

# MODELOS MULTINIVEL: UNA APLICACIÓN A DATOS LONGITUDINALES EN UNA INVESTIGACION MÉDICA

Minerva Montero Díaz\*, Ernestina Castells Gil\*\*, Isabel Lantigua Maldonado,\*\*\*

\*Instituto de Cibernética, Matemática y Física, Cuba

\*\*Facultad de Matemática, Universidad de La Habana, Cuba

\*\*\*Hospital Pediátrico de Centro Habana, Cuba

## RESUMEN:

Durante los últimos años los modelos multinivel han sido utilizados frecuentemente en el análisis de datos longitudinales, especialmente en el campo de la educación. En este trabajo se presenta una aplicación de esta metodología en la investigación médica y se discuten las ventajas de estos modelos sobre los métodos clásicos. La motivación parte de un problema de Anestesiología en el que se desea estudiar la influencia de dos dispositivos de inducción anestésica sobre la tensión arterial. La aplicación pone en evidencia las potencialidades de los modelos multinivel para el análisis de datos longitudinales

## ABSTRACT:

During the last years the multilevel models have been frequently utilized in the analysis of longitudinal data, especially in the field of education. In this paper an example of application in medical research is presented and are discussed the advantages of these models over the classical ones. The motivation emerges of a problem of anesthesiology which we desire study the influence of two anesthetic induction devices on the pressure blood. The application evidence the power of the multilevel models for the longitudinal data analysis.

**KEY WORDS:** repeated measures, random coefficients, regression analysis, Anesthesiology.

MSC : 62H99

## 1 INTRODUCCIÓN

El manejo de la vía aérea durante el acto quirúrgico continúa siendo motivo de gran preocupación por parte de los anestesiólogos. Entre los dispositivos de inducción anestésica más usados en la actualidad se encuentran el tubo endotraqueal y la máscara laríngea.

La intubación traqueal, que hoy los anestesiólogos realizan de manera rutinaria, es la técnica preferida para el control de la vía aérea, sin embargo, su aplicación exitosa no siempre es posible. La máscara laríngea surge entonces como una técnica alternativa para los casos en que la intubación endotraqueal no sea factible. En los últimos años la máscara laríngea ha ganado en popularidad y la literatura médica la reporta entre las menos riesgosas, por lo que se espera pueda ser implementada de forma habitual en pacientes que no tengan contraindicaciones. Resulta entonces de particular interés realizar algunos estudios sobre la efectividad y eficacia de esta técnica de inducción anestésica.

Es obvio que una presión arterial estable disminuye el riesgo de complicaciones durante la intervención quirúrgica. En este artículo se presenta un estudio comparativo entre el tubo

---

\* Instituto de Cibernética, Matemática y Física

Calle E No. 309 % 13 y 15, Vedado

La Habana, Cuba

Fax: (537) 333373

e-mail: minerva@icmf.inf.cu

endotraqueal y la máscara laríngea para investigar los efectos de estos dos dispositivos sobre la presión arterial en tres momentos del acto quirúrgico.

El problema que se presenta en este trabajo, se reconoce como un estudio longitudinal o de medidas repetidas (Verbeke & Molenberghs, 2000; Molinero, 2001). El análisis parte de un enfoque tradicional de los datos, destacándose los problemas asociados con su uso. Posteriormente el problema se trata desde un enfoque de modelación multinivel (Goldstein, 1995) mostrándose cómo éste es capaz de ofrecer una manera de examinar formas complejas de variación entre individuos.

En la actualidad, es notable el uso de la modelación multinivel en el análisis de datos longitudinales en investigaciones científicas de diferentes ramas del saber. En Cuba, sin embargo, la aplicación de esta técnica es poco difundida dentro de la literatura médica. Este trabajo, propone la utilización de los modelos multinivel en un problema de Anestesiología y trata de presentar a los investigadores las potencialidades de estos modelos en las investigaciones de salud.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos presentados en este trabajo provienen de un estudio de casos. Se incluyeron N=99 pacientes que habían sido programados electivamente para ser intervenidos quirúrgicamente. Estos fueron aleatoriamente divididos en dos grupos para recibir dos tipos de inducción anestésica, ya sea a través de la máscara laríngea (Dispositivo I) o el tubo endotraqueal (Dispositivo II). En el primer grupo hay  $n_1=50$  pacientes y en el segundo grupo,  $n_2=49$  pacientes. El interés primario en esta investigación es estudiar la influencia del tipo de dispositivo en el comportamiento de la tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD) de los pacientes.

A cada paciente se le midió la TAS y la TAD en tres tiempos diferentes:

$T_0$ : cinco minutos antes de la inducción anestésica.

$T_1$ : inmediatamente después de colocar el dispositivo en la vía aérea.

$T_2$ : cinco minutos después de colocado el dispositivo.

En la Tabla 1 se presentan las respuestas medias de la TAS y la TAD en cada una de las tres ocasiones ( $T_0$ ,  $T_1$  y  $T_2$ ) para cada grupo definido por el tipo de dispositivo empleado. Observe las diferencias entre las medias de cada grupo después de aplicado el dispositivo.

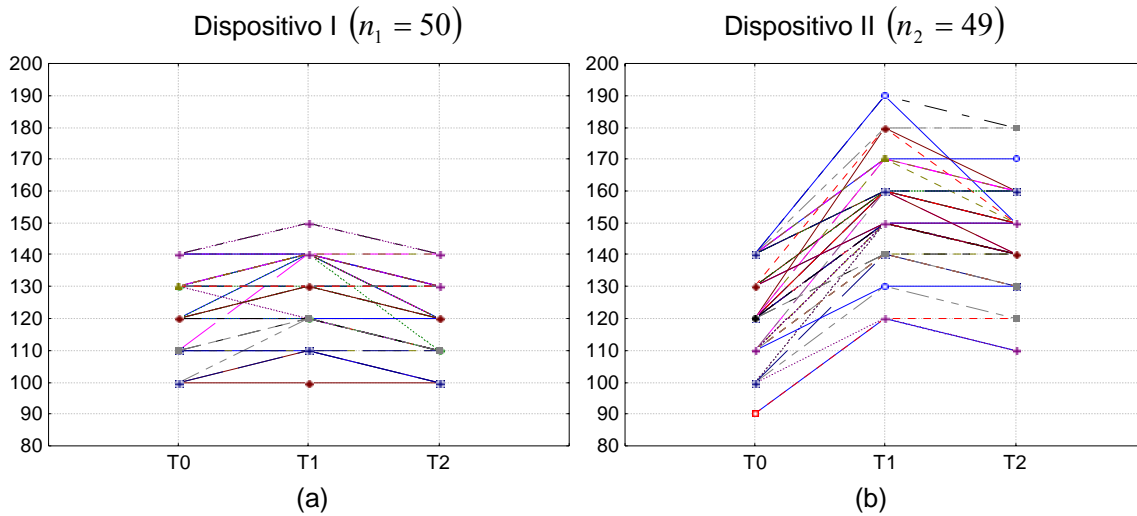
Tabla 1: Medias de la TAS y la TAD

	TAS			TAD		
	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_0$	$T_1$	$T_2$
Dispositivo I ( $n_1=50$ )	122.86	127.96	120.41	79.39	80.00	76.12
Dispositivo II ( $n_2=49$ )	120.40	154.20	145.20	75.60	103.20	95.60
Total (N=99)	121.62	141.21	132.93	77.47	91.72	85.96

Un análisis exploratorio de los datos indicó una amplia variación de respuestas de la TAS y la TAD entre los pacientes de cada grupo. En este estudio se observó un patrón similar de las respuestas entre las dos variables consideradas. A modo de ilustración, la Figura 1 (a y b) muestra, para cada grupo, los perfiles de la TAS sobre las tres ocasiones. Nótese la variabilidad de los valores de las mediciones entre los pacientes. Obsérvese además, que una vez aplicado el dispositivo I, la TAS parece aumentar ligeramente, pero cinco minutos después, tiende a reestablecerse (Fig. 1.a). Sin embargo, puede observarse que la TAS aumenta notoriamente cuando se aplica el dispositivo II (Figura. 1.b) y cinco minutos después aún no recupera los valores iniciales.

El análisis se puede realizar desde dos enfoques diferentes. En el primero se analiza el problema desde el punto de vista clásico, utilizando el modelo estándar de regresión, sin hacer distinción entre los pacientes. En el segundo, se propone el uso de modelos multinivel para datos longitudinales (Heather & Simon, 1995; Barbosa & Goldstein, 2000), tomando en cuenta la estructura de

correlación de las medidas repetidas. Las observaciones tomadas sobre el tiempo se anidan dentro de los individuos seleccionados de alguna población de interés, dando lugar así a una estructura jerárquica de 2 niveles. La variación de las respuestas dentro de los individuos a través del tiempo ocurre en el nivel más bajo, o nivel 1, y la variación de la respuesta media entre los individuos ocurre en el nivel 2. El modelo entonces puede manejarse como un sistema jerárquico de ecuaciones de regresión.



**Figura 1:** Perfiles de la TAS sobre las 3 ocasiones para cada paciente.

Estos modelos tratan los individuos como una muestra aleatoria de individuos extraída de una población mayor. Este enfoque permite modelar no sólo los parámetros fijos del modelo, sino también los efectos aleatorios. Las inferencias acerca de la variación entre todos los individuos de la población, se hacen utilizando la muestra aleatoria de individuos.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la primera parte del estudio las variables TAS y TAD se analizaron por separado Debido a que en el análisis se observó un comportamiento similar en las dos variables en estudio, en este artículo se presentan sólo los resultados asociados a la TAS para ilustrar el caso univariado. Finalmente, se utiliza un modelo multivariado para estudiar simultáneamente las dos variables.

#### 3.1 Modelo de regresión para medidas repetidas.

Para cada paciente se tienen dos lecturas de TAS después de colocado el dispositivo.

Sea  $y_{ij}$  la TAS para el paciente  $i$  ( $i=1, \dots, 99$ ) en la ocasión  $j$  ( $j=1, 2$ ) y sea  $T_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{si } j = 1 \\ 1 & \text{si } j = 2 \end{cases}$ , de

manera que el comportamiento medio de la TAS entre todos los pacientes se puede estudiar por la ecuación:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 T_{ij} + e_{ij} \quad ,$$

donde el coeficiente  $\beta_0$  es la TAS media de un paciente inmediatamente después de aplicado el dispositivo y  $\beta_1$  mide el incremento medio de la TAS de un paciente, cinco minutos después de haber colocado el dispositivo. En este modelo aparece sólo un término de error ( $e_{ij}$ ) que representa la diferencia de la TAS de cada paciente en cada ocasión, con respecto a la TAS media para todos

los pacientes. Note que el modelo no separa la variabilidad debida a la ocasión de la debida a los pacientes.

Los especialistas afirman que la variación de la TAS entre los individuos, después de colocado el dispositivo, depende fundamentalmente de sus valores iniciales. En el siguiente modelo se incluye la TAS antes de aplicarse el dispositivo (valor inicial), como una nueva variable:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 T_{ij} + \beta_2 I_i + e_{ij} ,$$

donde  $I_i$  representa el valor inicial de la TAS para el paciente  $i$ , centrado alrededor del valor inicial promedio para todos los pacientes.

Si se quiere introducir el efecto del dispositivo, debe considerarse un modelo de la forma:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 T_{ij} + \beta_2 I_i + \beta_3 D_i + e_{ij} ,$$

donde  $D_i$  representa el grupo  $i$ , definido por el tipo de dispositivo (codificado como 0 para la máscara laríngea y 1 para el tubo endotraqueal).

Ninguno de los modelos presentados hasta el momento ha tenido en cuenta las características de los pacientes para explicar el comportamiento de la TAS una vez colocado el dispositivo, sin embargo, persiste un problema de la misma naturaleza que el que se señaló anteriormente, respecto a la variabilidad: los coeficientes estimados son los mismos para todos los individuos. En general, este tipo de modelo considera fijos los efectos de las variables asociadas a los individuos. Otro inconveniente es que estos modelos no tienen en cuenta la estructura de correlación entre las ocasiones; sin embargo, la TAS en la segunda ocasión podría estar influenciada por el valor en la ocasión anterior, y por tanto, no pueden considerarse como observaciones independientes, supuesto básico para estimar los parámetros de un modelo de regresión clásica.

### 3.2. Modelos multinivel

Para tratar de describir más claramente las asociaciones entre las variables y posteriormente hacer predicciones, se necesita estudiar la estructura de las mediciones tomadas en cada ocasión (Goldstein, 1979). Los datos longitudinales pueden considerarse dentro de una estructura jerárquica, donde las medidas repetidas se anidan dentro de los individuos. De esta manera, las medidas repetidas se consideran como las unidades del nivel-1, y los individuos, las unidades de nivel-2. En algunos estudios puede formarse un nivel adicional, considerando grupos de individuos (Hox & Thomas, 2000).

A continuación se presentan los resultados obtenidos al aplicar este enfoque a los datos del estudio.

En los modelos jerárquicos de dos niveles se propone un modelo de nivel-1 para cada una de las  $i$  unidades en el nivel-2 ( $i=1, \dots, 90$ ). Así, para los datos del ejemplo, la ecuación de regresión en el nivel 1 es:

$$y_{ij} = \beta_{0i} + \beta_{1i} T_{ij} + e_{ij} ,$$

donde  $e_{ij}$  representa la variabilidad de la TAS entre las ocasiones del individuo  $i$ . Se sabe que los pacientes estudiados son una muestra aleatoria de una determinada población y que la TAS en cada ocasión varía entre los pacientes. Esta variación queda expresada por la inclusión de un término aleatorio  $u_{0i}$ , que representa la desviación de la TAS del paciente  $i$  en la segunda ocasión, con respecto a los valores promedios de la población; o sea:

$$\beta_{0i} = \gamma_{00} + u_{0i}$$

$$\beta_{1i} = \gamma_{10}$$

Sustituyendo estas dos ultimas expresiones en la anterior ecuación de regresión y reordenando términos se obtiene el modelo multinivel:

$$y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}T_{ij} + u_{0i} + e_{ij}, \quad (1)$$

donde el coeficiente  $\gamma_{00}$  se interpreta como la TAS promedio de la población de pacientes, en el momento de aplicado el dispositivo y  $\gamma_{10}$  mide el incremento medio de la TAS, cinco minutos después. Nótese que ahora el modelo tiene una componente fija ( $\gamma_{00} + \gamma_{10}T_{ij}$ ) y otra aleatoria ( $u_{0i} + e_{ij}$ ). En total, en este modelo se deben estimar cuatro parámetros: los dos fijos ( $\gamma_{00}$  y  $\gamma_{10}$ ) y las dos varianzas ( $var(u_{0i}) = \sigma_{u_0}^2$  y  $var(e_{ij}) = \sigma_e^2$ ), llamadas parámetros aleatorios. En la Tabla 2 se presentan los parámetros estimados del modelo (1) y los tres siguientes modelos ajustados. No se presentan las estimaciones del parámetro  $\sigma_e^2$  por no tener interpretación útil para el ejemplo. El signo negativo del parámetro estimado  $\hat{\gamma}_{10}$ , confirma lo esperado, o sea, la TAS media disminuye cinco minutos después de colocado el dispositivo. La varianza estimada  $\sigma_{u_0}^2 = 347.44$  es un indicador de la variación existente entre los pacientes. Este valor es estadísticamente significativo, lo que sugiere que la TAS, inmediatamente después de colocado el dispositivo, varía entre los individuos.

En el modelo (1) se considera una variabilidad entre pacientes, para el efecto de la ocasión en el momento de colocado el dispositivo, sin embargo, el efecto de la ocasión, cinco minutos después de aplicar el dispositivo, se modela como constante para todos los pacientes. Con el objetivo de permitir la variación del efecto de la tercera ocasión entre los diferentes pacientes, se introduce el término de error  $u_{1i}$ , considerando el coeficiente  $\beta_{1i}$  también como aleatorio, es decir, ahora:

$$\beta_{1i} = \gamma_{10} + u_{1i}$$

El nuevo modelo multinivel es entonces:

$$y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}T_{ij} + u_{0i} + u_{1i}T_{ij} + e_{ij} \quad (2)$$

Como se deduce de la Tabla 2 no existe una fuerte evidencia de la supuesta variación del efecto asociado a la tercera ocasión. El cambio en  $-2 \cdot \log$ -verosimilitud de  $1718.337 - 1717.844 = 0.493$  (comparado con una distribución  $X^2$  con 2 gl) es pequeño. De modo que la tasa de cambio en la TAS en la tercera ocasión no varía de paciente a paciente. Para explicar la variación de la TAS en la segunda ocasión se propone incluir la variable  $I$  en la ecuación de regresión para  $\beta_{0i}$ :

$$\beta_{0i} = \gamma_{00} + \gamma_{01}I_i + u_{0i}$$

El modelo multinivel ahora toma la forma:

$$y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}T_{ij} + \gamma_{01}I_i + u_{0i} + e_{ij} \quad (3)$$

En este modelo se corrobora la hipótesis de que la variación de la TAS entre los individuos, después de colocado el dispositivo, depende esencialmente de sus valores iniciales, ya que se obtiene un cambio importante en la  $-2 \cdot \log$ -verosimilitud. ( $1717.844 - 1661.430 = 56.414$ ). Otro indicador para esta dependencia es el cambio en la varianza estimada (ver Tabla 2).

Por último, se introduce el efecto del dispositivo, de modo que ahora:

$$\beta_{0i} = \gamma_{00} + \gamma_{01}I_i + \gamma_{02}D_i + u_{0i}$$

Sustituyendo, se obtiene el modelo multinivel:

$$y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}T_{ij} + \gamma_{01}I_i + \gamma_{02}D_i + u_{0i} + e_{ij} \quad (4)$$

El valor de 27.56 unidades para  $\gamma_{02}$  en la Tabla 2 refleja la diferencia entre los dos grupos de dispositivos. Obsérvese que este valor nos indica en cuánto supera la TAS media estimada del grupo del dispositivo II a la del grupo del dispositivo I. Nótese además la importante disminución del valor de la varianza estimada (de 261.99 a 71.42).

El parámetro aleatorio en el nivel 2 corresponde a la estimación de la varianza poblacional del intercepto. Suponiendo el modelo (7) como válido y considerando la estimación de la varianza en el nivel 2 se obtuvo un intervalo de confianza del 95% para el intercepto de  $127.30 + 1.96\sqrt{71.42} = [110.74, 143.56]$  unidades.

Según experiencias de experimentos anteriores, es de esperar que la TAS tienda a restablecerse 5 minutos después de haberse colocado el dispositivo. Esto se ve reflejado en el valor negativo de la covarianza estimada  $\sigma_{u_0u_1}^2$  (Tabla 2), lo cual implica que pacientes con más alta TAS en la segunda ocasión tienden a mostrar una mayor reducción en la tercera ocasión.

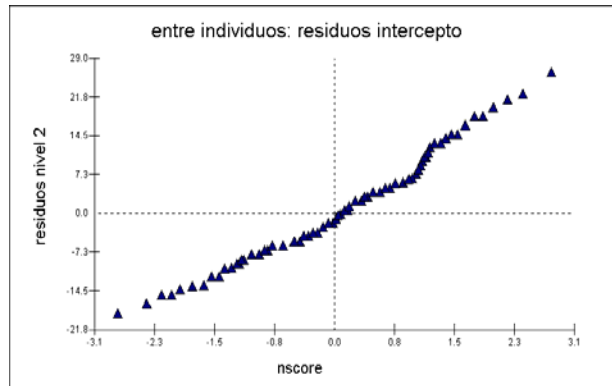
**Tabla 2:** Parámetros estimados y sus correspondientes errores estándar para los modelos 1, 2, 3 y 4.

<b>Modelos para TAS</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Parámetros fijos</b>				
$\gamma_{00}$ ( <i>const</i> )	141.22 (1.87)	141.22 (1.93)	141.21 (1.63)	127.30 (1.04)
$\gamma_{10}$ ( <i>T</i> )	-8.28 (2.65)	-8.28 (2.64)	-8.28 (2.30)	-8.28 (1.20)
$\gamma_{01}$ ( <i>I</i> )	-	-	0.726 (0.09)	0.83 (0.04)
$\gamma_{02}$ ( <i>D</i> )	-	-	-	27.56 (1.20)
<b>Parámetros aleatorios</b>				
<b>Nivel 2</b>				
$\sigma_{u_0}^2$	347.44 (34.57)	371.98 (52.87)	261.99 (26.32)	71.42 (7.17)
$\sigma_{u_1}^2$	-	1.73 (0.02)	-	-
$\sigma_{u_0u_1}^2$	-	-25.31 (1.96)	-	-
$-2 \cdot \log$ -verosimilitud	1718.337	1717.844	1661.430	1403.087

Un análisis gráfico de la normalidad de los residuos (Figura 2) muestra que aparentemente esta suposición no es violada.

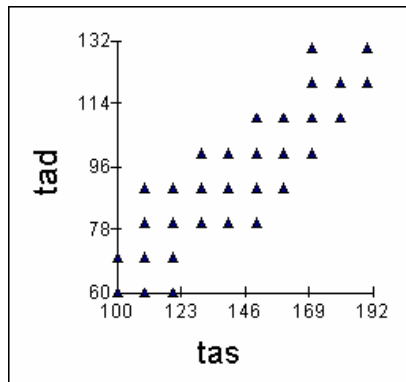
### 3.3. Modelos multinivel multivariado

El modelo multinivel puede extenderse para incorporar respuestas multi-dimensionales, tomando la estructura de un modelo de 3 niveles. Las diferentes dimensiones se reconocen como unidades en el nivel 1, anidadas dentro de las ocasiones como las unidades del nivel 2, anidadas dentro de los individuos en el nivel 3. Las diferencias entre y dentro individuos se tratan en la misma forma que el caso univariado y las diferencias entre las dimensiones se suponen fijas. En el ejemplo expuesto en este artículo se supone que la parametrización del modelo para cada dimensión es la misma, pero esto no es una restricción necesaria.



**Figura 2:** Gráfico de la normalidad de los residuos en el nivel 2.

Tratando de averiguar la existencia de correlación entre las dimensiones se hizo un gráfico (Figura 3) de la TAS contra la TAD que corresponde con una correlación positiva.



**Figura 3:** Relación entre TAS y TAD

Como el modelo (7) nos ha permitido una interpretación sustancial del fenómeno en estudio, hemos escogido éste para ilustrar la extensión al caso multivariado.

En el caso multivariado,  $y_{ijl}$  denota la respuesta de la  $l$ -ésima variable ( $l=1,2$ ) para la  $j$ -ésima medición del  $i$ -ésimo paciente y el modelo es:

$$y_{ijl} = \sum_{k=1}^2 \left\{ \gamma_{00k} + \gamma_{10k} T_{ijk} + \gamma_{01k} I_{ik} + \gamma_{02k} D_{ijk} + u_{0ik} + e_{ijk} \right\} z_{ijk}$$

donde  $Z_{ijl}$  vale 1 cuando  $k = l$ , y vale 0 en otro caso.

Los parámetros fijos  $\gamma_{00}, \gamma_{10}, \gamma_{01}$  y  $\gamma_{02}$  representan los efectos promedios de la población para las respuestas en la  $k$ -ésima variable. Las estimaciones de los parámetros del modelo se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros estimados y sus e.s para el modelo multivariado de TAS y TAD

	TAS (k=1)	TAD (k=2)
<b>Parámetros fijos</b>		
$\gamma_{00}$ ( <i>const</i> )	127.29 (1.04)	79.49 (0.77)
$\gamma_{10}$ ( <i>oca</i> )	-8.28 (1.20)	-5.76 (0.87)
$\gamma_{01}$ ( <i>ini</i> )	0.83 (0.04)	0.75 (0.05)
$\gamma_{02}$ ( <i>disp</i> )	27.55 (1.21)	24.19 (0.89)
<b>Parámetros aleatorios</b>		
<b>Nivel 3</b>		
$\sigma_{u0k}^2$	71.42 (7.17)	24.19 (3.82)
$\sigma_{u01,02}^2$	20.96 (1.08)	

El análisis ofreció evidencias de importantes diferencias entre los niveles de la TAS (y la TAD) entre los diferentes sujetos, después de colocado el dispositivo. Como se deduce de las estimaciones presentadas en la Tabla 3, los valores iniciales de la TAS son, en cierta medida, responsables de esta diferencia, pero el tipo de dispositivo aporta mucho más a la variabilidad. Si se observa el valor negativo de la estimación de  $\gamma_{10}$  para ambas variables, se deduce además, que hay una tendencia decreciente sobre el tiempo.

Nótese que los valores para la TAS reflejan aproximadamente el mismo comportamiento que los de la TAD. La estimación de la covarianza entre los interceptos de ambas dimensiones, según la Tabla 3, es  $\sigma_{u01,2}^2 = 20.96$ . La utilización de un modelo multivariado ha permitido hacer esta estimación.

La estimación de la correlación entre los pacientes ( $\frac{20.96}{\sqrt{71.42 \times 24.19}} = 0.81$ ) sugiere que pacientes que en promedio tienen una alta TAD, también tienen una alta TAS.

#### 4. CONCLUSIONES

Los datos longitudinales en esta investigación de salud pueden considerarse dentro de una estructura jerárquica y pueden ser explicados de una forma más realista a través de modelos multinivel, donde cada individuo está representado por su propia ecuación de regresión. La utilización de este tipo de modelo tiene en cuenta la heterogeneidad individual y la estructura de correlación de los datos. En los modelos multinivel no sólo se estudian los componentes fijos del modelo, sino también los componentes de la varianza. Esto permite hacer inferencias sobre los efectos de la población. Todo lo anterior sitúa en posición ventajosa a los modelos multinivel con respecto a los modelos de regresión clásica.

En cuanto al ejemplo, se corroboró que existen diferencias en los niveles de los valores de la TAS y la TAD entre los individuos. Las diferencias se deben principalmente al tipo de dispositivo utilizado. Para los pacientes a los que se les aplicó la máscara laríngea, la TAS y la TAD se mantuvieron casi invariables durante el período en que se hicieron los registros, lo que podría interpretarse que el uso de la máscara laríngea parece ser seguro y tiene poco efecto en la tensión arterial.



La utilización del modelo multivariado propuesto permitió estudiar la influencia de dos variables con igual número de respuesta en cada dimensión, pero la formulación multivariada puede ser más flexible, permitiendo diferentes números de respuestas en cada dimensión, además de que los individuos, por ejemplo, pueden tener una respuesta en una dimensión donde la correspondiente respuesta en otra dimensión está perdida.

Son indudables las ventajas de la modelación multinivel sobre los métodos tradicionales, aunque también en muchas situaciones, en las que no se presenta la compleja estructura aquí planteada, será suficiente el uso de las técnicas de regresión clásica.

Received September 2006  
Revised March , 2007

## REFERENCIAS

BARBOSA, M. F., & GOLDSTEIN, H. (2000). Discrete Response Multilevel Models for Repeated Measures: An Application to Voting Intentions Data. **Quality & Quantity**, 34: 323-330.

GOLDSTEIN, H. (1979): **The design and analysis of longitudinal studies**. Academic Press Inc, New York.

GOLDSTEIN, H. (1995). **Multilevel Statistical Models**. 2<sup>nd</sup>. Ed. Halsted Press, New York.

HEATHER, B & SIMON, T. (1995): Multi-level models for repeated measurement data: application to quality of life data in clinical trial. **Statistics in Medicine**; 15: 2717-2732.

HOX, R. H., & THOMAS, S.L. (2000): Multilevel analysis of grouped and longitudinal data. En T. D. Little, K. U. Schnabel, and J. Baumert (Ed.), **Modeling longitudinal and multilevel data: practical issues, applied approaches and specific examples**. NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 15-32.

MOLINERO, L.M. [2001]: Análisis de estudios longitudinales, datos agrupados y medidas repetidas. <http://www.seh-lelha.org/mixedmodels.htm>.

VERBEKE, G. & MOLENBERGHS, G. (2000): **Linear Mixed Models for Longitudinal Data**. Springer Verlag, New York.