

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

16 de Febrero de 2022

# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>3</b>
2.1. Objetivo Principal . . . . .	3
2.2. Objetivos Específicos . . . . .	3
<b>3. Metodología</b>	<b>4</b>
<b>4. Materiales</b>	<b>6</b>
<b>5. Cronograma</b>	<b>7</b>

# 1. Introducción

Los estudios longitudinales están conformados por datos obtenidos midiendo repetidamente una variable respuesta a la misma unidad. En este tipo de estudios es también frecuente contar con variables explicativas que se desean incorporar al análisis. Estas covariables pueden ser fijas a lo largo de todo el período (por ejemplo el sexo biológico de una persona) o bien puedan variar a lo largo del seguimiento (por ejemplo el valor de colesterol).

Los modelos lineales mixtos permiten analizar este tipo de datos, modelando, por un lado, la evolución de la respuesta promedio en función del tiempo y las covariables, mediante efectos fijos, y, por otro lado, la variación entre las respuestas repetidas dentro y entre sujetos por medio del error y los efectos aleatorios, respectivamente. Las covariables que varían en el tiempo pueden utilizarse para comparar poblaciones, para describir tendencias en el tiempo, y también para describir relaciones dinámicas con la variable respuesta. La relación entre la covariable que varía en el tiempo y la variable respuesta 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 para datos longitudinales, presentando diferentes definiciones de las mismas y enfoques metodológicos aplicando los conceptos en un estudio de hipertensión arterial.

## **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.
- Evaluar 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. Metodología

En un modelo mixto, cada unidad tiene una trayectoria individual caracterizada por parámetros individuales. 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), considerando las dos fuentes de variación (intra y entre) presentes en los datos longitudinales.

Este modelo supone implícitamente que la media condicional de la respuesta  $j$ -ésima, dado  $X_{i1}, \dots, X_{in_i}$ , depende solo de  $X_{ij}$ .

$$E(Y_{ij}|\mathbf{X}_i) = E(Y_{ij}|X_{i1}, \dots, X_{in_i}) = E(Y_{ij}|X_{ij}) \quad (1)$$

Con las covariables fijas en el tiempo, esta suposición se mantiene necesariamente ya que  $X_{ij} = X_{ik}$  para todas las ocasiones  $k \neq j$ . Con covariables variables en el tiempo (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 (1) 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.

Se dice que una covariable que varía en el tiempo es exógena cuando los valores actuales y anteriores de la respuesta en la ocasión  $j$  ( $Y_{i1}, \dots, Y_{ij}$ ), dados los valores actuales y precedentes de la CVT ( $X_{i1}, \dots, X_{ij}$ ), no predicen el valor posterior de  $X_{ij+1}$ . De lo contrario, se dice que la CVT es endógena.

Cuando las covariables son variables en el tiempo, los parámetros de regresión no necesariamente tienen la interpretación causal implícita incluso cuando (1) se cumple. A los parámetros de regresión se les puede dar una interpretación causal solo cuando se puede asumir además que las CVT son exógenas con respecto a la variable de respuesta.

Existen diferentes formas de incorporar las CVT al modelo según los objetivos de la investigación y el tipo de covariable (endógena / exógena) ya sea realizando transformaciones de interés o bien considerando la covariable sin transformar.

Puede ser de interés resumir la información de la CVT para cada individuo en un único valor e incorporarla como una covariable fija en el tiempo, sin embargo de esta forma se pierde la información longitudinal de la covariable y la interpretación de los parámetros del modelo resulta confusa.

Otra forma de incorporar la CVT es dividiendo su efecto en dos componentes: efecto entre-individuos y efecto intra-individuos e introducirla como dos covariables diferentes.

También pueden realizarse transformaciones a la CVT: resumiendo los valores observados hasta la ocasión  $j$  (por ejemplo el promedio), considerando mediciones rezagadas, etc e introducir al modelo las covariables transformadas. Si se desea incorporar la CVT sin ninguna transformación es necesario evaluar si la covariable es exógena. En caso contrario (covariable endógena) se requiere aplicar modelos más sofisticados.

## 4. Materiales

Los datos que se utilizarán provienen de un programa de atención y control de pacientes hipertensos iniciado en el año 2014 en Rosario que realiza un seguimiento exhaustivo de 560 pacientes. Este programa contempla: efectores no médicos supervisados, tratamiento farmacológico genérico para la hipertensión y utilización de un algoritmo terapéutico sistematizado. En cada visita se registran tanto características de los pacientes, del tratamiento y de los valores de la tensión arterial. En particular, se desea evaluar si la variable “adherencia al tratamiento farmacológico” influye en los valores de la tensión arterial sistólica a lo largo del seguimiento. Dicha variable se evaluó a través de un cuestionario validado que otorga como resultado una respuesta dicotómica: adhiere - no adhiere. Este cuestionario se realizó en cada visita. Como la adherencia al tratamiento farmacológico es una CVT, se evaluarán diferentes enfoques para incluirla en un modelo mixto que pueda explicar el cambio en la tensión arterial sistólica media a lo largo del tiempo.

Un aspecto a tener en cuenta en este trabajo es que, si bien contamos con mucha otra información para obtener modelos que describan de mejor manera el comportamiento de la tensión arterial sistólica, nos centraremos en modelos más simples con respecto a las covariables fijas con el fin de no perder de vista la relación entre la variable respuesta y la CVT.

Para el desarrollo del análisis de los datos se utilizará el lenguaje Python.

## **5. Cronograma**

### **Octubre 2020 - Julio 2021**

- Revisión bibliográfica sobre covariables que varían en el tiempo para modelos longitudinales

### **Agosto 2021 - Octubre 2021**

- Procesamiento y análisis de la información

### **Noviembre 2021 - Abril 2022**

- Elaboración de informe

### **Mayo 2022 - Junio 2022**

- Revisión de informe

### **Julio 2022**

- Fecha tentativa de presentación



## 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.