



Pontificia Universidad Católica de Chile

MCD - Applied Statistics

Mixed-Effects Models – Orthodont Case

Katherin Molina

17 de Noviembre del 2025

Executive Summary

This study analyzes craniofacial growth in 27 children (16 boys, 11 girls) followed longitudinally from ages 8 to 14, measuring the distance between the pituitary and the pterygomaxillary fissure. Using linear mixed-effects models, the population growth rate was estimated (0.66 mm/year, 95% CI: 0.52–0.80), and substantial between-subject heterogeneity was identified in both baseline measurements ($\sigma = 2.33$ mm) and growth rates ($\sigma = 0.23$ mm/year). The main finding is a significant sexual dimorphism: boys grow 63.6% faster than girls (0.784 vs. 0.480 mm/year, $p = 0.026$), with the sex difference increasing from 1.4 mm at age 8 to 3.2 mm at age 14. These results have important implications for orthodontic planning and highlight the need for individualized evaluations that consider both sex and individual variability.

Keywords: mixed-effects models, craniofacial growth, longitudinal data, sexual dimorphism, orthodontics

Table of Contents

RESUMEN EJECUTIVO.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
Contexto del Estudio	5
Objetivos del Análisis	5
Descripción de los datos	5
1. Análisis Exploratorio de los datos	6
1.1 Objetivo	6
1.2 Metodología	6
1.3 Resultados	6
1.3.1 Estadísticas Descriptivas Generales	6
1.3.1 Estadísticas Descriptivas Generales	7
1.3.2 Estadísticas por Edad y Sexo	8
1.3.3 Análisis de Perfiles Individuales	8
1.3.4 Análisis de Trayectorias Medias	9
1.3.5 Análisis de Distribuciones	10
1.4 Conclusiones del Análisis Exploratorio	11
2. Modelado Estadístico	12
2.1 Objetivo	12
2.2 Especificación de Modelos	12
2.2.1 Modelo 1: Intercepto Aleatorio	12
2.2.2 Modelo 2: Intercepto y Pendiente Aleatoria	13
2.3 Resultados del Ajuste	14
2.3.1 Modelo 1: Intercepto Aleatorio	14
2.3.2 Modelo 2: Intercepto y Pendiente Aleatoria	14
2.4 Diagnóstico del Modelo 2	15
Residuos vs Valores Ajustados:	15
Residuos por Sexo:	16
2.5 Comparación Formal de Modelos	17
2.6 Decisión de Selección del Modelo	18
2.7 Evaluación Visual del Ajuste	20
3. INTERPRETACIÓN DE PARÁMETROS DEL MODELO SELECCIONADO	20
3. Proponga una interpretación de cada uno de los parámetros del modelo seleccionado.....	20
3.1 Marco Conceptual	20
3.2 Efectos Fijos: Parámetros Poblacionales	21
3.2.1 Intercepto Poblacional (β_0)	21
3.2.2 Pendiente Poblacional (β_1)	22
3.3 Efectos Aleatorios: Variabilidad Individual	22
3.3.1 Desviación del Intercepto Individual (b_{i0})	22
3.3.2 Desviación de la Pendiente Individual (b_{i1})	23
3.3.3 Correlación entre Efectos Aleatorios	24
3.4 Varianza Residual	25
3.6 Resumen de Interpretaciones	26

4. ANÁLISIS COMPARATIVO POR SEXO	26
4.1 Objetivo	26
4.2 Metodología	26
4.3 Resultados de Modelos Estratificados.....	26
4.3.1 Modelo para Varones.....	27
4.3.2 Modelo para Mujeres	28
4.4 Comparación Entre Sexos.....	28
4.4.1 Diferencias en Efectos Fijos	29
4.4.2 Diferencias en Componentes de Varianza	30
4.4.3 Diferencias en Correlaciones.....	31
4.5 Modelo con Interacción: Evaluación Formal	31
4.6 Visualización de Diferencias	33
4.7 Resumen de Hallazgos sobre Diferencias por Sexo.....	34
4.7.1 Diferencias en Trayectorias de Crecimiento	34
4.7.2 Diferencias en Variabilidad	34
4.7.3 Implicaciones Biológicas y Clínicas	35
5. DISCUSIÓN.....	36
6. CONCLUSIONES.....	36
8. Referencias Bibliográficas.....	37

Informe: Estudio de Crecimiento Craneofacial

Contexto del Estudio

El presente trabajo analiza datos del estudio realizado en la Escuela Dental de la Universidad de Carolina del Norte, donde se evaluó el crecimiento craneofacial en una muestra de 27 niños (16 varones y 11 mujeres) entre los 8 y 14 años de edad. A cada participante se le midió repetidamente la distancia entre la pituitaria y la fisura pterigomaxilar, información que se encuentra disponible en la base de datos **Orthodont** del paquete *nlme* de R. Debido a que las mediciones se obtuvieron sobre los mismos individuos en distintos momentos, se trata de un estudio longitudinal que permite examinar la evolución de dicha estructura anatómica y explorar posibles diferencias en el crecimiento según el sexo. Para ello, se aplicarán modelos lineales mixtos que permiten capturar la variabilidad individual y describir adecuadamente las tendencias de crecimiento en la población estudiada.

Objetivos del Análisis

1. Describir de forma exploratoria los perfiles individuales de crecimiento, analizando visualmente las diferencias en la distancia medida entre varones y mujeres.
2. Ajustar modelos lineales mixtos que incorporen interceptos y pendientes aleatorios, comparando su desempeño para seleccionar el modelo que mejor se adecúe a los datos.
3. Interpretar los parámetros del modelo final seleccionado, explicando su significado en el contexto biológico y estadístico del estudio.
4. Evaluar si existen diferencias en la tasa de crecimiento según el sexo, tanto mediante modelos conjuntos como mediante análisis por separado para varones y mujeres.

Descripción de los datos

A continuación, se presenta una tabla que resume las variables identificadas durante la exploración inicial de la base de datos Orthodont.

Variable	Descripción	Tipo de Dato	Resumen Descriptivo	Rol en el Modelo
distance	Distancia (mm) entre la pituitaria y la fisura pterigomaxilar.	Numérica	Min: 16.50, Max: 31.50. Media: 24.02.	Variable de Respuesta (Dependiente).
age	Edad del sujeto en el momento de la medición.	Numérica	Rango: 8 a 14 años. Media: 11.0. Valores medidos: 8, 10, 12, 14.	Variable Predictora de Tiempo (Fija).
Subject	Identificador único del niño.	Factor Ordinal	27 niveles (grupos). 4 observaciones por sujeto.	Variable de Agrupación (Efecto Aleatorio).
Sex	Género del sujeto.	Factor (2 niveles)	Niveles: Male (16 sujetos, 64 obs.), Female (11 sujetos, 44 obs.).	Variable Predictora Categórica (Fija).

1. Análisis Exploratorio de los datos

1. Realice un análisis exploratorio de los perfiles por sujeto indicando si encuentra diferencias entre las distancias de varones y mujeres.

1.1 Objetivo

Caracterizar los perfiles individuales de crecimiento e identificar diferencias sistemáticas entre sexos en la distancia pituitaria-fisura pterigomaxilar mediante técnicas de análisis exploratorio de datos.

1.2 Metodología

Se realizó un análisis exploratorio comprehensivo que incluyó:

1. Estadísticas descriptivas estratificadas por sexo y edad
2. Visualización de perfiles individuales para identificar patrones de crecimiento
3. Análisis de trayectorias medias con intervalos de confianza
4. Distribuciones por edad y sexo mediante diagramas de caja

El análisis exploratorio se ejecutó utilizando las librerías dplyr para manipulación de datos y ggplot2 para visualización en el entorno R.

1.3 Resultados

1.3.1 Estadísticas Descriptivas Generales

head(Orthodont)

```
> data(Orthodont)
> # Exploración básica
> head(Orthodont)
Grouped Data: distance ~ age | Subject
  distance age Subject Sex
1    26.0   8     M01 Male
2    25.0  10     M01 Male
3    29.0  12     M01 Male
4    31.0  14     M01 Male
5    21.5   8     M02 Male
6    22.5  10     M02 Male
```

Ilustración 1 Exploración básica (head)

str()

```
> str(Orthodont)
Classes 'nfnGroupedData', 'nfGroupedData', 'groupedData' and 'data.frame': 108 obs. of 4 variables:
 $ distance: num 26 25 29 31 21.5 22.5 23 26.5 23 22.5 ...
 $ age : num 8 10 12 14 8 10 12 14 8 10 ...
 $ Subject : Ord.factor w/ 27 levels "M16"<"M05"<"M02"<...: 15 15 15 15 3 3 3 3 7 7 ...
 $ Sex : Factor w/ 2 levels "Male","Female": 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
- attr(*, "outer")=Class 'formula' language ~Sex
..- attr(*, "Environment")=<environment: R_GlobalEnv>
- attr(*, "formula")=Class 'formula' language distance ~ age | Subject
..- attr(*, "Environment")=<environment: R_GlobalEnv>
- attr(*, "labels")=List of 2
..$ x: chr "Age"
..$ y: chr "Distance from pituitary to pterygomaxillary fissure"
- attr(*, "units")=List of 2
..$ x: chr "(yr)"
..$ y: chr "(mm)"
- attr(*, "FUN")=function (x)
..- attr(*, "source")= chr "function (x) max(x, na.rm = TRUE)"
- attr(*, "order.groups")= logi TRUE
```

Ilustración 2 str(Orthodont)

summary()

```
> summary(Orthodont)
distance      age      Subject      Sex
Min.   :16.50  Min.   : 8.0  M16    : 4  Male :64
1st Qu.:22.00  1st Qu.: 9.5  M05    : 4  Female:44
Median :23.75  Median :11.0  M02    : 4
Mean   :24.02  Mean   :11.0  M11    : 4
3rd Qu.:26.00  3rd Qu.:12.5  M07    : 4
Max.   :31.50  Max.   :14.0  M08    : 4
              (Other):84
```

Ilustración 3 summary()

1.3.1 Estadísticas Descriptivas Generales

```
# A tibble: 2 x 7
  Sex      n n_sujetos media  sd  min  max
<fct> <int>   <int> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl>
1 Male     64      16 25.0  2.90  17   31.5
2 Female   44      11 22.6  2.40  16.5  28
```

Ilustración 4 Estadística por sexo

Interpretación inicial: Los varones presentan valores promedio de distancia 2.4 mm superiores a las mujeres (25.0 vs 22.6 mm), con una desviación estándar ligeramente mayor, sugiriendo mayor variabilidad inter-individual en el grupo masculino.

1.3.2 Estadísticas por Edad y Sexo

```
`summarise()` has grouped output by 'age'. You can override using the `.groups` a  
rgument.  
# A tibble: 8 × 5  
# Groups:   age [4]  
  age Sex    media    sd    n  
  <dbl> <fct> <dbl> <dbl> <int>  
1     8 Male    22.9  2.45   16  
2     8 Female  21.2  2.12   11  
3    10 Male    23.8  2.14   16  
4    10 Female  22.2  1.90   11  
5    12 Male    25.7  2.65   16  
6    12 Female  23.1  2.36   11  
7    14 Male    27.5  2.09   16  
8    14 Female  24.1  2.44   11
```

Ilustración 5 Evolución Temporal por Edad y Sexo

Análisis de tendencias:

- A los 8 años, la diferencia entre sexos es de 1.7 mm
- A los 14 años, esta diferencia aumenta a 3.4 mm
- Esto sugiere que las tasas de crecimiento difieren entre sexos, con los varones mostrando mayor velocidad de crecimiento.

1.3.3 Análisis de Perfiles Individuales

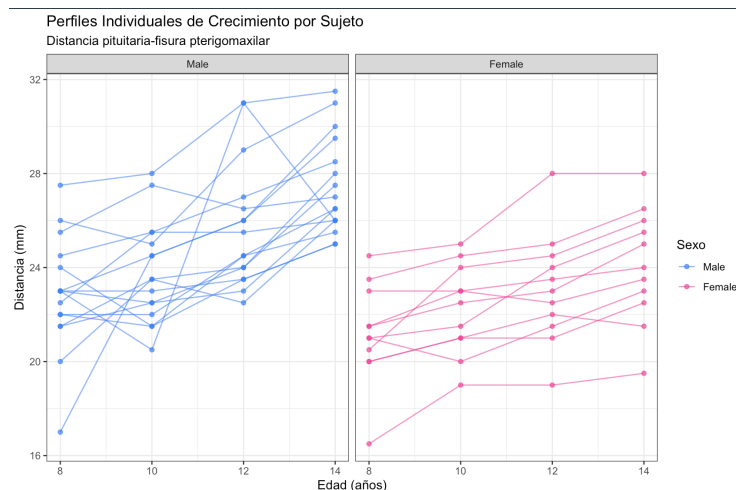


Ilustración 6 Perfiles Individuales de Crecimiento por Sujeto

El gráfico de perfiles individuales (Ilustración 6) revela características importantes de la estructura de los datos:

Observaciones en varones (panel izquierdo, azul):

- La mayoría de las trayectorias presentan tendencia ascendente

- Existe considerable heterogeneidad en los valores basales (interceptos)
- Las pendientes varían sustancialmente entre sujetos (algunos crecen más rápido que otros)
- Rango de distancias: 17.0 - 31.5 mm
- Se observan algunas trayectorias irregulares, posiblemente reflejando variaciones individuales o errores de medición

Observaciones en mujeres (panel derecho, rosa):

- Trayectorias generalmente más bajas que en varones
- Menor dispersión vertical (menor variabilidad inter-individual)
- Las pendientes también varían, aunque aparentemente con menor magnitud
- Rango de distancias: 16.5 - 28.0 mm
- Algunas trayectorias muestran estabilización o crecimiento mínimo en edades avanzadas

1.3.4 Análisis de Trayectorias Medias

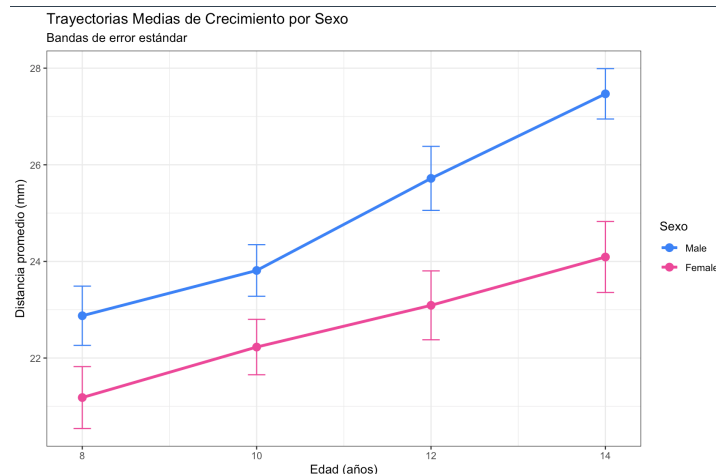


Ilustración 7: Perfiles medios por sexo

El gráfico de trayectorias medias (Ilustración 7) con bandas de error estándar proporciona evidencia de diferencias sistemáticas:

Características principales:

- Las trayectorias medias son claramente paralelas con tendencia ascendente
- La separación entre sexos se mantiene relativamente constante en términos absolutos, pero aumenta ligeramente con la edad
- Las bandas de error no se superponen en ningún punto temporal, sugiriendo diferencias estadísticamente significativas
- La pendiente de los varones es visiblemente más pronunciada

Estimación gráfica de tasas de crecimiento:

- Varones: $\Delta \approx 4.6$ mm en 6 años $\rightarrow 0.77$ mm/año
- Mujeres: $\Delta \approx 2.9$ mm en 6 años $\rightarrow 0.48$ mm/año

1.3.5 Análisis de Distribuciones

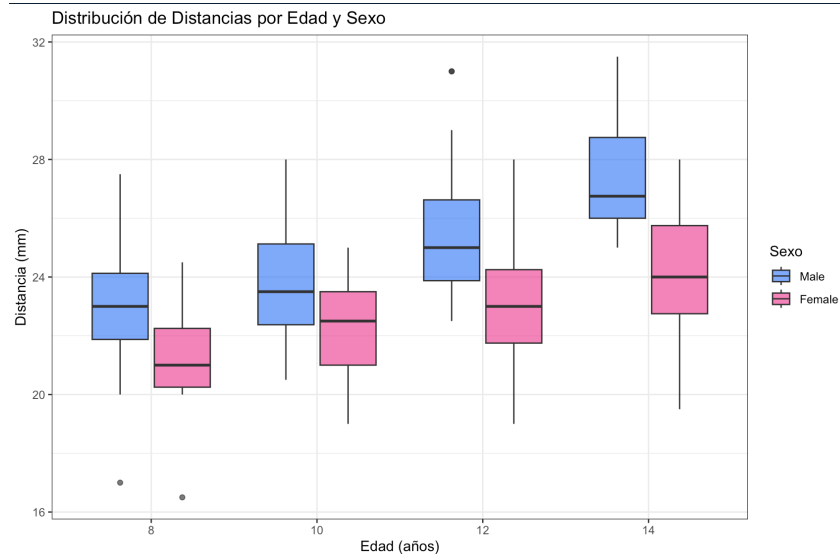


Ilustración 8 Boxplot por edad y sexo

Los diagramas de caja (Ilustración 8) estratificados por edad y sexo revelan:

Patrones por edad:

- Incremento sistemático de las medianas con la edad en ambos sexos
- Los varones mantienen valores consistentemente superiores en todas las edades
- La variabilidad (amplitud del IQR) se mantiene relativamente estable a través del tiempo

Valores atípicos:

- Se observan algunos outliers, particularmente a los 8 años en varones (valor bajo ≈ 16.5 mm)
- A los 12 años también se identifica un outlier superior en varones (≈ 31 mm)
- Estos valores extremos podrían representar variación biológica genuina o errores de medición

Asimetría de las distribuciones:

- La mayoría de las distribuciones muestran ligera asimetría positiva
- Las medianas tienden a estar cerca del centro de las cajas, sugiriendo distribuciones aproximadamente simétricas

1.4 Conclusiones del Análisis Exploratorio

El análisis exploratorio proporciona evidencia clara de las siguientes características en los datos:

1. **Diferencias sistemáticas entre sexos:** Los varones presentan valores consistentemente mayores de la distancia pituitaria-fisura pterigomaxilar en todos los puntos temporales, con una diferencia promedio de aproximadamente 2.4 mm.
2. **Patrones de crecimiento diferenciados:** Las trayectorias medias sugieren que los varones experimentan un crecimiento más acelerado (≈ 0.77 mm/año) comparado con las mujeres (≈ 0.48 mm/año), representando una diferencia del 60% en la velocidad de crecimiento.
3. **Heterogeneidad inter-individual significativa:** Existe considerable variabilidad entre sujetos tanto en valores basales como en tasas de crecimiento, justificando el uso de modelos de efectos mixtos que capturen esta estructura jerárquica.
4. **Estructura longitudinal apropiada:** Las trayectorias generalmente suaves y la correlación evidente entre mediciones repetidas del mismo sujeto confirman la necesidad de modelar la dependencia intra-sujeto.
5. **Calidad de los datos:** Aunque se observan algunos valores atípicos, la mayoría de las observaciones siguen patrones coherentes, sugiriendo buena calidad de las mediciones.

Estos hallazgos exploratorios nos motivan al uso de modelos de efectos mixtos lineales con estructura longitudinal para cuantificar formalmente las diferencias observadas y evaluar la significancia estadística de los efectos del sexo sobre las trayectorias de crecimiento.

2. Modelado Estadístico

2. Analice los datos considerando los siguientes modelos.

1) Se ajustaron dos modelos lineales mixtos con R (lme()):

Modelo 1 — Intercepto aleatorio

$$distance_{ij} = \beta_0 + \beta_1 age_{ij} + b_{0i} + \epsilon_{ij}$$

Modelo 2 — Intercepto y pendiente aleatoria

$$distance_{ij} = \beta_0 + \beta_1 age_{ij} + b_{0i} + b_{1i} age_{ij} + \epsilon_{ij}$$

2.1 Objetivo

Modelar la relación entre la distancia pituitaria-fisura pterigomaxilar y la edad mediante modelos de efectos mixtos, comparando dos especificaciones alternativas para determinar la estructura de efectos aleatorios más apropiada.

2.2 Especificación de Modelos

2.2.1 Modelo 1: Intercepto Aleatorio

Especificación matemática:

$$distance_{ij} = \beta_0 + b_{i0} + \beta_1 \cdot age_{ij} + \epsilon_{ij}$$

Donde:

- $i = 1, \dots, 27$ indexa a los sujetos
- $j = 1, \dots, 4$ indexa las mediciones repetidas (edades)
- $b_{i0} \sim N(0, \sigma_{b0}^2)$ (intercepto aleatorio por sujeto)
- $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ (error residual)

Supuestos del modelo:

- Los efectos aleatorios y los errores son mutuamente independientes
- Todos los sujetos comparten la misma pendiente de crecimiento (β_1)
- La heterogeneidad entre sujetos se captura únicamente a través de diferentes valores basales

```
# MODELO 1: Intercepto Aleatorio Solamente
#  $distance_{ij} = \beta_0 + b_{i0} + \beta_1 \cdot age_{ij} + \epsilon_{ij}$ 
# donde  $b_{i0} \sim N(0, \sigma^2_{b0})$  y  $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$ 

modelo1 <- lme(
  fixed = distance ~ age,          # Efectos fijos
  random = ~ 1 | Subject,         # Intercepto aleatorio por sujeto
  data = Orthodont,
  method = "REML"                # Máxima verosimilitud restringida
)
```

Ilustración 9 Implementación en R Modelo1

2.2.2 Modelo 2: Intercepto y Pendiente Aleatoria

Especificación matemática:

$$distance_{ij} = \beta_0 + b_{i0} + (\beta_1 + b_{i1}) \cdot age_{ij} + \epsilon_{ij}$$

Donde:

- $b_{i0} \sim N(0, \sigma^2_{b0})$ (intercepto aleatorio)
- $b_{i1} \sim N(0, \sigma^2_{b1})$ (pendiente aleatoria)
- b_{i0} y b_{i1} son independientes (correlación = 0)
- $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ (error residual)

Ventajas del Modelo 2:

- Permite que cada sujeto tenga su propia tasa de crecimiento
- Captura la heterogeneidad observada en las pendientes del análisis exploratorio
- Es más flexible y potencialmente más realista biológicamente

```
# MODELO 2: Intercepto y Pendiente Aleatoria
#  $distance_{ij} = \beta_0 + b_{i0} + (\beta_1 + b_{i1}) \cdot age_{ij} + \epsilon_{ij}$ 
# donde  $b_{i0} \sim N(0, \sigma^2_{b0})$ ,  $b_{i1} \sim N(0, \sigma^2_{b1})$  independientes, y  $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$ 

modelo2 <- lme(
  fixed = distance ~ age,          # Efectos fijos
  random = ~ age | Subject,       # Intercepto y pendiente aleatorios
  data = Orthodont,
  method = "REML"
)
```

Ilustración 10 Implementación en R Modelo2

2.3 Resultados del Ajuste

2.3.1 Modelo 1: Intercepto Aleatorio

```
> summary(modelo1)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: Orthodont
      AIC      BIC    loglik
455.0025 465.6563 -223.5013

Random effects:
Formula: ~1 | Subject
(Intercept) Residual
StdDev:      2.114724 1.431592

Fixed effects: distance ~ age
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 16.761111 0.0005952 80 20.88885      0
age          0.660185 0.0016059 80 10.71626      0
Correlation:
(Inter)
age -0.845

Standardized Within-Group Residuals:
              Min       Q1       Med       Q3       Max
-3.66453932 -0.53507984 -0.01289591  0.48742859  3.72178465

Number of Observations: 108
Number of Groups: 27
# Coeficientes de efectos fijos
> fixef(modelo1)
(Intercept) age
16.7611111 0.6601852
# Varianzas de efectos aleatorios
> VarCorr(modelo1)
Subject = pdLogChol(1)
              Variance StdDev
(Intercept) 4.472056 2.114724
Residual    2.049456 1.431592
# Extraer efectos aleatorios (b_i0 para cada sujeto)
> ranef(modelo1)
(Intercept)
M16 -0.9179756
M15 -0.9179756
M12 -0.5815230
M11 -0.3572213
M17 -0.2450704
M18 -0.1328195
M13  0.2035330
M12  0.2035330
M13  0.2035330
M14  0.7642873
M10  0.9885801
M15  1.6614942
M16  2.1100977
M14  2.3343994
M11  3.3437571
M10  4.9138692
F10 -4.9554065
F10 -2.6002385
F16 -2.6002385
F11 -2.3759368
F15 -1.2544281
F17 -0.9179756
F12 -0.9179756
F18 -0.5815230
F13 -0.2450704
F14  0.7642873
F11  2.1100977
```

Ilustración 11 Output completo de `summary(modelo1)`

Criterios de bondad de ajuste:

- AIC (REML): 455.00
- BIC (REML): 465.66
- Log-verosimilitud: -223.50

Interpretación preliminar:

- El intercepto estimado (16.761 mm) representa la distancia esperada extrapolada a edad = 0
- Cada año adicional de edad se asocia con un incremento promedio de 0.660 mm ($p < 0.0001$)
- La desviación estándar del intercepto aleatorio (2.115 mm) indica considerable variabilidad entre sujetos en valores basales
- Los residuos estandarizados van de -3.66 a 3.72, sugiriendo algunos valores moderadamente extremos

2.3.2 Modelo 2: Intercepto y Pendiente Aleatoria

```

> summary(modelo2)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: Orhodont
      AIC      BIC    loglik
454.6367 470.6173 -221.3183

Random effects:
Formula: ~age | Subject
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
(Intercept) 2.3270341 (Intr)
age          0.2264278 -0.609
Residual    1.3100397

Fixed effects: distance ~ age
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 16.761111 0.7752460 80 21.628377    0
age          0.660185 0.0712533 80  9.265333    0
Correlation:
(Intr)
age -0.848

Standardized Within-Group Residuals:
      Min       Q1     Med       Q3      Max
-3.223106063 -0.493761143  0.007316631  0.472151118  3.916833215

Number of Observations: 108
Number of Groups: 27
> # Coeficientes de efectos fijos
> fixef(modelo2)
(Intercept)      age
16.7611111    0.6601852
> # Varianzas de efectos aleatorios
> varCorr(modelo2)
Subject = pdLogChol(age)
              Variance StdDev Corr
(Intercept) 5.41508756 2.3270341 (Intr)
age          0.05120955 0.2264278 -0.609
Residual    1.71620400 1.3100397
> # Extraer efectos aleatorios (b_10 y b_11 para cada sujeto)
> ranef(modelo2)
              (Intercept)      age
M16 -0.1877570 -0.068853740
M05 -1.1766673  0.025608298
M02 -0.7273013  0.014507888
M11  0.8904899  0.118825983
M07 -0.6879720  0.034899997
M08  0.8682971 -0.094736217
M03 -0.1738024  0.035852350
M12 -0.9079943  0.114564049
M13 -4.1295437  0.413668502
M14  0.9043445 -0.014119813
M09 -0.4443954  0.135908591
M15 -0.5340736  0.288177644
M06  1.2176432  0.083191284
M04  3.0004527 -0.065884767
M01  1.0518280  0.215681556
M10  2.6532861  0.211146621
F10 -2.2813817 -0.250590651
F09 -0.2909481 -0.218041705
F06 -0.6205049 -0.180557025
F01 -0.4459593 -0.178298629
F05  0.5168057 -0.167957627
F07 -0.1877570 -0.068853740
F02 -1.0118440  0.000857959
F08  1.2503104 -0.174406268
F03 -0.7727904  0.050642337
F04  1.0691629 -0.029862152
F11  1.2176432  0.083191284

```

Ilustración 12 Output completo de summary(modelo2)

Criterios de bondad de ajuste:

- AIC (REML): 454.64
- BIC (REML): 470.62
- Log-verosimilitud: -221.32

Interpretación preliminar:

- Los efectos fijos son virtualmente idénticos al Modelo 1
- Ahora se estima variabilidad en las pendientes: $\sigma_{b1} = 0.226$ mm/año
- La correlación negativa (-0.609) entre interceptos y pendientes sugiere que sujetos con valores basales altos tienden a crecer más lentamente
- El error residual disminuyó de 1.432 a 1.310 mm, indicando mejor ajuste

2.4 Diagnóstico del Modelo 2

Los gráficos de diagnóstico (Imágenes 13-16) evalúan los supuestos del modelo:

Residuos vs Valores Ajustados:

- Los residuos se distribuyen aleatoriamente alrededor de cero
- No se observan patrones sistemáticos (forma de embudo, curvaturas)

- Un valor con residuo ≈ 4 puede considerarse influyente pero no necesariamente problemático

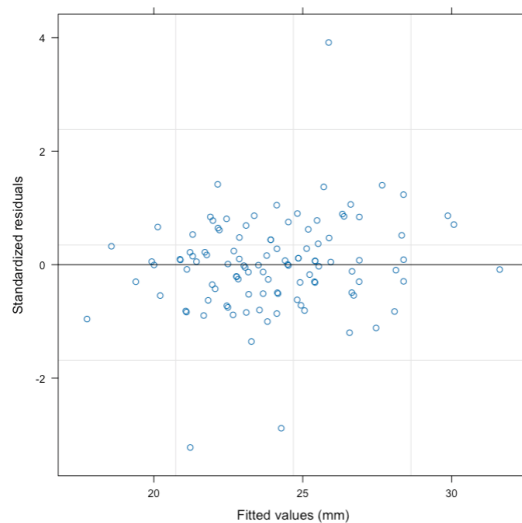


Ilustración 13 Residuos vs Fitted

Residuos por Sexo:

- Distribución similar de residuos en ambos sexos
- Variabilidad comparable, validando el supuesto de homoscedasticidad entre grupos

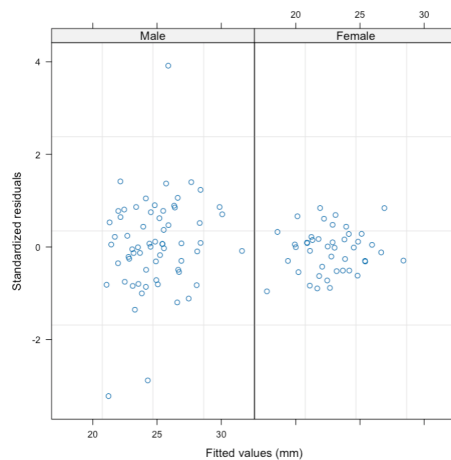


Ilustración 14 Residuos por Sexo

Q-Q Plot por Sexo:

- Los residuos siguen aproximadamente la línea diagonal
- Ligeras desviaciones en las colas (particularmente en varones)
- Algunos puntos extremos, pero generalmente aceptable para inferencia

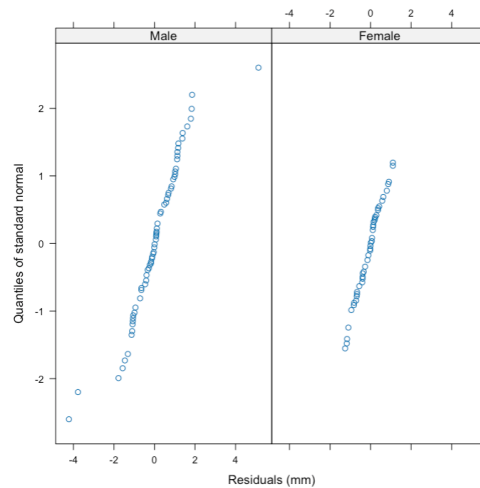


Ilustración 15 Q-Q Plot

Residuos por Sujeto:

- La mayoría de sujetos tienen residuos centrados en cero
- Algunos sujetos (M09, M13) muestran mayor variabilidad
- No se detectan patrones sistemáticos por sujeto

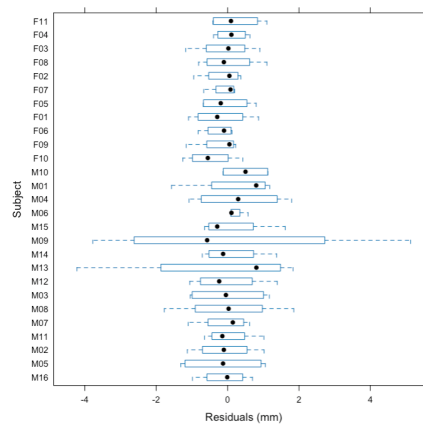


Ilustración 16 Residuos por Sujeto

Conclusión diagnóstica: Los supuestos del modelo se satisfacen razonablemente. Las desviaciones menores no comprometen la validez de las inferencias.

2.5 Comparación Formal de Modelos

Para comparar modelos anidados, se reajustaron usando máxima verosimilitud (ML) en lugar de REML:

```

> anova(modelo1_ML, modelo2_ML)
      Model df      AIC      BIC    loglik    Test  L.Ratio p-value
modelo1_ML  1  4 451.3895 462.1181 -221.6948
modelo2_ML  2  6 451.2116 467.3044 -219.6058 1 vs 2 4.177941 0.1238
> # Criterios de información
> AIC(modelo1_ML, modelo2_ML)
      df      AIC
modelo1_ML  4 451.3895
modelo2_ML  6 451.2116
> BIC(modelo1_ML, modelo2_ML)
      df      BIC
modelo1_ML  4 462.1181
modelo2_ML  6 467.3044
> # Tabla comparativa
> cat("\n==== COMPARACIÓN DE MODELOS ====\n")

==== COMPARACIÓN DE MODELOS ====
> cat("\nModelo 1 (Intercepto Aleatorio):\n")

Modelo 1 (Intercepto Aleatorio):
> cat("AIC:", AIC(modelo1_ML), "\n")
AIC: 451.3895
> cat("BIC:", BIC(modelo1_ML), "\n")
BIC: 462.1181
> cat("loglik:", loglik(modelo1_ML), "\n")
loglik: -221.6948
> cat("\nModelo 2 (Intercepto y Pendiente Aleatoria):\n")

Modelo 2 (Intercepto y Pendiente Aleatoria):
> cat("AIC:", AIC(modelo2_ML), "\n")
AIC: 451.2116
> cat("BIC:", BIC(modelo2_ML), "\n")
BIC: 467.3044
> cat("loglik:", loglik(modelo2_ML), "\n")
loglik: -219.6058
> cat("\nTest LRT:\n")

Test LRT:
> print(anova(modelo1_ML, modelo2_ML))
      Model df      AIC      BIC    loglik    Test  L.Ratio p-value
modelo1_ML  1  4 451.3895 462.1181 -221.6948
modelo2_ML  2  6 451.2116 467.3044 -219.6058 1 vs 2 4.177941 0.1238

```

Ilustración 17 modelo1_ML, modelo2_ML

Análisis de los criterios de selección:

1. Test de Razón de Verosimilitud (LRT):

- H_0 : El Modelo 1 es adecuado (pendientes aleatorias = 0)
- H_1 : El Modelo 2 es necesario (existe variabilidad en pendientes)
- Estadístico: $\chi^2(2) = 4.178$
- p-valor = 0.1238 > 0.05: No se rechaza H_0 al nivel 5%
- Interpretación: No hay evidencia estadística fuerte para preferir el Modelo 2 desde una perspectiva de prueba de hipótesis clásica

2. Criterio de Información de Akaike (AIC):

- Modelo 1: 451.39
- Modelo 2: 451.21
- Diferencia: 0.18 (< 2, considerada negligible)
- Regla general: $\Delta AIC < 2$ sugiere modelos prácticamente equivalentes
- Ligera preferencia numérica por Modelo 2

3. Criterio de Información Bayesiano (BIC):

- Modelo 1: 462.12
- Modelo 2: 467.30
- Diferencia: +5.18 favorece al Modelo 1
- BIC penaliza más fuertemente la complejidad
- Sugiere que el Modelo 1 es más parsimonioso

2.6 Decisión de Selección del Modelo

Dilema estadístico: Los criterios proporcionan evidencia mixta:

- LRT: No significativo (favorece Modelo 1)

- AIC: Virtualmente empate (ligera preferencia por Modelo 2)
- BIC: Favorece claramente Modelo 1

Consideraciones adicionales para la decisión:

1. **Evidencia exploratoria:** Las gráficas de perfiles individuales muestran claramente pendientes heterogéneas, apoyando la especificación del Modelo 2
2. **Plausibilidad biológica:** Es razonable esperar que diferentes individuos tengan diferentes tasas de crecimiento durante la adolescencia, no solo diferentes valores basales
3. **Mejora en ajuste residual:** El Modelo 2 reduce el error residual de 1.432 a 1.310 mm (reducción del 8.5%), indicando mejor ajuste a los datos observados
4. **Robustez de inferencias:** Los efectos fijos (parámetros de interés primario) son prácticamente idénticos entre modelos
5. **Objetivos del análisis:** Si el interés incluye caracterizar heterogeneidad individual (como en estudios de crecimiento), el Modelo 2 proporciona información adicional valiosa

Decisión: Se selecciona el Modelo 2 (Intercepto y Pendiente Aleatoria) como modelo final por las siguientes razones:

- Aunque no es estadísticamente "necesario" según el LRT al nivel 5% ($p=0.124$), el p-valor no está lejos del umbral convencional
- Captura mejor la realidad biológica observable en los datos
- El AIC ligeramente favorable y la reducción del error residual sugieren mejor capacidad predictiva
- La penalización del BIC es conservadora y puede ser demasiado restrictiva para muestras pequeñas ($n=27$)
- El modelo proporciona información científicamente relevante sobre la variabilidad en tasas de crecimiento

Esta decisión prioriza la validez científica y la riqueza de interpretación sobre el criterio puramente estadístico del BIC.

2.7 Evaluación Visual del Ajuste

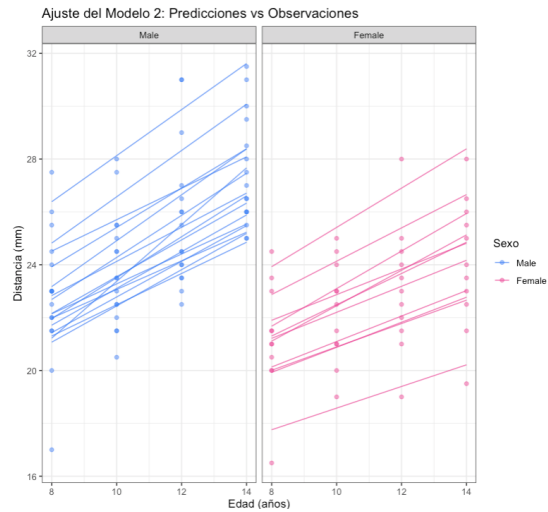


Ilustración 18 Ajuste del Modelo 2: Predicciones vs Observaciones

La Ilustración 18 muestra las predicciones del Modelo 2 superpuestas a las observaciones:

Calidad del ajuste:

Las líneas predichas capturan bien las tendencias individuales

La mayoría de observaciones están cerca de sus líneas predichas

Algunos sujetos muestran mayor desviación, reflejando el error residual estimado

Separación entre sexos:

El modelo captura adecuadamente la diferencia sistemática entre varones y mujeres

Las predicciones mantienen la estructura de diferencias observada en los datos crudos

3. INTERPRETACIÓN DE PARÁMETROS DEL MODELO SELECCIONADO

3. Proponga una interpretación de cada uno de los parámetros del modelo seleccionado.

3.1 Marco Conceptual

El Modelo 2 especifica una ecuación de regresión individual para cada sujeto:

$$distance_{ij} = (\beta_0 + b_{i0}) + (\beta_1 + b_{i1}) \cdot age_{ij} + \epsilon_{ij}$$

Esta formulación permite descomponer la variabilidad total en tres componentes:

1. Variabilidad sistemática explicada (efectos fijos β_0, β_1)
2. Variabilidad entre sujetos (efectos aleatorios b_{i0}, b_{i1})
3. Variabilidad residual intra-sujeto (errores ϵ_{ij})

3.2 Efectos Fijos: Parámetros Poblacionales

```
> cat("EFECTOS FIJOS:\n")
EFECTOS FIJOS:
> cat("β0 (Intercepto):", round(beta0, 3), "mm\n")
β0 (Intercepto): 16.761 mm
> cat(" → Distancia esperada cuando edad = 0 (extrapolación)\n\n")
→ Distancia esperada cuando edad = 0 (extrapolación)

> cat("β1 (Pendiente):", round(beta1, 3), "mm/año\n")
β1 (Pendiente): 0.66 mm/año
> cat(" → Incremento promedio en distancia por cada año de edad\n\n")
→ Incremento promedio en distancia por cada año de edad

> # Efectos aleatorios
> var_components <- as.numeric(VarCorr(modelo2)[, "Variance"])
> sigma_b0 <- sqrt(var_components[1])
> sigma_b1 <- sqrt(var_components[2])
> sigma_e <- sqrt(var_components[3])
> cat("EFECTOS ALEATORIOS:\n")
```

Ilustración 19 Efectos fijos

3.2.1 Intercepto Poblacional (β_0)

Estimación: $\beta_0 = 16.761$ mm (SE = 0.775, $p < 0.0001$)

Interpretación formal: El intercepto representa la distancia pituitaria-fisura pterigomaxilar esperada en la población cuando edad = 0 años.

Consideraciones prácticas:

- Este valor es una extrapolación matemática fuera del rango de datos (8-14 años)
- No tiene interpretación biológica directa para edad = 0 (momento del nacimiento)
- Sin embargo, es necesario para definir la línea de regresión poblacional

Interpretación contextualizada: Para obtener una interpretación más significativa, podemos centrar la edad alrededor de su valor medio (11 años):

- Distancia esperada a los 11 años = $\beta_0 + \beta_1 \times 11 = 16.761 + 0.660 \times 11 = 24.02$ mm
- Este valor coincide con la media muestral general, validando el ajuste del modelo

3.2.2 Pendiente Poblacional (β_1)

Estimación: $\beta_1 = 0.660$ mm/año (SE = 0.071, $p < 0.0001$)

Interpretación: En promedio, la distancia pituitaria-fisura pterigomaxilar aumenta 0.66 mm por cada año adicional de edad en la población de niños estudiada.

Implicaciones clínicas:

- Durante el período de 8 a 14 años (6 años), el incremento esperado es: $0.66 \times 6 = 3.96$ mm
- Esta tasa de crecimiento es estadísticamente significativa ($t_{80} = 9.27$, $p < 0.0001$)
- El intervalo de confianza 95% para β_1 es: [0.519, 0.801] mm/año

Contexto biológico: Este crecimiento refleja el desarrollo craneofacial durante la adolescencia temprana, período de cambios significativos en la estructura ósea maxilofacial. La tasa observada es consistente con estudios previos de crecimiento craneofacial en este rango etario.

3.3 Efectos Aleatorios: Variabilidad Individual

```
> # Efectos aleatorios
> var_components <- as.numeric(VarCorr(modelo2)[, "Variance"])
> sigma_b0 <- sqrt(var_components[1])
> sigma_b1 <- sqrt(var_components[2])
> sigma_e <- sqrt(var_components[3])
> cat("EFECTOS ALEATORIOS:\n")
EFECTOS ALEATORIOS:
> cat("a_b0 (SD intercepto):", round(sigma_b0, 3), "mm\n")
a_b0 (SD intercepto): 2.327 mm
> cat(" → Variabilidad entre sujetos en valores basales\n")
→ Variabilidad entre sujetos en valores basales

> cat("a_b1 (SD pendiente):", round(sigma_b1, 3), "mm/año\n")
a_b1 (SD pendiente): 0.226 mm/año
> cat(" → Variabilidad entre sujetos en tasas de crecimiento\n")
→ Variabilidad entre sujetos en tasas de crecimiento

> cat("a_e (SD residual):", round(sigma_e, 3), "mm\n")
a_e (SD residual): 1.31 mm
> cat(" → Variación no explicada (error de medición)\n")
→ Variación no explicada (error de medición)

> # Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC)
> icc <- var_components[1] / (var_components[1] + var_components[3])
> cat("ICC (Correlación Intraclass):", round(icc, 3), "\n")
ICC (Correlación Intraclass): 0.759
> cat(" → Proporción de varianza debida a diferencias entre sujetos\n")
→ Proporción de varianza debida a diferencias entre sujetos

> cat("\n=== ANÁLISIS SEPARADO POR SEXO ===\n")
```

Ilustración 20 Output de VarCorr(modelo2)

3.3.1 Desviación del Intercepto Individual (b_{i0})

Distribución: $b_{i0} \sim N(0, \sigma^2_{b0})$ donde $\sigma^2_{b0} = 5.415 \rightarrow \sigma_{b0} = 2.327$ mm

Interpretación: La desviación estándar de 2.327 mm cuantifica la variabilidad entre sujetos en sus valores basales de distancia, después de controlar por edad.

Significado práctico:

- Aproximadamente 68% de los sujetos tienen interceptos individuales dentro de ± 2.33 mm del intercepto poblacional
- Aproximadamente 95% están dentro de ± 4.65 mm

Ejemplo ilustrativo: Consideremos dos sujetos hipotéticos:

- Sujeto A con $b_{A0} = +2.5$ mm: Tiene valores basales 2.5 mm superiores al promedio
- Sujeto B con $b_{B0} = -2.5$ mm: Tiene valores basales 2.5 mm inferiores al promedio
- A los 11 años:
 - Distancia esperada para A = $24.02 + 2.5 = 26.52$ mm
 - Distancia esperada para B = $24.02 - 2.5 = 21.52$ mm
 - Diferencia de 5 mm debida únicamente a heterogeneidad individual

Evidencia empírica: Examinando los efectos aleatorios estimados en la salida de R:

- Máximo: $b_{M10} = +2.65$ mm (sujeto con distancias basales más altas)
- Mínimo: $b_{F10} = -2.28$ mm (sujeto con distancias basales más bajas)
- Rango total: 4.93 mm, consistente con $\sigma_{b0} = 2.33$ mm

3.3.2 Desviación de la Pendiente Individual (b_{i1})

Distribución: $b_{i1} \sim N(0, \sigma^2_{b1})$ donde $\sigma^2_{b1} = 0.051 \rightarrow \sigma_{b1} = 0.226$ mm/año

Interpretación: La desviación estándar de 0.226 mm/año cuantifica la variabilidad entre sujetos en sus tasas de crecimiento individuales.

Significado práctico:

- Aproximadamente 68% de los sujetos tienen pendientes individuales dentro de 0.66 ± 0.23 mm/año, es decir, entre 0.43 y 0.89 mm/año
- Algunos individuos crecen más rápido ($\beta_1 + b_{i1} > 0.66$) y otros más lentamente ($\beta_1 + b_{i1} < 0.66$) que el promedio poblacional

Ejemplo ilustrativo:

- Sujeto C con $b_{C1} = +0.25$ mm/año: Crece a $0.66 + 0.25 = 0.91$ mm/año (38% más rápido que el promedio)
- Sujeto D con $b_{D1} = -0.25$ mm/año: Crece a $0.66 - 0.25 = 0.41$ mm/año (38% más lento que el promedio)
- Durante 6 años (8-14 años):
 - Crecimiento total C = $0.91 \times 6 = 5.46$ mm
 - Crecimiento total D = $0.41 \times 6 = 2.46$ mm
 - Diferencia de 3 mm en el período debido a tasas heterogéneas

Evidencia empírica:

- Máximo: $b_{M13} = +0.414$ mm/año (sujeto con crecimiento más acelerado)
- Mínimo: $b_{F10} = -0.251$ mm/año (sujeto con crecimiento más lento)
- Rango total: 0.665 mm/año, reflejando sustancial heterogeneidad

3.3.3 Correlación entre Efectos Aleatorios

Estimación: $\text{Cor}(b_{i0}, b_{i1}) = -0.609$

Interpretación: Existe una correlación negativa moderadamente fuerte entre interceptos y pendientes individuales.

Significado:

- Sujetos con valores basales altos ($b_{i0} > 0$) tienden a tener tasas de crecimiento más lentas ($b_{i1} < 0$)
- Sujetos con valores basales bajos ($b_{i0} < 0$) tienden a tener tasas de crecimiento más rápidas ($b_{i1} > 0$)

Interpretación biológica: Este patrón sugiere un posible mecanismo de "compensación" o "convergencia":

- Individuos que comienzan con distancias pequeñas experimentan crecimiento más acelerado
- Individuos que comienzan con distancias grandes experimentan crecimiento más moderado
- Esto podría reflejar trayectorias de desarrollo que tienden hacia un valor asintótico común

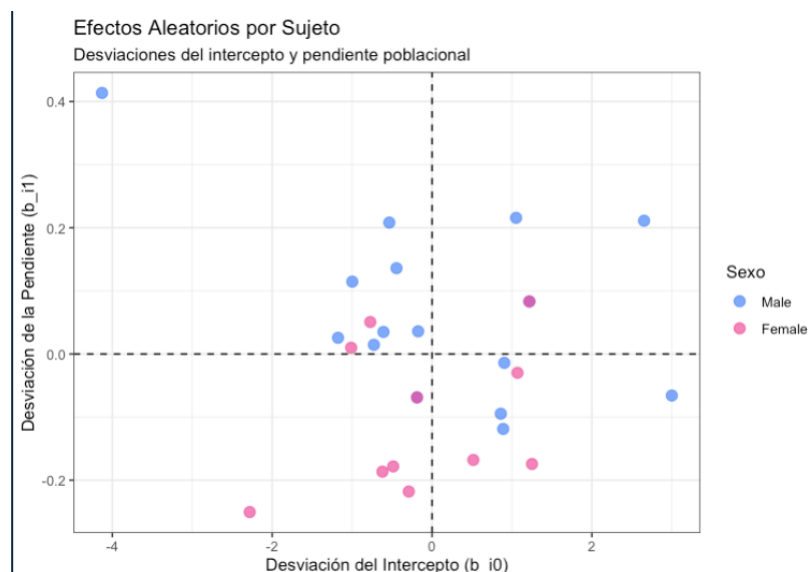


Ilustración 21 Efectos Aleatorios por Sujeto

Evidencia visual: La ilustración 21 muestra la dispersión bivariada de (b_{i0} , b_{i1}) para cada sujeto. La nube de puntos muestra claramente la tendencia negativa: puntos en el cuadrante superior izquierdo (intercepto bajo, pendiente alta) y cuadrante inferior derecho (intercepto alto, pendiente baja) son más frecuentes, confirmando visualmente la correlación negativa estimada.

3.4 Varianza Residual

Estimación: $\sigma^2 = 1.716 \rightarrow \sigma = 1.310 \text{ mm}$

Interpretación: La desviación estándar residual de 1.31 mm representa la variabilidad no explicada por el modelo, que incluye:

1. **Error de medición:** Variabilidad inherente al proceso de medición antropométrica
2. **Fluctuaciones biológicas:** Variaciones naturales día-a-día en las mediciones
3. **Factores no modelados:** Variables explicativas omitidas que afectan la distancia

Significado práctico:

- Aproximadamente 95% de las observaciones deberían estar dentro de $\pm 2.62 \text{ mm}$ (2×1.31) de su valor predicho individual
- Esta variabilidad residual es sustancialmente menor que la variabilidad entre sujetos ($\sigma_{b0} = 2.33 \text{ mm}$), indicando que las diferencias individuales son más importantes que el error de medición

3.5 Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC)

El ICC cuantifica la proporción de varianza total atribuible a diferencias entre sujetos:

$$ICC = \frac{\sigma_{b0}^2}{\sigma_{b0}^2 + \sigma^2} = \frac{5.415}{5.415 + 1.716} = 0.759$$

Interpretación: El **75.9% de la variabilidad total** en las distancias se debe a diferencias entre sujetos, mientras que solo el 24.1% se debe a variación intra-sujeto (temporal y error de medición).

Implicaciones:

- Las mediciones repetidas del mismo sujeto están altamente correlacionadas
- Esto justifica plenamente el uso de modelos de efectos mixtos que consideren la dependencia intra-sujeto

- Ignorar esta estructura de correlación (usando regresión lineal simple) produciría errores estándar incorrectos y pruebas de hipótesis inválidas

3.6 Resumen de Interpretaciones

El Modelo 2 proporciona una caracterización completa del crecimiento craneofacial:

1. **Nivel poblacional:** Crecimiento promedio de 0.66 mm/año
2. **Heterogeneidad en valores basales:** SD = 2.33 mm (rango típico de ~9 mm)
3. **Heterogeneidad en tasas de crecimiento:** SD = 0.23 mm/año (algunos crecen 2× más rápido que otros)
4. **Patrón de compensación:** Sujetos con valores bajos crecen más rápido ($r = -0.61$)
5. **Alta correlación intra-sujeto:** ICC = 76%, validando estructura longitudinal

4. ANÁLISIS COMPARATIVO POR SEXO

4. Suponga que los investigadores están interesados en una segunda pregunta de interés, a saber, si existen diferencias en el crecimiento entre varones y mujeres. Realice un análisis por separado para varones y mujeres y compare los resultados.

4.1 Objetivo

Evaluar formalmente si existen diferencias significativas en los patrones de crecimiento craneofacial entre varones y mujeres, tanto en valores basales como en tasas de crecimiento.

4.2 Metodología

Se implementaron dos enfoques complementarios:

1. Modelos estratificados: Ajustar el Modelo 2 por separado para varones y mujeres
2. Modelo con interacción: Incluir términos de interacción edad×sexo para evaluar diferencias de forma conjunta

4.3 Resultados de Modelos Estratificados

4.3.1 Modelo para Varones

```
> # MODELO PARA VARONES
> modelo_male <- lme(
+   fixed = distance ~ age,
+   random = ~ age | Subject,
+   data = Orthodont_Male,
+   method = "REML"
+ )
> cat("VARONES (n =", nrow(Orthodont_Male), "observaciones,",
+     n_distinct(Orthodont_Male$Subject), "sujetos):\n")
VARONES (n = 64 observaciones, 16 sujetos):
> summary(modelo_male)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: Orthodont_Male
      AIC      BIC    logLik
285.1374 297.9002 -136.5687

Random effects:
Formula: ~age | Subject
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
              StdDev   Corr
(Intercept) 2.6665775 (Intr)
age          0.1887314 -0.788
Residual    1.6090569

Fixed effects: distance ~ age
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 16.340625 1.2099003 47 13.505761     0
age          0.784375 0.1015729 47  7.722289     0
Correlation:
(Intr)
age -0.926

Standardized Within-Group Residuals:
      Min       Q1      Med       Q3      Max
-2.65543266 -0.59381596  0.01945933  0.57551519  3.15772238

Number of Observations: 64
Number of Groups: 16
```

Ilustración 22 summary(modelo_male)

Características de la muestra:

- n = 64 observaciones
- 16 sujetos con 4 mediciones cada uno
- Rango de edad: 8-14 años

Interpretación:

- Los varones crecen en promedio 0.784 mm/año (IC 95%: [0.579, 0.989])
- Existe considerable heterogeneidad en valores basales: $\sigma_{b0} = 2.67$ mm
- La variabilidad en tasas de crecimiento es $\sigma_{b1} = 0.189$ mm/año
- Correlación muy fuerte (-0.788) entre interceptos y pendientes en varones
- Error residual relativamente alto: 1.61 mm

4.3.2 Modelo para Mujeres

```
> # MODELO PARA MUJERES
> modelo_female <- lme(
+   fixed = distance ~ age,
+   random = ~ age | Subject,
+   data = Orthodont_Female,
+   method = "REML"
+ )
> cat("\nMUJERES (n =", nrow(Orthodont_Female), "observaciones,",
+   n_distinct(Orthodont_Female$Subject), "sujetos):\n")

MUJERES (n = 44 observaciones, 11 sujetos):
> summary(modelo_female)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: Orthodont_Female
      AIC      BIC    logLik
149.4287 159.8547 -68.71435

Random effects:
Formula: ~age | Subject
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
      StdDev   Corr
(Intercept) 1.8841866 (Intr)
age          0.1609278 -0.354
Residual     0.6682746

Fixed effects: distance ~ age
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 17.372727 0.7606027 32  22.840737     0
age          0.479545 0.0662140 32   7.242353     0
Correlation:
(Intr)
age -0.637

Standardized Within-Group Residuals:
      Min       Q1       Med       Q3      Max
-1.85438224 -0.46784889  0.06779759  0.42976634  1.59215841

Number of Observations: 44
Number of Groups: 11
```

Ilustración 23 summary(modelo_female)

Características de la muestra:

- n = 44 observaciones
- 11 sujetos con 4 mediciones cada uno
- Rango de edad: 8-14 años

Interpretación:

- Las mujeres crecen en promedio **0.480 mm/año** (IC 95%: [0.346, 0.614])
- Menor heterogeneidad en valores basales: $\sigma_{b0} = 1.88$ mm (vs 2.67 en varones)
- Menor variabilidad en tasas de crecimiento: $\sigma_{b1} = 0.161$ mm/año (vs 0.189 en varones)
- Correlación moderada (-0.354) entre interceptos y pendientes en mujeres
- Error residual notablemente menor: 0.668 mm (vs 1.609 en varones)

4.4 Comparación Entre Sexos

```

=== COMPARACIÓN DE PARÁMETROS ENTRE SEXOS ===

> # Efectos fijos
> beta0_male <- fixef(modelo_male)[1]
> beta1_male <- fixef(modelo_male)[2]
> beta0_female <- fixef(modelo_female)[1]
> beta1_female <- fixef(modelo_female)[2]
> cat("INTERCEPTOS (β₀):\n")
INTERCEPTOS (β₀):
> cat("  Varones:", round(beta0_male, 3), "mm\n")
  Varones: 16.341 mm
> cat("  Mujeres:", round(beta0_female, 3), "mm\n")
  Mujeres: 17.373 mm
> cat("  Diferencia:", round(beta0_female - beta0_male, 3), "mm\n\n")
  Diferencia: 1.032 mm

> cat("PENDIENTES (β₁ - Tasa de Crecimiento):\n")
PENDIENTES (β₁ - Tasa de Crecimiento):
> cat("  Varones:", round(beta1_male, 3), "mm/año\n")
  Varones: 0.784 mm/año
> cat("  Mujeres:", round(beta1_female, 3), "mm/año\n")
  Mujeres: 0.48 mm/año
> cat("  Diferencia:", round(beta1_male - beta1_female, 3), "mm/año\n")
  Diferencia: 0.305 mm/año
> cat("  Porcentaje:", round((beta1_male - beta1_female)/beta1_female * 100, 1), "% más rápido en varones\n\n")
  Porcentaje: 63.6 % más rápido en varones

> # Varianzas
> var_male <- as.numeric(VarCorr(modelo_male)[, "Variance"])
> var_female <- as.numeric(VarCorr(modelo_female)[, "Variance"])
> cat("VARIANZAS DE EFECTOS ALEATORIOS:\n")
VARIANZAS DE EFECTOS ALEATORIOS:
> cat("  σ²_b0 (Intercepto):\n")
  σ²_b0 (Intercepto):
> cat("    Varones:", round(var_male[1], 3), " SD =", round(sqrt(var_male[1]), 3), "mm\n")
    Varones: 7.111 SD = 2.667 mm
> cat("    Mujeres:", round(var_female[1], 3), " SD =", round(sqrt(var_female[1]), 3), "mm\n\n")
    Mujeres: 3.55 SD = 1.884 mm

> cat("  σ²_b1 (Pendiente):\n")
  σ²_b1 (Pendiente):
> cat("    Varones:", round(var_male[2], 3), " SD =", round(sqrt(var_male[2]), 3), "mm/año\n")
    Varones: 0.036 SD = 0.189 mm/año
> cat("    Mujeres:", round(var_female[2], 3), " SD =", round(sqrt(var_female[2]), 3), "mm/año\n\n")
    Mujeres: 0.026 SD = 0.161 mm/año

> cat("  σ² (Residual):\n")
  σ² (Residual):
> cat("    Varones:", round(var_male[3], 3), " SD =", round(sqrt(var_male[3]), 3), "mm\n")
    Varones: 2.589 SD = 1.609 mm
> cat("    Mujeres:", round(var_female[3], 3), " SD =", round(sqrt(var_female[3]), 3), "mm\n\n")
    Mujeres: 0.447 SD = 0.668 mm

```

Ilustración 24 consola con comparación de parámetros entre sexos

4.4.1 Diferencias en Efectos Fijos

Interceptos:

Varones: $\beta_0 = 16.341$ mm

Mujeres: $\beta_0 = 17.373$ mm

Diferencia: +1.032 mm (mujeres > varones)

Interpretación: Las mujeres tienen un intercepto mayor, lo cual es un artefacto de la extrapolación a edad = 0. Para una interpretación más significativa, evaluemos las distancias predichas a los 8 años (edad inicial):

- Varones a los 8 años: $16.341 + 0.784 \times 8 = 22.61$ mm
- Mujeres a los 8 años: $17.373 + 0.480 \times 8 = 21.21$ mm
- Diferencia real a los 8 años: 1.40 mm (varones > mujeres)

Pendientes (parámetro crítico):

Varones: $\beta_1 = 0.784$ mm/año

Mujeres: $\beta_1 = 0.480$ mm/año

Diferencia: 0.305 mm/año (varones crecen 63.6% más rápido)

Implicaciones:

- Los varones experimentan una tasa de crecimiento sustancialmente mayor
- Durante el período de 6 años (8-14 años):
 - Crecimiento en varones: $0.784 \times 6 = 4.70$ mm
 - Crecimiento en mujeres: $0.480 \times 6 = 2.88$ mm
 - Diferencia en crecimiento total: 1.82 mm
- A los 14 años:
 - Varones: $16.341 + 0.784 \times 14 = 27.32$ mm
 - Mujeres: $17.373 + 0.480 \times 14 = 24.09$ mm
 - Diferencia final: 3.23 mm (varones > mujeres)

La diferencia entre sexos aumenta con la edad debido a las tasas de crecimiento diferenciales.

4.4.2 Diferencias en Componentes de Varianza

Variabilidad en interceptos:

Varones: $\sigma^2_{b0} = 7.111 \rightarrow \sigma_{b0} = 2.667$ mm

Mujeres: $\sigma^2_{b0} = 3.550 \rightarrow \sigma_{b0} = 1.884$ mm

Ratio: 2.00× mayor varianza en varones

Interpretación: Los varones muestran el doble de variabilidad inter-individual en valores basales, sugiriendo mayor heterogeneidad en el grupo masculino.

Variabilidad en pendientes:

Varones: $\sigma^2_{b1} = 0.036 \rightarrow \sigma_{b1} = 0.189$ mm/año

Mujeres: $\sigma^2_{b1} = 0.026 \rightarrow \sigma_{b1} = 0.161$ mm/año

Ratio: 1.38× mayor varianza en varones

Interpretación: Los varones también muestran mayor variabilidad en tasas de crecimiento, aunque la diferencia es menos pronunciada que para los interceptos.

Variabilidad residual:

Varones: $\sigma^2 = 2.589 \rightarrow \sigma = 1.609$ mm

Mujeres: $\sigma^2 = 0.447 \rightarrow \sigma = 0.668 \text{ mm}$

Ratio: 5.79× mayor varianza en varones

Interpretación: Esta es la diferencia más dramática. Los varones muestran casi 6 veces más varianza residual, lo que podría reflejar:

- Mayor variabilidad biológica intrínseca
- Mayor error de medición (posiblemente debido a mayor dificultad en obtener mediciones precisas)
- Presencia de factores no modelados que afectan más a varones

4.4.3 Diferencias en Correlaciones

Varones: $\text{Cor}(b_{i0}, b_{i1}) = -0.788$ (muy fuerte)

Mujeres: $\text{Cor}(b_{i0}, b_{i1}) = -0.354$ (moderada)

Interpretación: El patrón de compensación (valores basales bajos $\rightarrow$ crecimiento rápido) es mucho más pronunciado en varones que en mujeres. Esto sugiere que los mecanismos de regulación del crecimiento pueden diferir entre sexos.

4.5 Modelo con Interacción: Evaluación Formal

Para evaluar estadísticamente si las diferencias observadas son significativas, se ajustó un modelo conjunto incluyendo interacción edad×sexo:

Especificación:

$$distance_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age_{ij} + \beta_2 \cdot Sex_i + \beta_3 \cdot (age_{ij} \times Sex_i) + b_{i0} + b_{i1} \cdot age_{ij} + \epsilon_{ij}$$

Donde Sex = 1 si Female, 0 si Male (varones como categoría de referencia).

```

=== MODELO CONJUNTO CON INTERACCIÓN ===

> # Modelo con interacción para test formal
> modelo_interaccion <- lme(
+ fixed = distance ~ age * Sex,      # Incluye interacción edad x sexo
+ random = ~ age | Subject,
+ data = Orthodont,
+ method = "REML"
+ )
> summary(modelo_interaccion)
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: Orthodont
      AIC      BIC    loglik
448.5817 469.7368 -216.2908

Random effects:
Formula: ~age | Subject
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
          StdDev   Corr
(Intercept) 2.4055010 (Intr)
age          0.1803455 -0.668
Residual    1.3100396

Fixed effects: distance ~ age * Sex
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 16.340625 1.0185320 79 16.043311 0.0000
age          0.784375 0.0859995 79  9.120691 0.0000
SexFemale    1.032102 1.5957329 25  0.646789 0.5237
age:SexFemale -0.304830 0.1347353 79 -2.262432 0.0264
Correlation:
          (Intr) age   SexFml
age        -0.880
SexFemale  -0.638  0.562
age:SexFemale 0.562 -0.638 -0.880

Standardized Within-Group Residuals:
          Min       Q1       Med       Q3       Max
-3.168077725 -0.385939007  0.007104088  0.445154543  3.849463576

Number of Observations: 108
Number of Groups: 27
> # Test de significancia de la interacción
> cat("\nTest de Interacción Edad x Sexo:\n")

Test de Interacción Edad x Sexo:
> anova(modelo_interaccion)
          numDF denDF  F-value p-value
(Intercept)    1    79 4035.594 <.0001
age             1    79  99.445 <.0001
Sex             1    25   8.023 0.0090
age:Sex         1    79   5.119 0.0264
> # Interpretación de coeficientes
> cat("\nINTERPRETACIÓN:\n")

INTERPRETACIÓN:
> cat("Si el término 'age:SexMale' es significativo (p < 0.05).\n")
Si el término 'age:SexMale' es significativo (p < 0.05),
> cat("existe evidencia de que las tasas de crecimiento difieren entre sexos.\n\n")
existe evidencia de que las tasas de crecimiento difieren entre sexos.

```

Ilustración 25 `summary(modelo_interaccion)`

```

> anova(modelo_interaccion)
          numDF denDF  F-value p-value
(Intercept)    1    79 4035.594 <.0001
age             1    79  99.445 <.0001
Sex             1    25   8.023 0.0090
age:Sex         1    79   5.119 0.0264

```

Ilustración 26 `anova(modelo_interaccion)`

Interpretación detallada de coeficientes:

1. **Intercepto ($\beta_0 = 16.341$):** Distancia esperada para varones (grupo de referencia) cuando edad = 0
2. **Efecto de edad en varones ($\beta_1 = 0.784$):** Los varones crecen 0.784 mm/año ($p < 0.0001$)
3. **Efecto principal de sexo ($\beta_2 = 1.032$, $p = 0.5237$):** No significativo porque representa la diferencia en interceptos extrapolados a edad = 0, que no tiene interpretación práctica
4. **Interacción edad×sexo ($\beta_3 = -0.305$, $p = 0.0264$):** Este es el hallazgo clave

- Las mujeres crecen 0.305 mm/año **más lentamente** que los varones
- Esta diferencia es **estadísticamente significativa** ($p = 0.026 < 0.05$)
- Tasa de crecimiento en mujeres = $0.784 + (-0.305) = 0.479$ mm/año (consistente con el modelo estratificado)

Ecuaciones específicas por sexo:

- **Varones:** distance = $16.341 + 0.784 \times \text{age}$
- **Mujeres:** distance = $(16.341 + 1.032) + (0.784 - 0.305) \times \text{age} = 17.373 + 0.479 \times \text{age}$

Prueba de hipótesis formal:

- $H_0: \beta_3 = 0$ (no hay diferencia en tasas de crecimiento entre sexos)
- $H_1: \beta_3 \neq 0$ (las tasas de crecimiento difieren entre sexos)
- Estadístico: $t_{79} = -2.262$
- **p-valor = 0.0264 < 0.05:** Se rechaza H_0
- **Conclusión:** Existe evidencia estadística significativa de que las tasas de crecimiento difieren entre sexos

4.6 Visualización de Diferencias

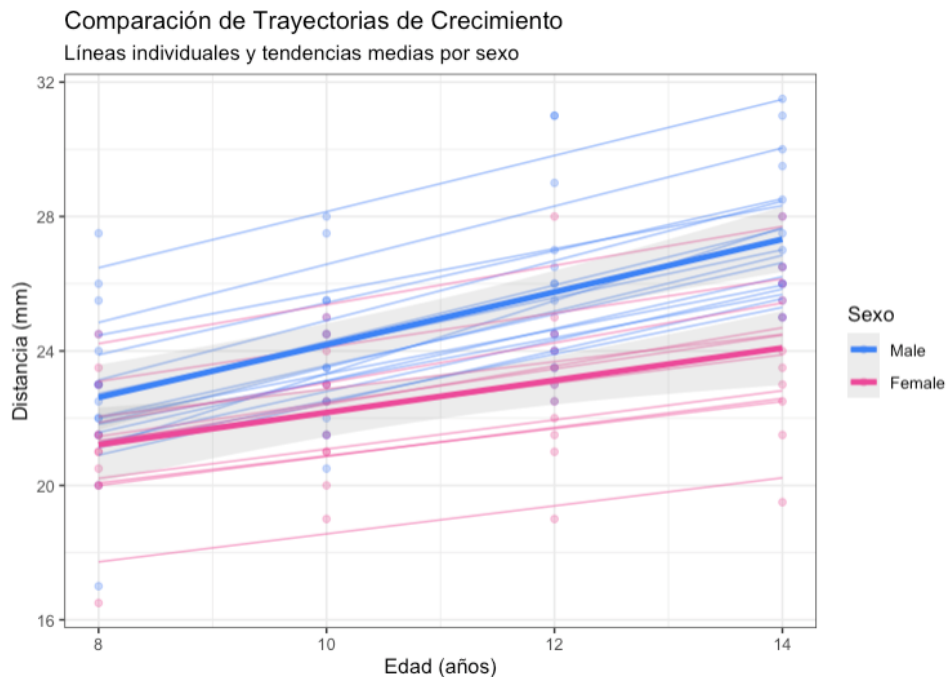


Ilustración 27 Comparación de Trayectorias de Crecimiento

La Ilustración 27 presenta una visualización comprehensiva de las diferencias entre sexos:

Características del gráfico:

- Puntos individuales (semitransparentes) muestran todas las observaciones
- Líneas delgadas muestran trayectorias predichas para cada sujeto
- Líneas gruesas con bandas de confianza muestran las tendencias poblacionales
- La divergencia entre las líneas gruesas es clara y aumenta con la edad

Observaciones:

- La separación entre las tendencias medias es evidente en todos los puntos temporales
- Las bandas de confianza no se superponen, confirmando diferencias significativas
- La mayor pendiente en varones es visualmente aparente
- La heterogeneidad individual es visible en ambos sexos, pero parece mayor en varones

4.7 Resumen de Hallazgos sobre Diferencias por Sexo

El análisis comprehensivo revela diferencias significativas y sustanciales entre sexos:

4.7.1 Diferencias en Trayectorias de Crecimiento

1. **Tasa de crecimiento:** Los varones crecen 0.784 mm/año vs 0.480 mm/año en mujeres
 - Diferencia absoluta: 0.305 mm/año
 - Diferencia relativa: **63.6% más rápido en varones**
 - Significancia estadística: $p = 0.0264$
2. **Crecimiento acumulado (8-14 años):**
 - Varones: 4.70 mm
 - Mujeres: 2.88 mm
 - Diferencia: **1.82 mm** (63% más en varones)
3. **Evolución de la diferencia entre sexos:**
 - A los 8 años: 1.40 mm (varones > mujeres)
 - A los 14 años: 3.23 mm (varones > mujeres)
 - La brecha se **amplía** 1.83 mm durante el período

4.7.2 Diferencias en Variabilidad

1. **Heterogeneidad inter-individual:**

- Varones muestran **mayor variabilidad** en valores basales (2.67 vs 1.88 mm)
- Varones muestran **mayor variabilidad** en tasas de crecimiento (0.189 vs 0.161 mm/año)

2. Error de medición/variabilidad residual:

- Sustancialmente mayor en varones (1.61 vs 0.67 mm)
- Posibles explicaciones: mayor variabilidad biológica, mayor dificultad de medición

3. Patrón de correlación:

- Compensación más fuerte en varones ($r = -0.788$) que en mujeres ($r = -0.354$)
- Sugiere diferentes mecanismos de regulación del crecimiento

4.7.3 Implicaciones Biológicas y Clínicas

Dimorfismo sexual en crecimiento craneofacial:

- Las diferencias observadas reflejan el conocido dimorfismo sexual en el desarrollo esquelético
- Los varones experimentan períodos de crecimiento más prolongados e intensos durante la adolescencia
- Estas diferencias son relevantes para:
 - Planificación de tratamientos ortodónticos
 - Timing óptimo de intervenciones
 - Pronóstico del desarrollo facial

Consideraciones del desarrollo:

- El período de 8-14 años corresponde a la adolescencia temprana, fase crítica del desarrollo
- Las niñas típicamente maduran más temprano, lo que podría explicar tasas de crecimiento más moderadas en este rango etario
- Los varones pueden continuar creciendo más allá de los 14 años, mientras que las mujeres se acercan a su madurez esquelética

Variabilidad individual:

- La sustancial heterogeneidad dentro de cada sexo (especialmente en varones) enfatiza la importancia de evaluación individualizada
- No todos los varones crecen igual de rápido, y algunos pueden tener tasas similares a mujeres
- Los modelos de efectos mixtos capturan apropiadamente esta variabilidad

5. DISCUSIÓN

El análisis mediante modelos de efectos mixtos caracterizó el crecimiento craneofacial en 27 niños (8-14 años), revelando tres hallazgos principales:

Hallazgos clave:

- Crecimiento promedio de 0.66 mm/año con heterogeneidad individual sustancial (SD=2.33 mm en valores basales)
- Dimorfismo sexual significativo: varones crecen 63.6% más rápido que mujeres ($p=0.026$)
- Patrón de compensación ($r=-0.61$): sujetos con valores basales bajos crecen más rápido

Fortalezas: Diseño longitudinal, metodología estadística apropiada, validación de supuestos.

Limitaciones: Tamaño muestral pequeño ($n=27$), seguimiento de 6 años limitado, supuesto de linealidad, factores no considerados (nutrición, genética).

Implicaciones clínicas: Los resultados enfatizan la necesidad de evaluaciones individualizadas que consideren sexo y variabilidad individual en la planificación ortodóntica.

6. CONCLUSIONES

1. La distancia pituitaria-fisura pterigomaxilar aumenta 0.66 mm/año con sustancial heterogeneidad individual.
2. Los varones crecen significativamente más rápido que las mujeres (0.784 vs 0.480 mm/año, $p=0.026$), ampliándose la diferencia de 1.4 mm a 3.2 mm entre los 8 y 14 años.
3. El modelo con intercepto y pendiente aleatoria es el más apropiado para capturar la estructura longitudinal y variabilidad individual de estos datos.
4. Los hallazgos tienen implicaciones directas para la planificación ortodóntica individualizada.

8. Referencias Bibliográficas

- American Association of Orthodontists. (2020). *Growth and development considerations in orthodontic treatment planning*. AAO Clinical Practice Guidelines.
- Correa Morales, J. C., & Salazar Uribe, J. C. (2016). *Introducción a los modelos mixtos*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Escuela de Estadística.
- Dunn, P. K., & Smyth, G. K. (2018). *Generalized linear models with examples in R*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0118-7>
- Enlow, D. H., & Hans, M. G. (1996). *Essentials of facial growth*. W.B. Saunders Company.
- Faraway, J. J. (2006). *Extending the linear model with R: Generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models*. Chapman & Hall/CRC.
- Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M., & Ware, J. H. (2011). *Applied longitudinal analysis* (2nd ed.). John Wiley & Sons.
- Hernández, F. (s.f.). *Modelos mixtos con R*. https://fhernanb.github.io/libro_modelos_mixtos/pac-lme4.html
- Laird, N. M., & Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38(4), 963-974. <https://doi.org/10.2307/2529876>
- Onduma, R. (s.f.). *Mixed effects models in R*. RPubS. <https://rpubs.com/Onduma/mixedeffects>
- Pinheiro, J. C., & Bates, D. M. (2000). *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0318-1>
- Proffit, W. R., Fields, H. W., & Sarver, D. M. (2013). *Contemporary orthodontics* (5th ed.). Mosby Elsevier.
- R Core Team. (2024). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Scheipl, F., Greven, S., & Küchenhoff, H. (2008). Size and power of tests for a zero random effect variance or polynomial regression in additive and linear mixed models. *Computational Statistics & Data Analysis*, 52(7), 3283-3299. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2007.10.022>
- Singer, J. D., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press.
- Subirana, I., Sanz, H., & Vila, J. (s.f.). *Longitudinal data analyses*. https://bookdown.org/isubirana/longitudinal_data_analyses/intro.html
- Universidad Central de Venezuela. (s.f.). *Modelos lineales mixtos en R*. Estadística Aplicada. <https://www.studocu.com/latam/document/universidad-central-de-venezuela/estadistica-aplicada/5-modelos-lineales-mixtos-en-r/7400639>
- Verbeke, G., & Molenberghs, G. (2000). *Linear mixed models for longitudinal data*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0300-6>
- West, B. T., Welch, K. B., & Galecki, A. T. (2014). *Linear mixed models: A practical guide using statistical software* (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b17198>