

BIOMETRÍA II

CLASE 11

DISEÑO DE MEDIDAS REPETIDAS

Adriana Pérez
Depto de Ecología, Genética y Evolución
FECN, UBA

Efecto del tratamiento con broncodilatadores para el tratamiento del asma

2

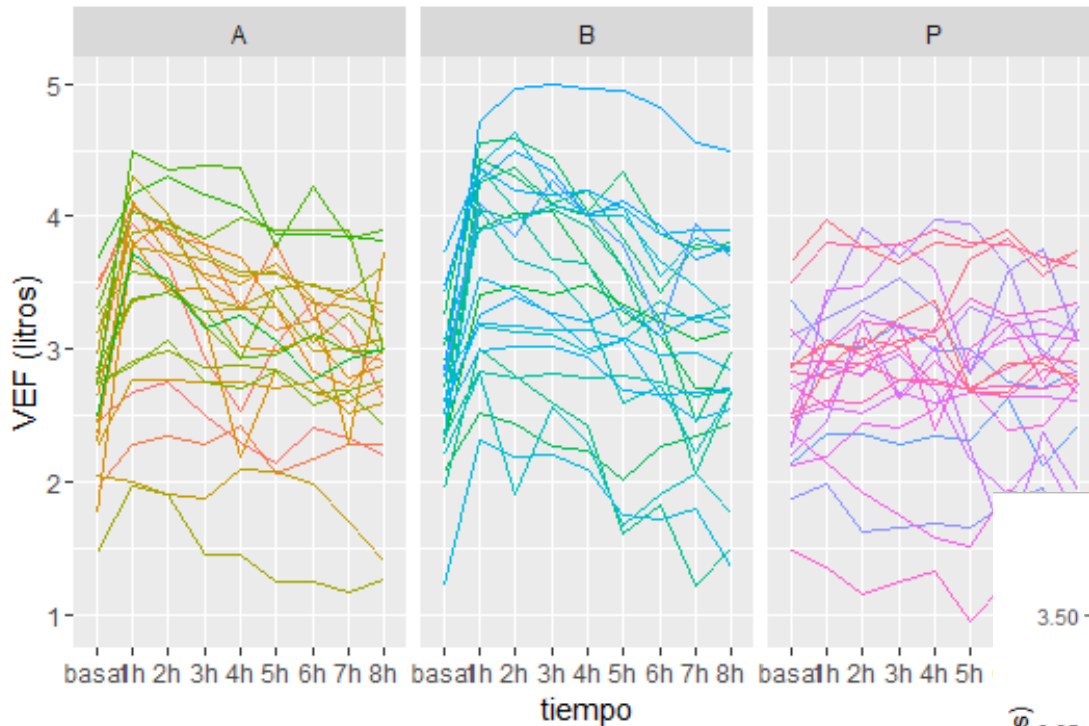
- 72 pacientes asmáticos fueron asignados en forma aleatoria y balanceada a uno de los siguientes tratamientos: droga A, droga B o placebo (P)
- Se midió el volumen espiratorio forzado (VEF) antes de la administración del tratamiento (basal) y a intervalos de 1 hora luego de esta, hasta las 8 hs

- UE para el tratamiento
- VR
- Tipo, potencial distribución de probabilidades
- VE
- Tipo, de efectos fijos o aleatorios

paciente	droga	tiempo	vef
1	A	basal	2.46
1	A	1h	2.68
1	A	2h	2.76
1	A	3h	2.50
1	A	4h	2.30
1	A	5h	2.14
1	A	6h	2.40
1	A	7h	2.33
1	A	8h	2.20
2	A	basal	3.50
2	A	1h	3.95
2	A	2h	3.65
2	A	3h	2.93

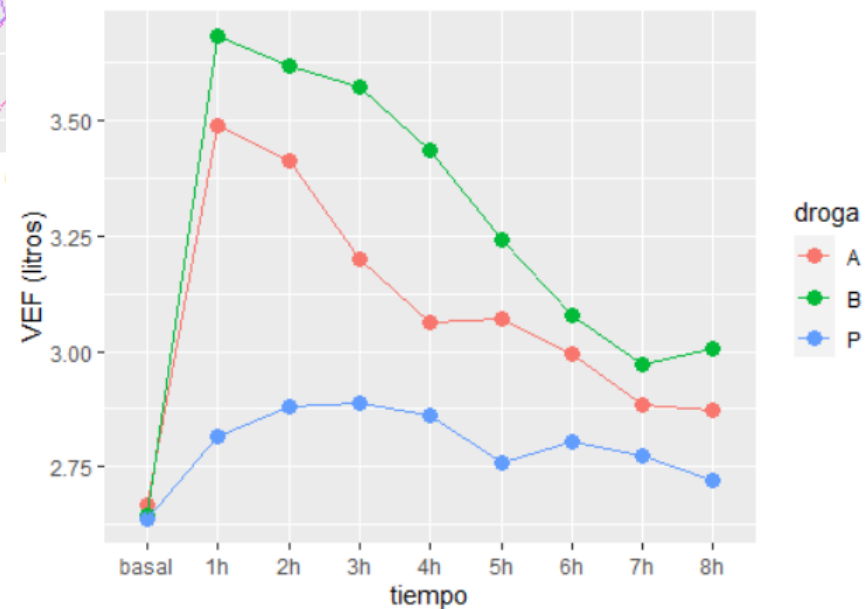
Spaguetti plots / Gráficos de perfiles

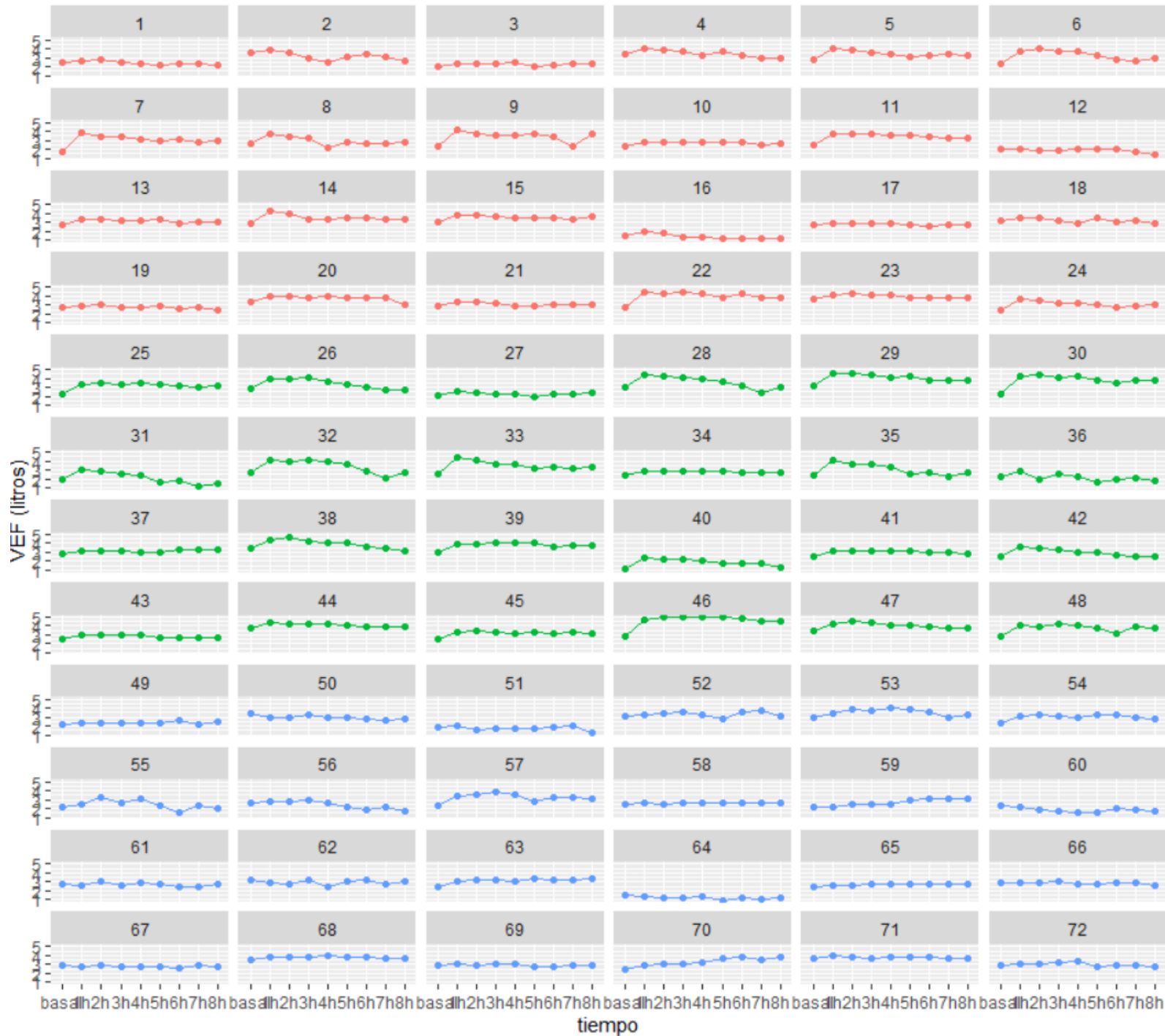
3



Un Id único
por paciente

asma.csv





Diseño de medidas repetidas

5

- Se utiliza cuando una misma unidad experimental es sometida a mediciones sucesivas a lo largo del tiempo o en cierto orden
- Proporcionan información sobre **tendencias en el tiempo** de la variable respuesta bajo distintas condiciones (tratamientos)
- Se los denominan también **datos longitudinales**
- Las observaciones efectuadas sobre la misma ue están **correlacionadas** – acarrear un mismo efecto de ue - y no pueden por tanto considerarse como observaciones independientes
- Debemos modelar esa estructura de correlación. Y como ya vimos hay dos opciones:
- Eso se hace mediante distintos modelos para la matriz de covarianza

¿Cómo modelamos datos correlacionados?

6

- **Modelos Condicionales**, sujeto-específicos (efectos fijos + efectos aleatorios). El modelo incluye VE de efecto aleatorio. Esto induce la correlación entre observaciones

Las mediciones de VEF a lo largo del tiempo para cada individuo se modelan individualmente para cada individuo. Ordenada al origen: efecto aleatorio (distinto para cada sujeto). Esto resulta en residuos independientes. Permite estimar componentes de varianza. `lme`, `lmer`

- **Modelos Marginales** (efectos fijos + estructura de correlación residual). El modelo incluye una estructura de correlación explícita entre las observaciones (matriz de covarianzas).

Las mediciones de VEF para cada individuo se modelan con un modelo de regresión lineal múltiple de efectos fijos y se explicita la estructura de correlación de los residuos dentro de cada individuo con una matriz de covarianza. `gls`

Varianza, covarianza, correlación?

7

- **Varianza:** es el promedio de las desviaciones a la media, elevadas al cuadrado. Es una medida de la variabilidad de UNA variable. [Y]

$$\sigma_Y^2 = E(Y - E_Y)^2 = \frac{\sum (y_i - \mu_Y)^2}{N}$$

- **Covarianza:** es una medida de la variación conjunta de DOS variables aleatorias cuantitativas. [Y₁Y₂]

$$\begin{aligned} Cov_{Y_1Y_2} &= \sigma_{Y_1Y_2} = E(Y_1 - E_{Y_1})(Y_2 - E_{Y_2}) = \\ &= \frac{\sum (y_{i1} - \mu_{Y_1})(y_{i2} - \mu_{Y_2})}{N} \end{aligned}$$

- Estimador insesgado de la varianza:

$$S_Y^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{n-1}$$

- Estimador insesgado de la covarianza:

$$S_{Y_1Y_2} = \frac{\sum (y_{i1} - \bar{y}_1)(y_{i2} - \bar{y}_2)}{n-1}$$

Covarianza

8

- Las variables asociadas en forma directa tienen covarianza positiva, mientras que las asociadas en forma indirecta, la tienen negativa

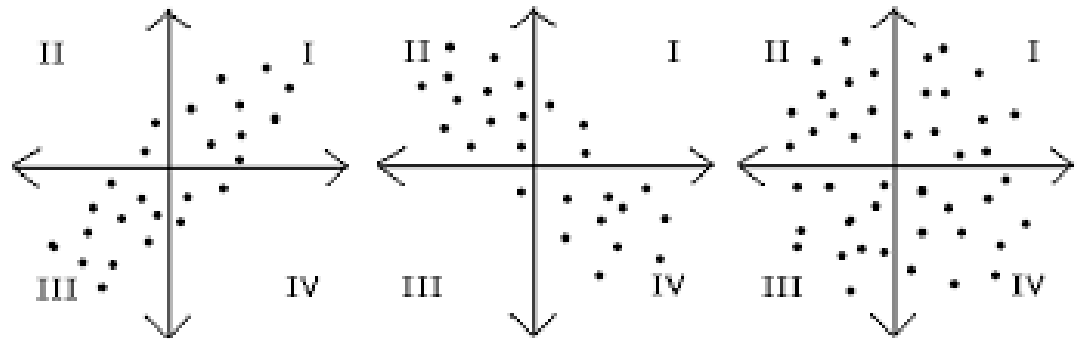
- Además

$$\sigma_{YY} = \sigma_Y^2$$

$$\sigma_{Y_1Y_2} = \sigma_{Y_2Y_1}$$

$$\sigma_{aY} = 0$$

$$-\infty < \sigma_{Y_1Y_2} < +\infty$$



$$\sigma_{Y_1Y_2} = E(Y_1 - E_{Y_1})(Y_2 - E_{Y_2})$$

- Si dos variables son independientes, su covarianza vale o (la recíproca no es necesariamente cierta)

Correlación

9

- Coeficiente de correlación lineal de Pearson: es una estandarización de la covarianza. Sin unidades

$$\rho_{Y_1Y_2} = \frac{\sigma_{Y_1Y_2}}{\sigma_{Y_1}\sigma_{Y_2}}$$

- Además $\rho_{YY} = 1$

$$\rho_{Y_1Y_2} = \rho_{Y_2Y_1}$$

$$\rho_{aY} = 0$$

$$-1 < \rho_{Y_1Y_2} < +1$$

- Si dos variables son independientes el coeficiente vale 0
- Equivale a calcular la covarianza con las variables estandarizadas

- Estimador insesgado del coeficiente de correlación de Pearson:

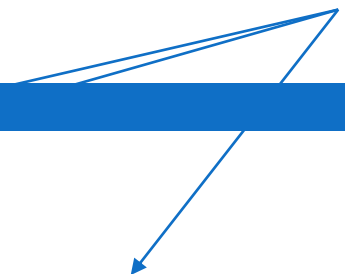
$$r_{Y_1Y_2} = \frac{S_{Y_1Y_2}}{S_{Y_1}S_{Y_2}}$$

- Se deduce que la covarianza puede expresarse como:

$$\sigma_{Y_1Y_2} = \rho_{Y_1Y_2}\sigma_{Y_1}\sigma_{Y_2}$$

Asociación en medidas repetidas

Podemos pensarlos como
distintas variables

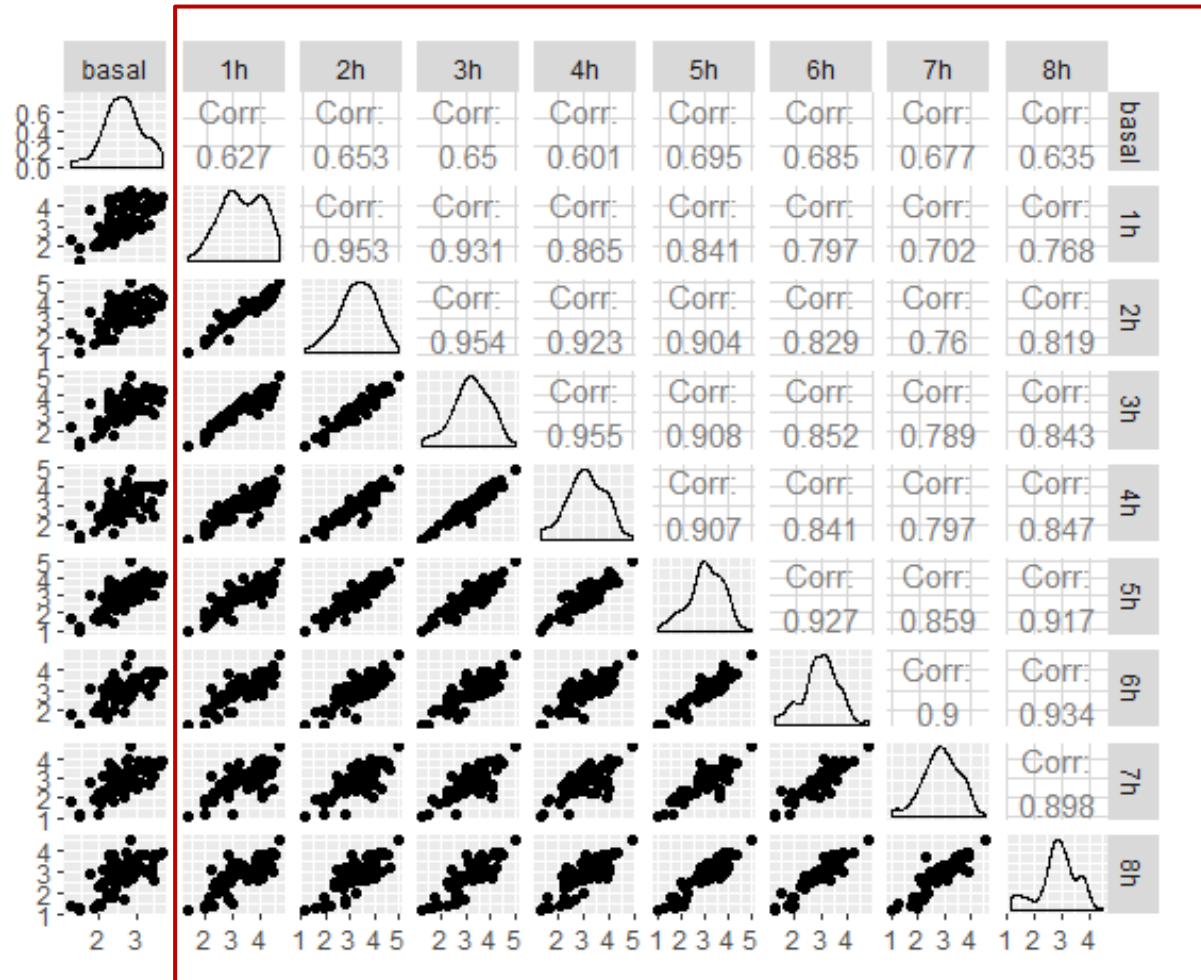


10

paciente	droga	basal	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h
1	A	2.46	2.68	2.76	2.50	2.30	2.14	2.40	2.33	2.20
2	A	3.50	3.95	3.65	2.93	2.53	3.04	3.37	3.14	2.62
3	A	1.96	2.28	2.34	2.29	2.43	2.06	2.18	2.28	2.29
4	A	3.44	4.08	3.87	3.79	3.30	3.80	3.24	2.98	2.91
5	A	2.80	4.09	3.90	3.54	3.35	3.15	3.23	3.46	3.27
6	A	2.36	3.79	3.97	3.78	3.69	3.31	2.83	2.72	3.00
7	A	1.77	3.82	3.44	3.46	3.02	2.98	3.10	2.79	2.88
8	A	2.64	3.67	3.47	3.19	2.19	2.85	2.68	2.60	2.73
9	A	2.30	4.12	3.71	3.57	3.49	3.64	3.38	2.28	3.72
10	A	2.27	2.77	2.77	2.75	2.75	2.71	2.75	2.52	2.60

Formato “wide” vs “long”

Matriz de diagramas de dispersión



Las observaciones están asociadas

Matriz de covarianza Σ

12

paciente	droga	basal	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h
1	A	2.46	2.68	2.76	2.50	2.30	2.14	2.40	2.33	2.20
2	A	3.50	3.95	3.65	2.93	2.53	3.04	3.37	3.14	2.62
3	A	1.96	2.28	2.34	2.29	2.43	2.06	2.18	2.28	2.29
4	A	3.44	4.08	3.87	3.79	3.30	3.80	3.24	2.98	2.91
5	A	2.80	4.09	3.90	3.54	3.35	3.15	3.23	3.46	3.27
6	A	2.36	3.79	3.97	3.78	3.69	3.31	2.83	2.72	3.00
7	A	1.77	3.82	3.44	3.46	3.02	2.98	3.10	2.79	2.88
8	A	2.64	3.67	3.47	3.19	2.19	2.85	2.68	2.60	2.73
9	A	2.30	4.12	3.71	3.57	3.49	3.64	3.38	2.28	3.72
10	A	2.27	2.77	2.77	2.75	2.75	2.71	2.75	2.52	2.60

Solo 4
tiempos para
que las
matrices
sean chicas

$$\Sigma = \begin{matrix} & \begin{matrix} T1 & T2 & T3 & T4 \end{matrix} \\ \begin{matrix} T1 \\ T2 \\ T3 \\ T4 \end{matrix} & \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{21} & \sigma_{31} & \sigma_{41} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{32} & \sigma_{42} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{43} \\ \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

- ✓ en la diagonal principal, las **varianzas** de cada variable σ_i^2 . En el resto, las **covarianzas** σ_{ij} entre pares de variables
- ✓ Matriz cuadrada y **simétrica** ($\sigma_{12} = \sigma_{21}$)
- ✓ Matriz no estandarizada, tiene unidades
- ✓ Σ : matriz poblacional, S: matriz muestral

Estructura de la matriz de covarianza para medidas repetidas

13

- Simple
 - Simetría compuesta `corCompSymm`
 - Autoregresiva de orden 1 (AR1) `corAR1`
 - Toeplitz o autoregresivo general
 - Desestructurada `corSymm`
 - Autoregresiva continua de orden 1 o Interdependencia de primer orden `corCAR1`
- Requieren tiempos igualmente espaciados
- Se pueden combinar con varianzas heterogéneas

Estructura simple de la matriz de covarianza Σ

14

- Si las observaciones fuesen independientes (i.e. suponiendo que en cada tiempo se midió a un individuo distinto, o todos los diseños vistos antes de mixtos) las covarianzas son nulas.

$$\begin{array}{c} T1 \quad T2 \quad T3 \quad T4 \\ T1 \begin{bmatrix} \sigma^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma^2 \end{bmatrix} \\ T2 \\ T3 \\ T4 \end{array}$$

Suponiendo homocedasticidad
Más parsimoniosa; más restringida

$$\begin{array}{c} T1 \quad T2 \quad T3 \quad T4 \\ T1 \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_4^2 \end{bmatrix} \\ T2 \\ T3 \\ T4 \end{array}$$

No suponiendo homocedasticidad
(varident)

de parámetros?

Estructura de simetría compuesta

15

- Si los datos provienen de la misma UE no son independientes y por lo tanto la covarianza entre mediciones sucesivas no es nula
- Suponiendo misma varianza en cada tiempo y misma covarianza entre tiempos:

$$\sigma_{Y_1 Y_2} = \rho_{Y_1 Y_2} \sigma_{Y_1} \sigma_{Y_2} = \rho \sigma^2$$

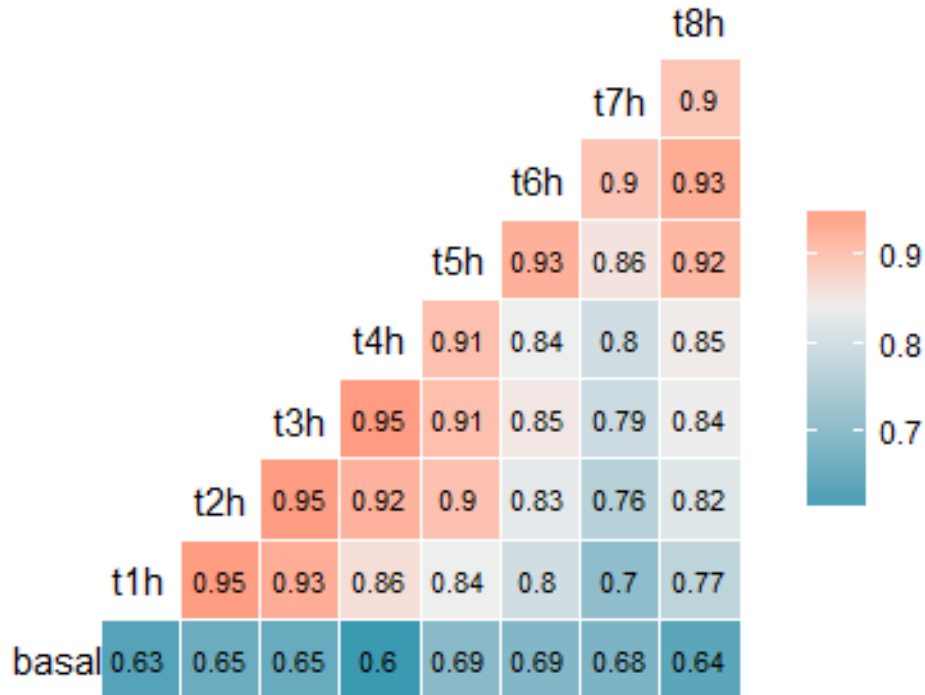
$$\begin{array}{c} T1 \quad T2 \quad T3 \quad T4 \\
 \begin{array}{c} T1 \\ T2 \\ T3 \\ T4 \end{array} \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{21} & \sigma_{31} & \sigma_{41} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{32} & \sigma_{42} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{43} \\ \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} \sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \sigma^2 \end{bmatrix} = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & \rho & 1 \end{bmatrix}
 \end{array}$$

Matriz de simetría compuesta
corCompSymm

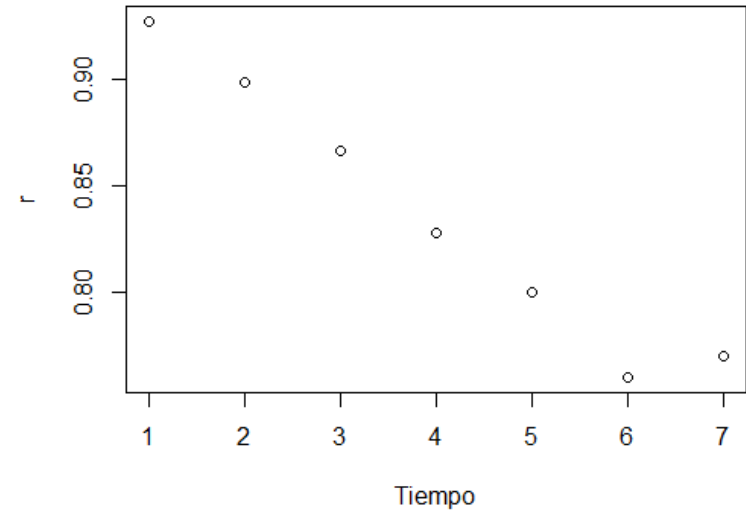
- Asume igual correlación entre cualquier par de MR

de parámetros?

Matriz de correlación (heatmap)



Coeficiente de correlación vs lapso entre tiempos



- La matriz de simetría compuesta puede ser poco realista en DMR: las observaciones adyacentes estarán más fuertemente asociadas que las más alejadas en el tiempo. Sin embargo puede funcionar para tiempos cortos.
- Es esperable en DBA, en anidados, en diseño de parcela dividida

Estructura autoregresiva de primer orden

17

- Supongamos que la correlación entre tiempos disminuye exponencialmente según la distancia entre tiempos Δt : $\rho_{t_i, t_{i+\Delta t}} = \rho^{\Delta t}$
- Supongamos que la correlación entre las observaciones de dos tiempos con la misma diferencia de tiempo es siempre la misma, ρ

$$\sigma^2 \begin{matrix} & \begin{matrix} T1 & T2 & T3 & T4 \end{matrix} \\ \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Matriz de correlación autoregresiva
de primer orden AR1
corAR1

- Para tiempos igualmente espaciados. Si no es el caso, usar Autoregresiva continua de orden 1 o Interdependencia de primer orden **corCAR1**
- Estos modelos suponen homocedasticidad (σ^2 común) pero pueden modelarse con heterocedasticidad

Matriz desestructurada

18

- No hay restricciones sobre los parámetros de la matriz
- Es la menos parsimoniosa, con menores restricciones (mayor cantidad de parámetros)

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{cccc}
 & T1 & T2 & T3 & T4 \\
 T1 & \sigma^2 & \sigma_{21} & \sigma_{31} & \sigma_{41} \\
 T2 & \sigma_{12} & \sigma^2 & \sigma_{32} & \sigma_{42} \\
 T3 & \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma^2 & \sigma_{43} \\
 T4 & \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma^2
 \end{array}
 \end{array}$$

Matriz de correlación
desestructurada
corSymm

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{cccc}
 & T1 & T2 & T3 & T4 \\
 T1 & \sigma_1^2 & \sigma_{21} & \sigma_{31} & \sigma_{41} \\
 T2 & \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{32} & \sigma_{42} \\
 T3 & \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{43} \\
 T4 & \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2
 \end{array}
 \end{array}$$

parámetros

Desestructurada homogénea: $t(t-1)/2$

Desestructurada heterogénea: $t(t+1)/2$

Modelos marginales

Modelamos la estructura de covarianza

19

- Ajusta un modelo general para la estructura promedio de la población de individuos
- No incluye VE de efectos aleatorios
- Se explicita una estructura para la matriz de covarianza de los errores

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \gamma_k + \varepsilon_{ijk} \quad i = 1 \text{ a } 3, j = 1 \text{ a } 8, k = 1 \text{ a } 24$$

$$\varepsilon_{ijk} \approx N(0, \Sigma_j)$$

- ✓ donde Y_{ijk} es la respuesta de cada individuo a cada tiempo
- ✓ μ es la media general o media de la población
- ✓ α_i es el efecto fijo del tratamiento i
- ✓ β_j es el efecto fijo del tiempo j
- ✓ $\alpha\beta_{ij}$ es el efecto de la interacción fija tratamiento-tiempo
- ✓ γ_k es el valor basal
- ✓ ε_{ijk} es el error aleatorio

- En formato “regresión con v.indicadoras” (un plomo):

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 \text{droga}A_i + \beta_2 \text{droga}B_i + \beta_3 T_{2i} + \beta_3 T_{3i} + \dots + \beta_{10} T_{2i} + \beta_{11} T_{3i} + \dots + \varepsilon_i$$

Modelos marginales

```
library(nlme)  
gls
```

20

#Modelo 1: Simetría compuesta.

```
m1<-gls(vef ~droga*tiempo+basal, correlation = corCompSymm(form =  
~ 1 | paciente), bd)
```

#Modelo 2: Simetría compuesta. varianzas distintas

```
m2<-gls(vef ~droga*tiempo+basal, correlation = corCompSymm(form =  
~ 1 | paciente), bd, weights=varIdent(form= ~ 1|tiempo ))
```

#Modelo 3: AR1, varianzas iguales

```
m3<-gls(vef ~droga*tiempo+basal, correlation = corAR1(form = ~ 1  
| paciente), bd)
```

#Modelo 4: AR1, varianzas distintas

```
m4<-gls(vef ~droga*tiempo+basal, correlation = corAR1(form = ~ 1  
| paciente), bd, weights=varIdent(form= ~ 1|tiempo ))
```

#Modelo 5: matriz desestructurada

```
m5<-gls(vef ~droga*tiempo+basal, correlation = corSymm(form = ~ 1  
| paciente), bd)
```

Simetría compuesta

```
> summary(m1)
```

Generalized least squares fit by REML

Model: vef ~ droga * tiempo + basal

Data: bd2

	AIC	BIC	logLik
	401.2902	517.707	-173.6451

Correlation structure: Compound symmetry

Formula: ~1 | paciente

Parameter estimate(s):

Rho
0.7656626

```
> getVarCov(m1)
```

Marginal variance covariance matrix

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]
[1,]	0.26938	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626
[2,]	0.20626	0.26938	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626
[3,]	0.20626	0.20626	0.26938	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626
[4,]	0.20626	0.20626	0.20626	0.26938	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626
[5,]	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.26938	0.20626	0.20626	0.20626
[6,]	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.26938	0.20626	0.20626
[7,]	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.26938	0.20626
[8,]	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.20626	0.26938

Standard Deviations: 0.51902 0.51902 0.51902 0.51902 0.51902 0.51902 0.51902 0.51902

$$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

$$\sigma_{Y_1 Y_2} = \rho_{Y_1 Y_2} \sigma_{Y_1} \sigma_{Y_2} \quad \rho = \frac{\sigma_{Y_1} \sigma_{Y_2}}{\sigma_{Y_1 Y_2}} = \frac{\sigma_{Y_1 Y_2}}{\sigma^2} \quad \hat{\rho} = \frac{0.20626}{0.26938} = 0.766$$

Simetría compuesta con varianzas distintas

```
> summary(m2)
```

```
Generalized least squares fit by REML
```

```
Model: vef ~ droga * tiempo + basal
```

```
Data: bd2
```

```
      AIC      BIC    logLik  
409.8817 556.4807 -170.9409
```

```
Correlation Structure: Compound symmetry
```

```
Formula: ~1 | paciente
```

```
Parameter estimate(s):
```

```
      Rho  
0.7676804  $\hat{\rho}$ 
```

```
Variance function:
```

```
Structure: Different standard deviations per stratum
```

```
Formula: ~1 | tiempo
```

```
Parameter estimates:
```

1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h
1.000000	1.029784	1.001406	1.096472	1.071529	1.034628	1.128791	1.116516

Requiere tiempos
igualmente espaciados

```
> anova(m1,m2,m3,m4, m5)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
m1	1	27	401.2902	517.7070	-173.64508			
m2	2	34	409.8817	556.4807	-170.94086	1 vs 2	5.40844	0.6102
m3	3	27	329.0350	445.4519	-137.51752	2 vs 3	66.84668	<.0001
m4	4	34	324.5664	471.1653	-128.28318	3 vs 4	18.46869	0.0100
m5	5	54	261.4179	494.2516	-76.70896	4 vs 5	103.14842	<.0001



```
> summary(m5)
```

Generalized least squares fit by REML

Model: vef ~ droga * tiempo + basal

Data: bd2

	AIC	BIC	logLik
	261.4179	494.2516	-76.70896

Correlation Structure: General

Parámetros:

- 1 varianza
- 28 covarianzas
- 24 (8x3) medias
- 1 Beta

```
> getVarCov(m5)
```

Marginal variance covariance matrix

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]
[1,]	0.26467	0.23843	0.23576	0.20718	0.18119	0.18029	0.13272	0.16837
[2,]	0.23843	0.26467	0.24099	0.22902	0.21071	0.18381	0.14981	0.18112
[3,]	0.23576	0.24099	0.26467	0.24009	0.21212	0.19635	0.16386	0.19186
[4,]	0.20718	0.22902	0.24009	0.26467	0.21395	0.19133	0.17070	0.19507
[5,]	0.18119	0.21071	0.21212	0.21395	0.26467	0.22473	0.18971	0.22059
[6,]	0.18029	0.18381	0.19635	0.19133	0.22473	0.26467	0.21254	0.23109
[7,]	0.13272	0.14981	0.16386	0.17070	0.18971	0.21254	0.26467	0.21365
[8,]	0.16837	0.18112	0.19186	0.19507	0.22059	0.23109	0.21365	0.26467

Standard Deviations: 0.51446 0.51446 0.51446 0.51446 0.51446 0.51446 0.51446 0.51446

Modelo condicional

24

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + B_{k(i)} + \varepsilon_{ijk}$$

$i=1,2,3$
 $j=1,\dots,9$
 $k=1,\dots,24$

- donde y_{ijk} es la respuesta de cada individuo a cada tiempo
- μ es la media general o media de la población
- α_i es el efecto fijo del tratamiento i
- β_j es el efecto del tiempo k
- $\alpha\gamma_{ik}$ es el efecto de la interacción tratamiento-tiempo
- $B_{k(i)}$ es el efecto aleatorio del nivel j anidado en i (individuo anidado en tratamiento)
- ε_{ijk} es el error aleatorio

$$B_{k(i)} \approx NID(0, \sigma_{indiv}^2)$$

$$\varepsilon_{ijk} \approx NID(0, \sigma_e^2)$$

$B_{k(i)}$ y ε_{ijk} independientes entre sí

Modelo condicional

library(nlme)
nlme

25

No se modela la matriz de covarianza y se incluye el efecto aleatorio de individuo anidado en droga:

```
m6<-nlme(vef ~droga*tiempo+basal, random = ~1|paciente, bd)
```

La matriz de covarianza que se induce implícitamente es la de **simetría compuesta**. Es decir que equivale a:

```
m1<-gls(vef ~droga*tiempo+basal, ~ 1 | paciente), correlation = corCompSymm(form =
```

Los resultados para los efectos fijos son los mismos, pero estima componentes de varianza

No es muy aplicable a DMR

```
> summary(m6)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: bd2

	AIC	BIC	logLik
	401.2902	517.707	-173.6451

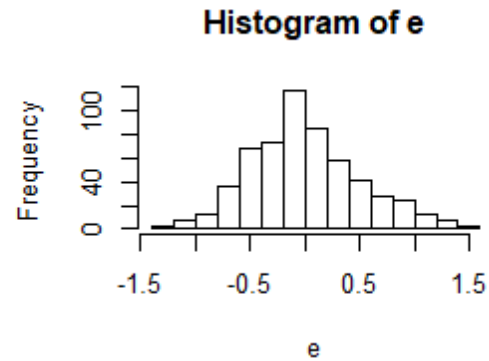
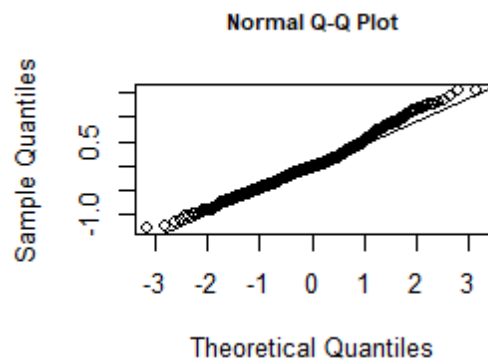
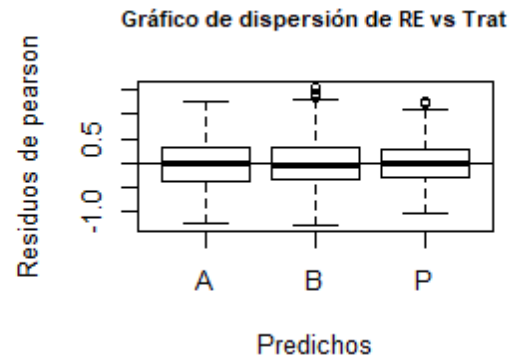
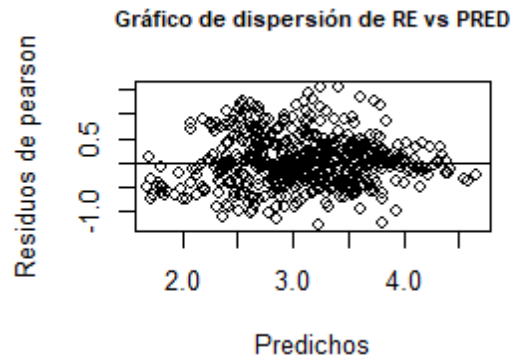
Random effects:

Formula: ~1 | paciente

	(Intercept)	Residual
StdDev:	0.4541552	0.2512505

Supuestos m5

26



```
> anova(m5)
```

Denom. DF: 551

	numDF	F-value	p-value
(Intercept)	1	3526.681	<.0001
droga	2	9.776	1e-04
tiempo	7	13.251	<.0001
basal	1	82.045	<.0001
droga:tiempo	14	3.963	<.0001

- ¿Son paralelos los perfiles de respuesta en los grupos?
- Si son paralelos, ¿difieren entre tratamientos?
- Si son paralelos, ¿son constantes en el tiempo?

```
> CLD(emmeans(m5, pairwise ~ droga | tiempo))
```

tiempo = 1h:

droga	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL	group
P	2.826998	0.1050225	551	2.620705	3.033292	1
A	3.471804	0.1050309	551	3.265494	3.678114	2
B	3.689948	0.1050156	551	3.483668	3.896228	2

tiempo = 2h:

droga	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL	group
P	2.892832	0.1050225	551	2.686538	3.099125	1
A	3.395137	0.1050309	551	3.188827	3.601447	2
B	3.625364	0.1050156	551	3.419084	3.831644	2

tiempo = 3h:

droga	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL	group
P	2.898248	0.1050225	551	2.691955	3.104542	1
A	3.182221	0.1050309	551	2.975911	3.388530	1
B	3.576198	0.1050156	551	3.369918	3.782478	2

tiempo = 4h:

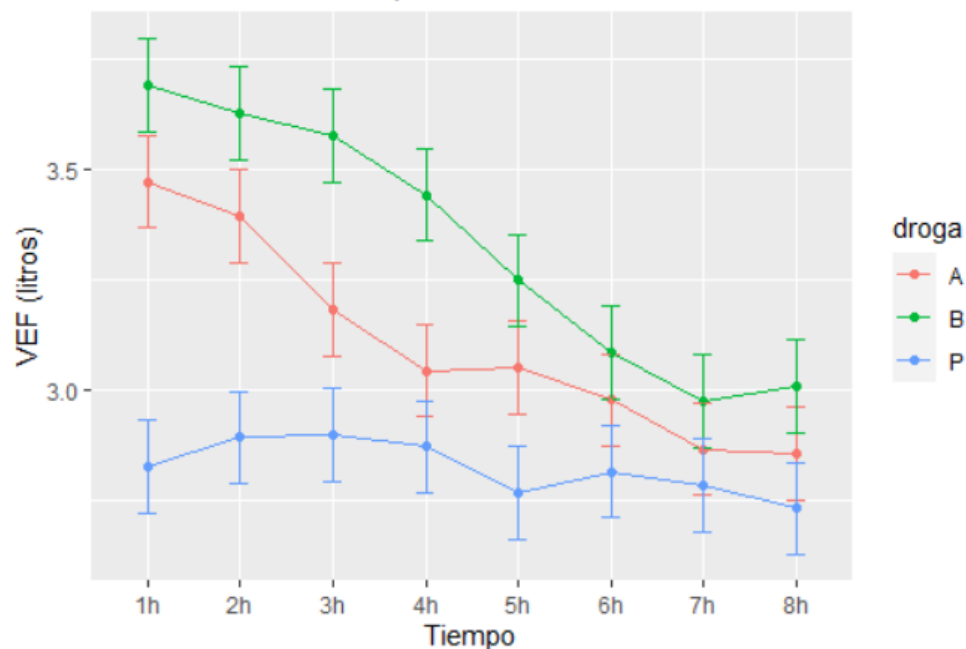
droga	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL	group
P	2.871582	0.1050225	551	2.665288	3.077875	1
A	3.044721	0.1050309	551	2.838411	3.251030	1
B	3.442448	0.1050156	551	3.236168	3.648728	2

tiempo = 5h:

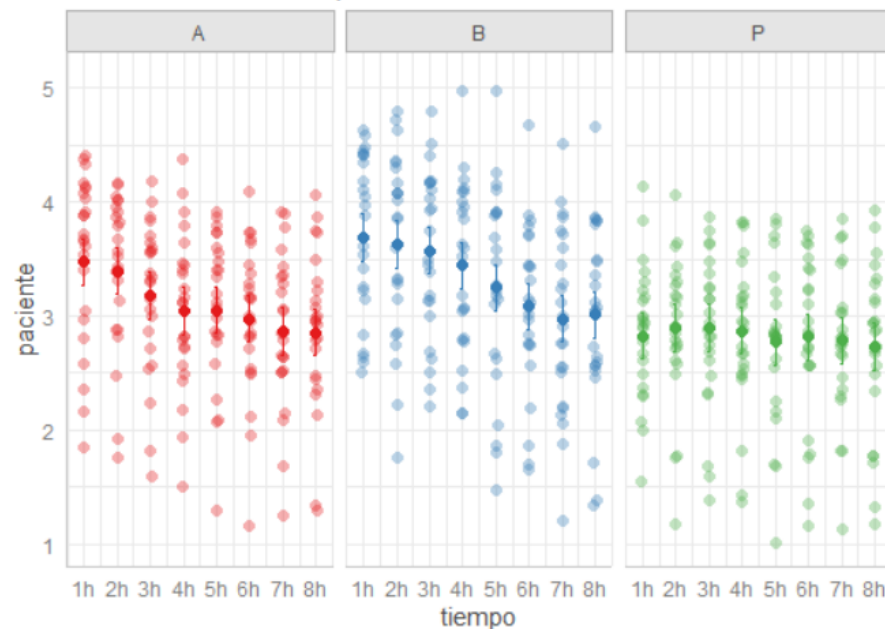
droga	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL	group
P	2.768665	0.1050225	551	2.562371	2.974959	1
A	3.051804	0.1050309	551	2.845494	3.258114	12
B	3.248281	0.1050156	551	3.042001	3.454561	2

Variación de VEF en función del tiempo según tratamiento

Media \pm error estándar a partir del modelo




Predicted values of paciente



Otras opciones de análisis de MR

28

- Reducir el número de observaciones por individuo a 1, de manera de romper la dependencia entre observaciones:
 - ▣ Si se midieron sólo dos tiempos (inicial y final) calcular para cada individuo la **diferencia** en la respuesta (final-inicial por ejemplo) y aplicar un anova de un factor
 - ▣ Usar como VR el **área bajo la curva** para cada individuo
 - ▣ Modelar solo observaciones a un tiempo (final por ejemplo) 
- Usar el valor inicial como covariable. En experimentos, puede evitar que exista interacción significativa
- MANOVA (anova multivariado): supone una matriz de covarianzas desestructurada. Baja potencia si hay pocas réplicas en relación al DMR univariado

Diseño de parcela dividida (split plot)

- Se usa cuando se requieren UE mayores para un factor que para el otro
- Uno de los factores tratamiento (Factor A) se asigna a unidades experimentales de mayor tamaño (**parcela principal**) y dentro de cada parcela principal se identifican **subparcelas** o parcelas de menor tamaño sobre las cuales se asigna al azar el segundo factor tratamiento (Factor B)
- La aleatorización está **restringida** y es en dos etapas:
 - 1° los niveles del factor A en las parcelas principales
 - 2° los niveles del factor B en cada subparcela

A ₁	B ₁	B ₃	B ₄	B ₂
A ₃	B ₄	B ₂	B ₁	B ₃
A ₂	B ₄	B ₃	B ₂	B ₁

Parcela dividida

A ₁	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
A ₃	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
A ₂	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄

Medidas repetidas

Experiencias de largo plazo para el manejo de una hierba invasora de pastizales:

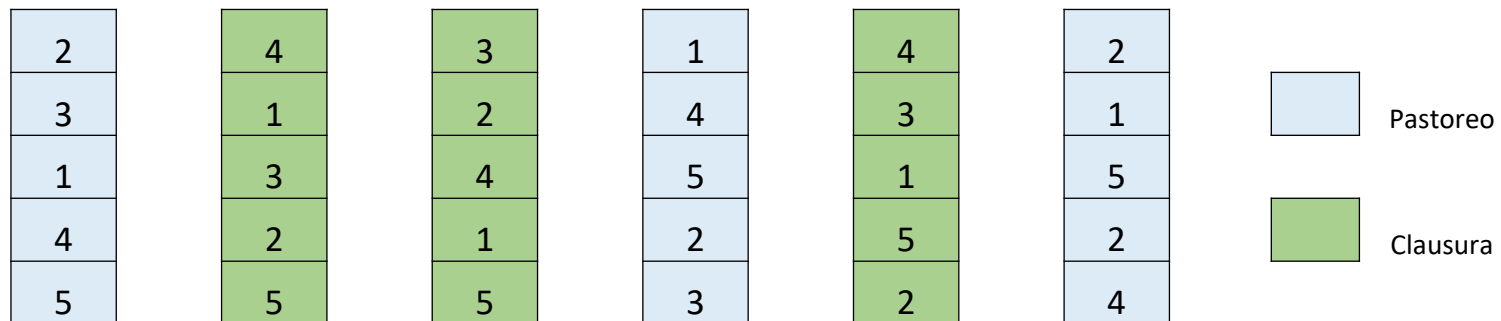
El caso de *Hieracium pilosella* L. en la Estepa Fueguina

Ecología Austral 24:135-144. Agosto 2014

P.A. CIPRIOTTI¹; M.B. COLLANTES²; C. ESCARTÍN³; S. CABEZA⁴; R.B. RAUBER⁵ & K. BRAUN²

El experimento a campo se estableció en la Estancia Cullen, ubicada al norte de la estepa Fueguina, en un sector utilizado para la implantación de pasturas hace 30 años y con una cobertura actual promedio de la especie invasora mayor al 15%. Se seleccionaron **seis áreas homogéneas** de aproximadamente 1 ha (parcelas) que contuvieran aproximadamente al menos 100 parches de *H. pilosella* de aproximadamente 2 m de diámetro. Tres de las seis parcelas delimitadas fueron seleccionados al azar y excluidas al ganado ovino mediante la construcción de un cerco permanente. De este modo, se consideraron a las tres parcelas abiertas al pastoreo doméstico pertenecientes al tratamiento "**pastoreo**" y a las tres parcelas excluidas al ganado ovino correspondientes al tratamiento "**clausura**". Antes del establecimiento del experimento, las seis parcelas (con y sin pastoreo) tuvieron un manejo y carga animal similar durante las últimas décadas. Además, todas las parcelas tenían una posición topográfica, pendiente del terreno, cobertura vegetal y composición florística similar, incluyendo la cobertura de la maleza exótica *H. pilosella* (ca. 35%).

Dentro de cada parcela se establecieron **cinco sub-parcelas** (5 x 5 m) asegurando por lo menos la existencia de un parche de *H. pilosella* (diámetro aprox. 2 m), lo que resultó en un total de 30 subparcelas. Cuatro tratamientos de control y un testigo sin tratar fueron asignados al azar a las sub-parcelas: (1) Testigo sin tratar; (2) Inter-siembra de pastura + fertilización NP con fosfato diamónico; (3) Fertilización NP con fosfato diamónico; (4) Aplicación de herbicida selectivo de hoja ancha; y (5) Aplicación de herbicida no selectivo. Las variables de respuesta estudiadas al final de la séptima estación de crecimiento fueron la cobertura de la maleza, la cobertura de las formas de vida dominantes y la cobertura de suelo descubierto.



Análogo al DMR (parcela ppal ≈ individuos anidados en factor A; subparcela ≈ tiempos (pero con niveles del factor B aleatorizados))

Biblio

32

An Integrated Shiny App for a Course on Repeated Measurements Analysis (completed)

March 18, 2016

By Dimitris Rizopoulos

Repeated Measurements Analysis

The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying '127.0.0.1:4904'. The main content area of the browser shows a Shiny application interface. At the top, there are four tabs: 'Code', 'Output', 'Help', and 'Slides'. Below the tabs, the title 'Statistical Analysis of Repeated Measurements Data' is displayed in blue. The main content area contains the following text:

Statistical Analysis of Repeated Measurements Data

Dimitris Rizopoulos
Department of Biostatistics, Erasmus University Medical Center
d.rizopoulos@erasmusmc.nl

March 27 – 31, 2017

On the left side of the Shiny app interface, there are two input fields:

- Select chapter:** A dropdown menu with 'Chapter 0' selected.
- Select section:** A dropdown menu that is currently empty.

Ver
script