback* entre la respuesta y la CVT endógena. Por ejemplo, cuando se evalúa si la cantidad de actividad física está asociada al nivel de glicemia. El nivel de actividad física en un determinado momento puede estar (o no) asociado a niveles previos y también puede estar asociado a valores previos de glicemia (un paciente con valor de glicemia alto en una visita puede decidir aumentar su nivel de actividad física para ver si este valor se reduce).

5. Modelo lineal mixto

Los modelos lineales mixtos se utilizan habitualmente para analizar los datos longitudinales, debido a que permiten modelar las distintas fuentes de variabilidad presentes en los mismos. Cada unidad tiene una trayectoria individual caracterizada por parámetros y un subconjunto de esos parámetros se consideran aleatorios.

La respuesta media es modelada como una combinación de características poblacionales que son comunes a todos los individuos (efectos fijos) y efectos específicos de la unidad que son únicos de ella (efectos aleatorios).

El modelo lineal mixto para la unidad i se puede expresar en forma matricial como:

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i; \quad i = 1, \dots, N; \quad \mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{in})'$$

Donde:

- \mathbf{Y}_i : Vector de la variable respuesta de la i -ésima unidad, de dimensión $(n \times 1)$
- \mathbf{X}_i : Matriz de diseño de la i -ésima unidad, que caracteriza la parte sistemática de la respuesta, de dimensión $(n \times p)$
- $\boldsymbol{\beta}$: Vector de parámetros de dimensión $(p \times 1)$
- \mathbf{Z}_i : Matriz de diseño de la i -ésima unidad, que caracteriza la parte aleatoria de la respuesta, de dimensión $(n \times k)$
- \mathbf{b}_i : Vector de efectos aleatorios de la i -ésima unidad, de dimensión $(k \times 1)$
- $\boldsymbol{\varepsilon}_i$: Vector de errores aleatorios de la i -ésima unidad, de dimensión $(n \times 1)$

Se supone que $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ y \mathbf{b}_i son independientes.

$$\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim N_n(0, \mathbf{R}_i)$$

$$\mathbf{b}_i \sim N_k(0, \mathbf{D})$$

\mathbf{D} y \mathbf{R}_i son las matrices de variancias y covariancias de los vectores \mathbf{b}_i y $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ respectivamente. A partir de este modelo se obtiene:

- $E(\mathbf{Y}_i/\mathbf{b}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i$ (media condicional o específica de la i -ésima unidad)
- $E(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$ (media marginal)
- $Cov(\mathbf{Y}_i/\mathbf{b}_i) = \mathbf{R}_i$ (variancia condicional)
- $Cov(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{Z}_i\mathbf{D}\mathbf{Z}_i' + \mathbf{R}_i = \boldsymbol{\Sigma}_i$ (variancia marginal)

Generalmente, la matriz \mathbf{D} adopta una estructura de covariancia arbitraria, mientras que la matriz \mathbf{R}_i adopta cualquier otra estructura.

5.1. Estimación de los parámetros del modelo

Bajo el supuesto de que $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ y \mathbf{b}_i se distribuyen normalmente se pueden usar métodos de estimación basados en la teoría de máxima verosimilitud, cuya idea es asignar a los parámetros el valor más probable en base a los datos que fueron observados. Se usarán para estimar los parámetros de la parte media y los de las estructuras de covariancia los métodos de máxima verosimilitud (ML) y máxima verosimilitud restringida (REML) respectivamente

5.1.1. Método de máxima verosimilitud (ML)

Bajo el supuesto de que $\mathbf{Y}_i \sim N_n(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}_i)$ y las \mathbf{Y}_i son independientes entre sí, se obtiene la siguiente función de log-verosimilitud:

$$l = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N n \ln(2\pi) - \frac{1}{2} \ln|\boldsymbol{\Sigma}_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N [(\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta})' \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta})] \quad (5.1.1)$$

Siendo $\boldsymbol{\Sigma}_i$ función del vector $\boldsymbol{\theta}$ que contiene los parámetros de covariancia.

Los estimadores de $\boldsymbol{\beta}$ y $\boldsymbol{\theta}$ son los valores que maximizan esta expresión. Cuando $\boldsymbol{\theta}$ es desconocido (lo que generalmente sucede) se obtiene una ecuación no lineal, por lo que no se puede obtener una expresión explícita de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$. Para encontrar su solución se recurre a métodos numéricos. El estimador del vector $\boldsymbol{\beta}$ resulta:

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \mathbf{Y}_i$$

El estimador $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ resulta insesgado de $\boldsymbol{\beta}$. Cuando $\boldsymbol{\theta}$ es desconocido no se puede calcular de manera exacta la matriz de covariancias de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$. Si el número de unidades es grande se puede demostrar que asintóticamente (Fitzmaurice et al., 2004):

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} \sim N_p(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{V}_{\boldsymbol{\beta}}) \quad \text{donde} \quad \mathbf{V}_{\boldsymbol{\beta}} = \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right)^{-1}$$

5.1.2. Método de máxima verosimilitud restringida (REML)

El inconveniente que posee el método de ML es que los parámetros de covariancia resultan sesgados. Es decir, a pesar de que $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ es un estimador insesgado de $\boldsymbol{\beta}$, no pasa lo mismo con $\boldsymbol{\theta}$. Si el tamaño de muestra es chico, los parámetros que representan las variancias van a ser demasiado pequeños, dando así una visión muy optimista de la variabilidad de las mediciones, es decir, se subestiman los parámetros de covariancia. El sesgo se debe a que en la estimación MV no se tiene en cuenta que $\boldsymbol{\beta}$ es estimado a partir de los datos.

Distintos autores proponen el método de REML para estimar los parámetros del modelo. Este método es una modificación del método de máxima verosimilitud, en el que la parte de los datos usada para estimar $\boldsymbol{\beta}$ está separada de aquella usada para estimar los parámetros de $\boldsymbol{\Sigma}_i$. La función de log-verosimilitud restringida que se propone es:

$$l^* = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N n \ln(2\pi) - \frac{1}{2} \ln|\boldsymbol{\Sigma}_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N [(\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta})' \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta})] - \frac{1}{2} \ln \left| \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right| \quad (5.1.2)$$

Maximizando esta función con respecto a $\boldsymbol{\beta}$ y $\boldsymbol{\theta}$ se obtiene:

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \mathbf{X}_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} \mathbf{Y}_i$$

Donde $\hat{\Sigma}_i$ es el estimador REML de Σ_i

5.1.3. Problemas con la estimación

Pepe y Anderson (1994) mostraron que las ecuaciones 5.1.1 y 5.1.2 llegan a cero solo si se cumple con el supuesto:

$$E[\mathbf{Y}_{ij}|\mathbf{X}_{ij}] = E[\mathbf{Y}_{ij}|\mathbf{X}_{ij}, j = 1, \dots, n] \quad (5.1.3)$$

Con las CNVT, esta suposición se mantiene necesariamente ya que $X_{ij} = X_{ik}$ para todas las ocasiones $k \neq j$. Con las CVT que se fijan por diseño del estudio (por ejemplo, indicador de grupo de tratamiento en una prueba cruzada), la suposición también se cumple ya que los valores de las covariables en cualquier ocasión se determinan a priori por diseño del estudio y de manera completamente no relacionado con la respuesta longitudinal. Sin embargo, cuando una covariable es variable en el tiempo, puede que no necesariamente se mantenga.

En general, cuando (5.1.3) no se cumple, los valores precedentes y/o posteriores de la CVT confunden la relación entre Y_{ij} y X_{ij} , esto puede llevar a estimaciones sesgadas de los parámetros del modelo.

Frente a este escenario, Pepe y Anderson (1994) recomendaron plantear el modelo longitudinal marginal y realizar las estimaciones mediante GEE (ecuaciones de estimación generalizadas) con estructura de correlación independiente ya que este es siempre consistente. La estructura de correlación independiente generalmente tiene una alta eficiencia para la estimación de los coeficientes asociados a CNVT. Sin embargo, para las CVT, Fitzmaurice (1995) muestra que esta estructura puede resultar en una pérdida sustancial de eficiencia para la estimación de los coeficientes asociados a las CVT y proporciona un ejemplo en el que es sólo un 60 % eficiente en relación con la estructura de correlación verdadera.

Por otro lado, Lai y Small (2007) definieron 3 tipos de CVT y luego Lalonde et. al (2014) definieron un cuarto tipo de CVT. Además, propusieron utilizar el “Método generalizado de los momento” (GMM) (Hansen, 1982) en el cual se puede incorporar información sobre la naturaleza de la CVT que se está analizando según su tipo.

En conclusión, para poder utilizar las CVT en un modelo lineal mixto, esta debe cumplir la condición de exogeneidad

6. Formas de introducir una CVT al modelo

Si al evaluar el tipo de la CVT de la manera vista en 4.2.2 resulta ser exógena, se puede introducir en el modelo mixto sin consideraciones adicionales. Esto se debe a que no habrá problemas con la estimación de los parámetros, ya que se cumple el supuesto de independencia condicional.

A continuación, se presentan distintas maneras de introducir la CVT exógena al modelo mixto. De manera de ejemplo, se tomará un caso en el que la variable respuesta “Y” es la tensión arterial y la CVT “X” es el IMC en la ocasión j .

6.1. Convertirla en CNVT

Una solución rápida al problema de las CVT es transformarla en una CNVT, esto se puede lograr resumiendo la información de la misma mediante alguna función como el promedio de los valores de cada individuo y dejarlo fijo a través del tiempo. También podría usarse su valor máximo, mínimo o cualquier transformación que resulte de interés en el estudio. El problema de este enfoque es que se pierde mucha información, dado que se usa una covariable más simple que no refleja la relación dinámica entre la covariable y la respuesta en el tiempo.

En el ejemplo mencionado anteriormente, se podría calcular el IMC promedio de cada uno de los individuos y el modelo resultaría:

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \bar{X}_i + \epsilon_i$$

El coeficiente β_1 se interpreta como el cambio en la tensión arterial por cada cambio de una unidad en el IMC promedio del individuo.

6.2. Covariable variable en el tiempo

Dado que la CVT es exógena, puede incorporarse sin ninguna transformación, el modelo resultaría:

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + \epsilon_i$$

Como se mencionó anteriormente, las CVT contienen efecto intra-unidad y entre-unidad, sin embargo el modelo mixto va a tener solo un coeficiente β_1 . Por lo tanto, el modelo mixto asume convergencia entre los efectos intra-unidad y entre-unidad (es decir, que son equivalentes y ambos pueden ser representados como un único efecto). Si bien el modelo es válido, para obtener una interpretación clara del efecto de la CVT se necesita dividir su efecto en dos coeficientes, como se explicará en la sección 6.5

6.3. Covariable rezagada

En algunas aplicaciones hay justificación previa para considerar la covariable en un rezago k momentos antes de la medición de la respuesta. Por ejemplo, podría interesarnos conocer el efecto del IMC en la ocasión anterior a la actual. Lo más común es que se desconozca el valor k apropiado y se consideren varias opciones diferentes. El modelo mixto se definiría de la siguiente manera:

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_{1k}X_{ij-k}$$

En este modelo, el coeficiente β_{1k} depende explícitamente de la elección del rezago k .

6.4. Funcion de las covariables rezagadas

Una alternativa cuando se quiere utilizar la información de las covariables rezagadas es resumir a través de una función la información de éstas en una sola covariable. Un ejemplo puede ser el valor promedio o acumulado hasta la ocasión actual. Sin embargo, la elección de esta función dependerá del tipo de problema a analizar. Cabe destacar que, al igual que con toda medida resumen, al usar este tipo de covariables se pierde parte de la información. En el ejemplo mencionado, podría ser de interés calcular el IMC promedio hasta la ocasión j , resultando el modelo:

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \bar{X}_{ij} + \epsilon_i$$

Donde \bar{X}_{ij} es el IMC promedio calculado hasta la ocasión j

6.5. Dividiendo efecto entre-unidad y efecto intra-unidad

Otra forma de incorporar la CVT es dividiéndola en dos componentes que reflejen la variación intra-unidad y la variación entre-unidad. Entonces, el coeficiente del modelo que representa a la covariable se puede descomponer en dos:

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_W(X_{ij} - \bar{X}_i) + \beta_B \bar{X}_i + \epsilon_i$$

Donde, \bar{X}_i representa el promedio de todos los valores observados en el tiempo de la CVT para la unidad i , β_W representa el cambio esperado en la media de la variable respuesta asociado con cambios de la CVT dentro de la unidad y β_B representa el cambio esperado en la media de la variable respuesta asociado con cambios de la CVT entre unidades

En el ejemplo del IMC y la tensión arterial, β_W se interpreta como el cambio en la tensión arterial por cada diferencia de una unidad en el IMC de la ocasión j comparado con el IMC promedio de la persona, manteniendo constante el IMC de las ocasiones restantes. Por otro lado, β_B se interpreta como el cambio en la tensión arterial por cada cambio de una unidad en el IMC promedio de la unidad, controlando por el valor del IMC de la ocasión j .

Estos dos efectos permiten medir entonces si la tensión arterial aumenta cuando una persona tiene un IMC mayor que el promedio de la población, y también permiten medir el cambio en la tensión arterial si dicha persona tiene IMC mayor que su promedio habitual.

7. Aplicación

Se cuenta con un programa de atención y control de pacientes hipertensos iniciado en el año 2014 en Rosario que realiza un seguimiento exhaustivo de 560 pacientes de entre 30 y 86 años ($M=58.84$, $DS=9.87$) y, de los cuales un 49.28 % son hombres. Las visitas se realizaron una vez por mes durante 7 meses desde asignado el tratamiento y en cada una de ellas se registró si la persona estaba adhiriendo correctamente al tratamiento y el valor de la tensión arterial sistólica (TAS) ($M=134.10$, $DS=16.07$). Es decir, el seguimiento comenzó a medirse luego de un mes de que los pacientes empezaron el tratamiento.

A fines de centrarse en la CVT se dejaron de lado algunas covariables fijas derivadas de estudios de laboratorio, manteniendo solo algunas covariables sociodemográficas de interés para lograr una estabilidad entre modelos interpretables pero no demasiado complejos, sin perder el objetivo principal de este informe.

7.1. Análisis descriptivo

En esta sección se presentaran diversos gráficos con el fin de describir la población en estudio.

En la figura 7.1.1 se puede observar que en general la TAS se mantiene constante (o con una muy leve pendiente decreciente) a través del tiempo. Esto a simple vista podría resultar desalentador, dado que el propósito del tratamiento es disminuir la TAS a niveles más saludables. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, los pacientes no adhirieron al 100 % el tratamiento, este efecto es el que estudiaremos más adelante. Cabe destacar que las mediciones de los pacientes son equiespaciadas en el tiempo, las desviaciones del eje en el tiempo se deben a una técnica llamada “jitter” que nos permite mover levemente los puntos en el eje x para poder observar mejor la densidad de los mismos.

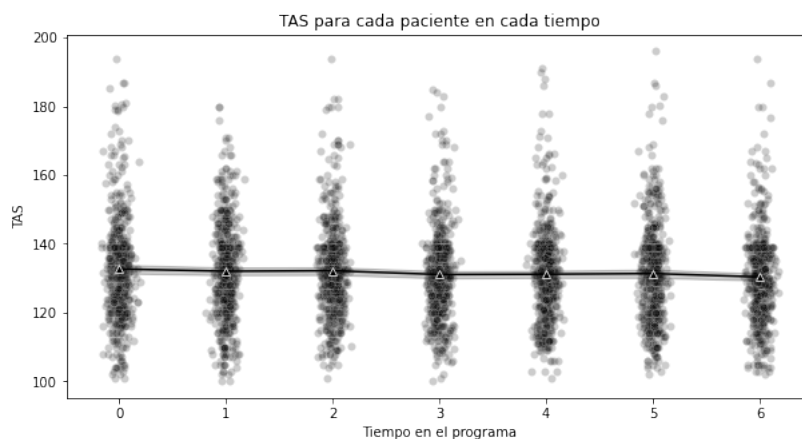


Figura 7.1.1: TAS de cada paciente en cada tiempo

En la figura 7.1.2 se pueden observar las trayectorias individuales de 15 pacientes seleccionados al azar, las pendientes son muy similares entre sí, sin embargo hay variación en la ordenada al origen.

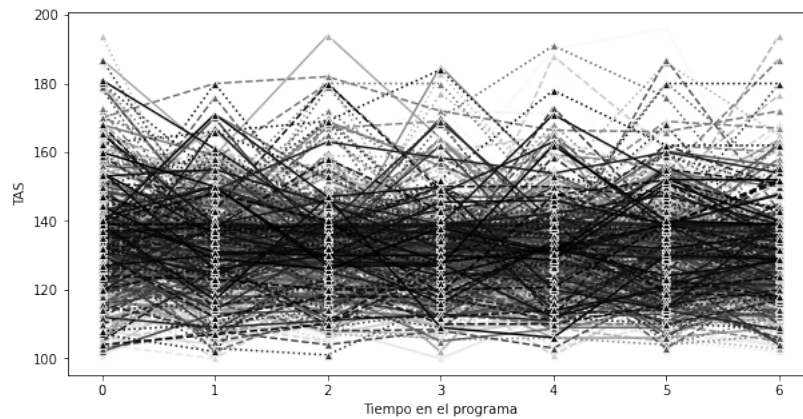


Figura 7.1.2: TAS a través del tiempo de 15 pacientes al azar

Otro gráfico que resulta de interés es observar la evolución de la TAS a través del tiempo pero sobre cada grupo de las covariables fijas, el resultado se expresa en la figura 7.1.3. Para las variables continuas, se utilizó como punto de corte para segmentar en grupos la mediana de sus valores. Podemos observar que en general la TAS disminuye, ya sea en mayor o menor medida, a los largo del tiempo. Analizando las covariables una por una, el IMC parece no tener un efecto significativo, dado que, aunque los pacientes con menor IMC presentan menor TAS, los promedios en cada tiempo caen dentro de los intervalos de confianza de ambos grupos. En cuanto a la edad y el sexo, no parece haber una diferencia significativa en las pendientes pero si parece haber una leve diferencia en las ordenadas al origen, presentando menor TAS los pacientes más jóvenes y de sexo femenino. Por último, los pacientes con antecedentes de diabetes parecen tener una TAS mayor en un comienzo con una pendiente negativa a través del tiempo, mientras que los pacientes que no tienen antecedentes de diabetes comienzan con una TAS mas inferior manteniendola más constante.

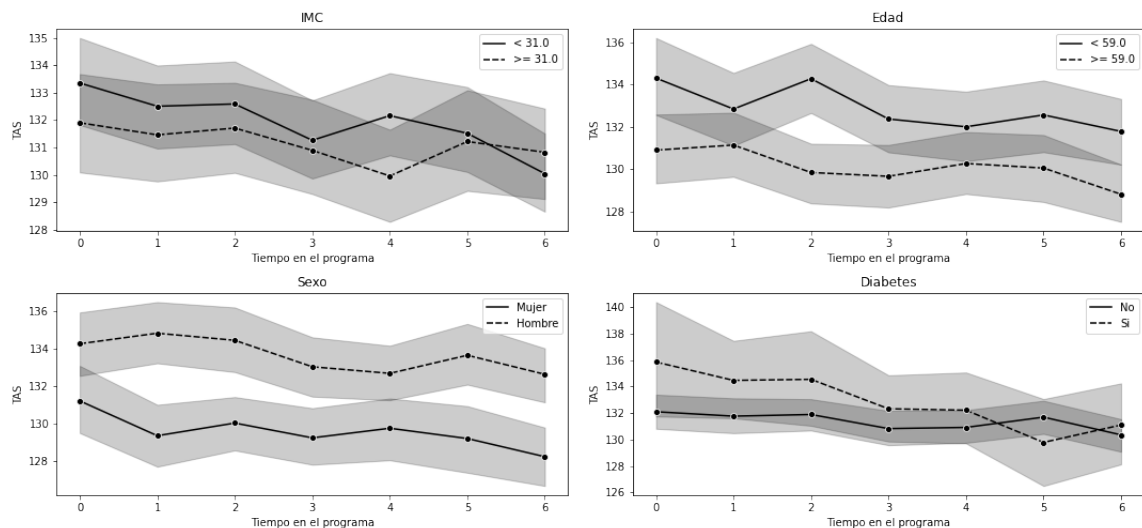


Figura 7.1.3: TAS a través del tiempo según grupos de covariables

Por último, la figura 7.1.4 refleja el efecto de la adherencia al tratamiento sobre la TAS. Para mantener

perfiles no variables en el tiempo, se usa la adherencia total al tratamiento y al igual que antes se divide en base a su mediana, teniendo por un lado los pacientes que adhieren correctamente a más del 86 % del tratamiento (al menos 6 de las 7 ocasiones) y por el otro a los pacientes que adhieren correctamente menos del 86 % del tratamiento (hasta 5 de las 7 ocasiones). Aquí se puede observar que los pacientes que adhieren correctamente al tratamiento parecen tener una pendiente negativa en la TAS a través del tiempo, mientras que los pacientes que no adhieren correctamente mantienen la TAS más constante.

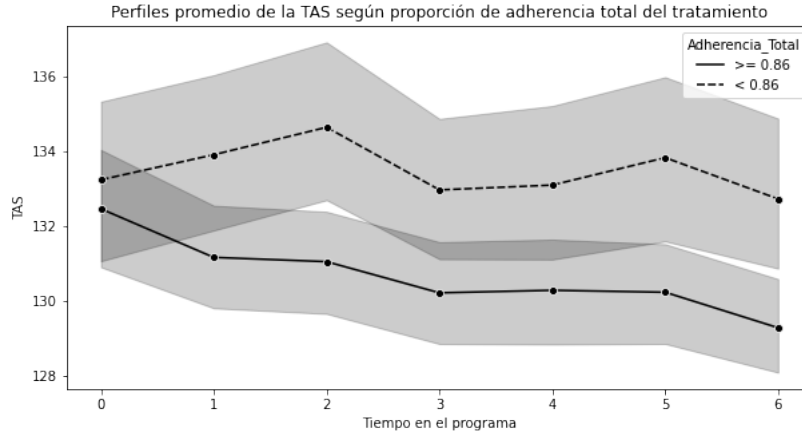


Figura 7.1.4: TAS a través del tiempo según adherencia al tratamiento

7.2. Modelo propuesto

7.2.1. Modelo propuesto para la media

El modelo propuesto 7.2.1 es un modelo simple sin interacciones entre covariables, a pesar de que algunas de ellas podían resultar significativas, con fines de facilitar las interpretaciones de las distintas maneras de incluir la CVT al modelo.

$$\hat{y}_{ij} = 121,311 + b_{0i} + 3,911 \text{ sexo}_i + 0,158 \text{ edad}_i - 0,332 \text{ mes}_j + b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.2.1)$$

7.2.2. Modelo propuesto para la covariancia

En la figura 7.2.1 puede notarse que la mayor parte de la variabilidad total está compuesta por el error de medición dado que la curva no inicia en el cero. Al no haber una pendiente muy pronunciada, la correlación serial también puede considerarse pequeña. Por último, como la curva no llega a la variancia total, esto nos indica que debe explicarse la variancia entre individuos agregando una ordenada aleatoria (ver Anexo 9.1).

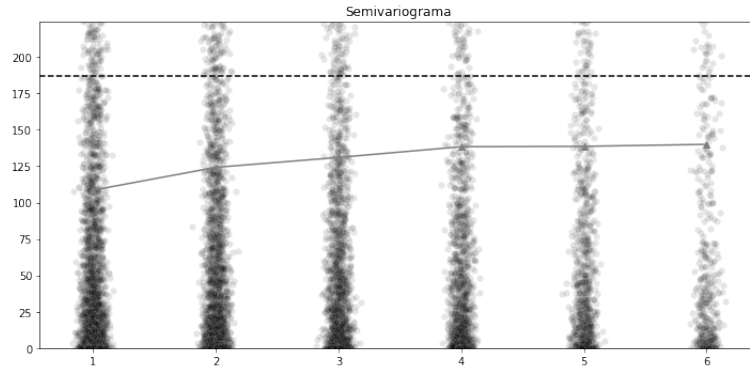


Figura 7.2.1: Semivariograma

Además, se realizaron tests de hipótesis para probar la significación de los efectos aleatorios para la ordenada y la pendiente, resultando ambos significativos. Por lo que la estructura de covariancia elegida para el modelos es una estructura independiente con ordenada y pendiente aleatoria.

Los resultados obtenidos con el modelo propuesto pueden observarse en la tabla 7.2.1.

Tabla 7.2.1: Modelo 1: Modelo propuesto sin CVT

Log-Likelihood			-15427.7627	
AIC			30871.525	
BIC			30921.716	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	121.311	2.355	51.520	< 0,001
Sexo	3.911	0.756	5.174	< 0,001
Edad	0.158	0.039	4.074	< 0,001
Mes	-0.332	0.106	-3.122	0,002

7.3. Evaluación de la exogeneidad

Para evaluar la exogeneidad de la adherencia se ajustaron modelos de regresion logística en cada ocasión, usando como variable respuesta la adherencia en dicha ocasión y como covariables la TAS y la adherencia en la ocasión anterior y el promedio y proporción hasta la ocasión anterior. En la tabla 7.3.1 se presentan los valores de los coeficientes para cada covariable y en paréntesis el p-value asociado a cada uno. Como se puede notar, en ninguna ocasión la adherencia depende de valores anteriores de la TAS, por lo tanto puede considerarse como una covariable exógena.

Tabla 7.3.1: Resultados de la prueba de exogeneidad

Ocasión (t)	$Adherencia_{t-1}$	$\overline{Adherencia}_{t-2}$	TAS_{t-1}	\overline{TAS}_{t-2}
1	1,9302 (< 0,001)	—	0,0057 (0,45)	—
2	2,3047 (< 0,001)	0,5683 (0,044)	-0,0088 (0,343)	0,0075 (0,419)
3	1,9689 (< 0,001)	1,0734 (0,002)	0,0138 (0,17)	-0,017 (0,138)
4	2,2945 (< 0,001)	1,0617 (0,007)	0,0092 (0,441)	-0,0141 (0,307)
5	2,2741 (< 0,001)	1,0698 (0,015)	-0,0008 (0,938)	< 0,0001 (0,996)
6	2,5812 (< 0,001)	1,4609 (0,003)	-0,0005 (0,966)	-0,0072 (0,678)

7.4. Incorporación de la CVT

Como se mencionó anteriormente, hay más de una manera de incorporar una CVT exógena a un modelo mixto, en esta sección compararemos algunas de ellas.

7.4.1. Incorporación de covariable fija

Una de las transformaciones que puede aplicarse sobre la covariable “adherencia al tratamiento” es convertirla en una variable dicotómica, cuyo valor es 1 si el paciente adhirió correctamente en todo el estudio y 0 si adhirió de manera incorrecta en algún mes. En base a los resultados presentados en la tabla 7.4.1, controlando por el resto de las variables, los pacientes con adherencia perfecta presentan una disminución promedio sobre la TAS de 0.666.

$$\hat{y}_{ij} = 120,719 + b_{0i} + 3,845 \text{ sexo}_i + 0,169 \text{ edad}_i - 0,002 \text{ mes}_j - 0,666 \text{ mes}_j * \text{adherencia perfecta}_i + b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.4.1)$$

Tabla 7.4.1: Modelo 2: Incorporación adherencia perfecta

Log-Likelihood			-15418.7275	
AIC			30855.455	
BIC			30911.92	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	120.719	2.320	52.038	< 0,001
Sexo	3.845	0.743	5.176	< 0,001
Edad	0.169	0.038	4.414	< 0,001
Mes	-0.002	0.131	-0.017	0,986
Mes*Adherencia Perfecta	-0.666	0.155	-4.286	< 0,001

Otra manera de incorporar la covariable fija conservando más información es usar la proporción de adherencia correcta al final del estudio. Es decir, si de las 7 ocasiones el paciente adhiere correctamente

al tratamiento en solo 5, el valor que se le asignará es $\frac{5}{7}$ ($\approx 0,71$). Los coeficientes presentados en la tabla 7.4.2 indican que, controlando por el resto de las variables, los pacientes presentan una disminución promedio en la TAS por mes de 1.410 proporcional a la adherencia correcta al tratamiento. Por ejemplo, un paciente que adhiere correctamente sólo al 50 % del tratamiento, tendrá una disminución promedio en su TAS de 0.705 ($1,410 * 0,5$).

$$\hat{y}_{ij} = 120,754 + b_{0i} + 3,776 \text{ sexo}_i + 0,169 \text{ edad}_i + 0,826 \text{ mes}_j - 1,410 \text{ mes}_j * \text{adherencia total}_i + b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.4.2)$$

Tabla 7.4.2: Modelo 3: incorporación adherencia total

Log-Likelihood			-15418.5232	
AIC			30855.046	
BIC			30911.511	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	120.754	2.331	51.814	< 0,001
Sexo	3.776	0.747	5.054	< 0,001
Edad	0.169	0.038	4.391	< 0,001
Mes	0.826	0.287	2.876	0,004
Mes*Adherencia Total	-1.410	0.325	-4.335	< 0,001

7.4.2. Incorporación como CVT

La manera más simple de introducir una CVT exógena a un modelo mixto es en su forma natural. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, su coeficiente no será interpretable y no será difícil sacar conclusiones sobre como afecta la adherencia a la TAS. Los resultados pueden observarse en la tabla. 7.4.3.

$$\hat{y}_{ij} = 120,911 + b_{0i} + 3,772 \text{ sexo}_i + 0,165 \text{ edad}_i + 0,791 \text{ mes}_j - 1,316 \text{ mes}_j * \text{adherencia}_{ij} + b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.4.3)$$

Tabla 7.4.3: Modelo 4: incorporación adherencia en cada ocasión

Log-Likelihood			-15393.8815	
AIC			30805.763	
BIC			30862.228	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	120.911	2.329	51.912	< 0,001
Sexo	3.772	0.747	5.046	< 0,001
Edad	0.165	0.038	4.297	< 0,001
Mes	0.791	0.171	4.613	< 0,001
Mes*Adherencia	-1.316	0.159	-8.279	< 0,001

Otra opción, en lugar de considerar la adherencia en la ocasión actual, es considerarla en la ocasión anterior. Esto permitiría investigar si el tratamiento afecta a la TAS en un determinado intervalo de tiempo y no de manera instantánea. Los resultados se presentan en la tabla 7.4.4.

$$\hat{y}_{ij} = 121,089 + b_{0i} + 3,870 \text{ sexo}_i + 0,162 \text{ edad}_i + 0,089 \text{ mes}_j - 0,501 \text{ mes}_j * \text{adherencia}_{ij-1} + b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.4.4)$$

Tabla 7.4.4: Modelo 5: incorporación adherencia en la ocasión anterior

Log-Likelihood			-15422.5776	
AIC			30863.155	
BIC			30919.62	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	121.089	2.341	51.716	< 0,001
Sexo	3.870	0.751	5.152	< 0,001
Edad	0.162	0.039	4.193	< 0,001
Mes	0.089	0.168	0.531	0,595
Mes*Adherencia lag	-0.501	0.155	-3.228	0,001

Otra opción podría ser transformar la CVT e incorporar la adherencia promedio hasta la ocasión actual. Es decir, si en la ocasión 4 un paciente adhirió correctamente solo en 2 ocasiones, su adherencia promedio será de $\frac{2}{4}$ (0,5). Sin embargo, si adhiere correctamente en la ocasión 5, entonces la adherencia promedio en esa ocasión será $\frac{3}{5}$ (0,6). Los resultados se presentan en la tabla 7.4.5.

$$\hat{y}_{ij} = 120,570 + b_{0i} + 3,777 \text{ sexo}_i + 0,171 \text{ edad}_i + 0,899 \text{ mes}_j - 1,499 \text{ mes}_j * \text{adherencia acumulada}_{ij} + b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.4.5)$$

Tabla 7.4.5: Modelo 6: incorporación adherencia acumulada

Log-Likelihood			-15415.2415	
AIC			30848.483	
BIC			30904.948	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	120.570	2.333	51.669	< 0,001
Sexo	3.777	0.748	5.053	< 0,001
Edad	0.171	0.039	4.448	< 0,001
Mes	0.899	0.267	3.367	0,001
Mes*Adherencia Acumulada	-1.499	0.298	-5.022	< 0,001

7.4.3. Incorporación dividiendo efecto entre e intra

Cuando la CVT es dicotómica, con 0 indicando la ausencia del atributo y 1 la presencia, entonces \bar{X}_i es la proporción en la que una persona presentó el valor codificado con 1 de dicha covariable, por lo que el método anterior resultará en valores extraños para β_W si usamos $X_i - \bar{X}_i$. Por ejemplo, si el valor 1 de la CVT se presentó en el 50 % de las ocasiones, \bar{X}_i tendrá un valor de 0.5 y entonces el término que acompaña a β_W será de -0.5 en las ocasiones que la CVT dicotómica no se presente y 0.5 en las que se presente. En términos de la estimación del modelo esto no genera ningún problema, pero será raro en la interpretación de los parámetros, dado que el parámetro β_W estará siempre presente (nunca estará acompañado de un 0). Por lo tanto, el efecto intra-unidad estará acompañado solo de X_i

Los resultados pueden observarse en la tabla 7.4.6. El coeficiente -1.261 quiere decir que, manteniendo constante la proporción de adherencia total al tratamiento, se espera que la TAS disminuya en promedio 1.261 los meses en los que se adhiere correctamente al tratamiento. Por otro lado, el coeficiente -0.246 quiere decir que, después de controlar por la adherencia al tratamiento en ese mes, se espera que la TAS disminuya en promedio en 0.246 relativo a la proporción de adherencia total.

$$\hat{y}_{ij} = 120,832 + b_{0i} + 3,754 \text{ sexo}_i + 0,167 \text{ edad}_i + 0,946 \text{ mes}_j - 1,261 \text{ mes}_j * \text{adherencia}_{ij} - 0,246 \text{ mes}_j * \text{adherencia total}_i b_{1i} * \text{mes}_j \quad (7.4.6)$$

Tabla 7.4.6: Modelo 7: incorporación la adherencia dividiendo efecto entre e intra persona

Log-Likelihood			-15393.6515	
AIC			30807.303	
BIC			30870.042	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	120.832	2.330	51.855	< 0,001
Sexo	3.754	0.747	5.023	< 0,001
Edad	0.167	0.039	4.333	< 0,001
Mes	0.946	0.286	3.307	0,001
Mes*Adherencia	-1.261	0.178	-7.078	< 0,001
Mes*Adherencia Total	-0.246	0.363	-0.678	0,498

7.4.4. Comparación de los métodos

Tabla 7.4.7: Comparación de modelos

Modelo	Log-Likelihood	AIC	BIC
Modelo 1	-15427.763	30871.525	30921.716
Modelo 2	-15418.727	30855.455	30911.92
Modelo 3	-15418.523	30855.046	30911.511
Modelo 4	-15393.881	30805.763	30862.228
Modelo 5	-15422.578	30863.155	30919.62
Modelo 6	-15415.241	30848.483	30904.948
Modelo 7	-15393.6515	30807.303	30870.042

En la tabla 7.4.7 puede observarse que contemplando los criterios de Log-Likelihood, AIC y BIC, los modelos que mejor ajustan los datos son el Modelo 4 y el Modelo 7, siendo el Modelo 4 ligeramente mejor. Esto tiene sentido ya que el Modelo 4 es el que incorpora la covariable en su manera original, es decir, sin realizar ninguna transformación ni perder parte de su información. Por otro lado, el Modelo 7 realiza algo similar pero de manera interpretable dividiendo su efecto en 2 coeficientes.

8. Conclusiones

Tradicionalmente, los modelos longitudinales fueron pensados para ser ajustados sobre covariables fijas a través del tiempo, pero esto no es algo que suceda siempre en la vida real.

En este informe se ha introducido una manera de categorizar a las covariables variables en el tiempo, específicamente como *exógenas* o *endógenas*, como así también un método para verificar esta clasificación a través de ajustar distintos modelos individualmente para cada ocasión.

Cuando las variables son exógenas pueden añadirse al modelo de la manera tradicional. Sin embargo, se han propuesto diversas transformaciones que pueden ayudar tanto a ajustar de mejor manera los datos como a la interpretación de los coeficientes.

También se mostró un ejemplo con un caso de estudio de pacientes de un programa de atención y control de pacientes hipertensos. En base a estos datos se ajustaron diferentes modelos con las distintas formas mencionadas de introducir la CVT y se realizó una comparación de los mismos.

Como futuros pasos se propone estudiar más en profundida la incorporación de variables endógenas. Dado que muchas de las técnicas existentes hasta el momento no están basadas en el ajuste de modelos lineales mixtos, quedan fuera del alcance de esta tesina.

9. Anexo

9.1. Elección de efectos aleatorios

Para probar la significación de los efectos aleatorios se ajustaron 3 modelos, uno con ordenada y pendiente aleatoria, otro solo con pendiente aleatoria y otro solo con ordenada aleatoria. Los parametros de los 3 modelos fueron estimados con el método de máxima verosimilitud restringida, los resultados pueden observarse en las tablas 9.1.1, 9.1.2 y 9.1.3.

Tabla 9.1.1: Modelo con ambos efectos aleatorios

Log-Likelihood			-15430.8279	
Var(Intercepto)			93.866	
Var(Mes)			2.219	
Cov(Intercepto, Mes)			-8.287	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	121.310	2.361	51.384	< 0,001
Sexo	3.911	0.758	5.160	< 0,001
Edad	0.158	0.039	4.063	< 0,001
Mes	-0.332	0.106	-3.119	0,002

Tabla 9.1.2: Modelo con ordenada aleatoria

Log-Likelihood			-15456.0774	
Var(Intercepto)			62.634	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	121.431	2.356	51.547	< 0,001
Sexo	3.909	0.760	5.143	< 0,001
Edad	0.156	0.039	4.002	< 0,001
Mes	-0.332	0.089	-3.707	< 0,001

Tabla 9.1.3: Modelo con pendiente aleatoria

Log-Likelihood			-15661.8792	
Var(Mes)			3.017	
Covariable	Coef.	Std. Err.	z	$P < z $
Intercepto	121.941	1.636	74.516	< 0,001
Sexo	3.899	0.526	7.414	< 0,001
Edad	0.148	0.027	5.466	< 0,001
Mes	0.332	0.122	-2.719	0,007

Bibliografía

- [1] G. M. Fitzmaurice, N. M. Laird, and J. H. Ware, *Applied Longitudinal Analysis*. John Wiley & Sons, 2004.
- [2] P. J. Diggle, P. Heagerty, K.-Y. Liang, and S. L. Zeger, *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford University Press, 2002.
- [3] D.-G. Chen and J. R. Wilson, *Innovative Statistical Methods for Public Health Data*. Springer International Publishing, 2015.
- [4] L. Hoffman, *Longitudinal Analysis, Modeling Within-Person Fluctuation and Change*. Routledge, 2015.