



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Diseño de experimentos cross-over para datos de conteo

Nelson Alirio Cruz Gutiérrez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Departamento de estadística
Bogotá, Colombia
2016

Diseño de experimentos cross-over para datos de conteo

Nelson Alirio Cruz Gutiérrez

Tesis presentada para optar al título de:
Magister en Estadística

Director:
Phd Luis Alberto López Pérez

Codirector:
Phd Oscar Orlando Melo Martínez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Departamento de estadística
Bogotá, Colombia
2016

Dedicatoria

A María Camila por su comprensión, paciencia y apoyo incondicional

A mis padres por ser el ejemplo a seguir cada día

A mis profesores y compañeros por sus valiosos aportes

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas sin cuyo aporte no hubiese sido posible esta investigación:

- A mis padres por sus sabias palabras y constante apoyo
- A Luis Alberto López por su sabiduría y guía en el desarrollo de este trabajo.
- A Oscar Orlando Melo por sus precisos aportes el tiempo dedicado a la revisión de este documento.

Resumen

En este trabajo se aborda el estudio de un diseño experimental cross-over cuya variable respuesta son conteos, con lo cual se debe usar la distribución Poisson, adicionalmente se extiende la metodología a los casos donde hay sobredispersión. Se lleva a cabo el desarrollo teórico que permite analizar los casos donde se presenten pocos tratamientos y pocos periodos. En este caso, se consideró los enlaces log-lineales para los efectos de estimación, y para la inferencia asintótica de los estimadores, se trabajo con el método delta.

Cuando se incrementa el número de periodos y de secuencias, se propone una extensión de la metodología anterior y teniendo como soporte teórico los modelos lineales generalizados. En esta extensión, los diseños cross-over para datos de conteo, pueden considerar además de los efectos de tratamiento, secuencia y tiempo, la inclusión de covariables y alguna estructura de correlación.

Palabras clave: Diseño cross-over, Distribución de Poisson, Datos de conteo con sobredispersión, Ecuaciones de estimación generalizadas.

Abstract

In this thesis, the study of an experimental cross-over design is addressed where the variable response is a count with Poisson distribution. In addition, the methodology is extended to cases where there is overdispersion. The theoretical development is carried out, which allows the analysis of cases where there are few treatments and few periods. In this case, I considered the log-linear link for the estimation effects and the delta method for the asymptotic inference of the estimators. When the number of periods and sequences is increased, an extension of the previous methodology using the generalized linear models was proposed. In this extension, cross-over designs for counting data can consider in addition to treatment, sequence and time effects, the inclusion of covariables and some correlation structure.

Keywords: Cross-over Design, Poisson Distribution, Over-dispersion count data, Generalize Estimating Equations

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Contenido	XI
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	1
1. Introducción	2
2. Marco teórico	4
2.1. Diseños cross-over	4
2.2. Diseños cross-over bajo el supuesto de normalidad	8
2.3. Diseños cross-over para respuestas binomiales	9
3. Diseño cross-over Poisson	12
3.1. Notación	12
3.2. Propuesta teórica de análisis	13
3.3. Diseño cross-over 2×2	16
3.4. Diseño cross-over switch back	19
3.5. Diseño cross-over con periodo extra	21
3.6. Diseño de Balaam	24
3.7. Diseños más complejos	26
4. Análisis por medio de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE)	27
4.1. Ecuaciones de estimación generalizadas	27
4.2. Construcción del modelo	30
4.3. Estimación	31
4.4. Residuales	34
4.5. Análisis de desvíos	34
5. Aplicación	38
5.1. Datos	38

5.2. Analisis por el método de la sección 3	38
5.3. Análisis por medio de GEE	39
6. Conclusiones	43
A. Anexo: Demostración teorema analisis de desvíos	44
B. Anexo:Código de R para datos de Asma	48
Bibliografía	50

Lista de Figuras

5-1. Residuales ordinarios	40
5-2. Residuales de Pearson	41
5-3. Residuales de desvios	41

Lista de Tablas

2-1. Diseño cross-over 2×2	5
2-2. Diseño cuadro latino 4×4	7
2-3. Diseño cuadro latino 4×4	7
2-4. Diseño cross-over 4×5	7
2-5. Diseño cross-over fuertemente balanceado y uniforme	7
2-6. Tabla de analisis de varianza para un 2×2	8
2-7. Conteos observados en un diseño 2×2	9
2-8. Valores esperados de la secuencia AB	10
2-9. Valores esperados de la secuencia BA	10
3-1. Estructura de un diseño 2×2	13
3-2. Estructura de un diseño 2×2)	16
3-3. Efectos fijos del diseño cross-over 2×2	16
3-4. Estructura de un diseñocross-over switch back	19
3-5. Efectos fijos del diseño	19
3-6. Estructura de un diseño cross-over con periodo extra	21
3-7. Efectos fijos del diseño cross-over 2×3	22
3-8. Estructura de un diseño de Balaam	24
3-9. Efectos fijos del diseño de Balaam	24
4-1. Analisis de desvios	37
5-1. Datos sobre asma	38
5-2. Medias del número de exacerbaciones	39
5-3. Tabla de analisis de desvios	40
5-4. QIC para los dos modelos	42

1. Introducción

Los diseños experimentales son una herramienta muy importante para el análisis de tratamientos aplicados sobre unidades experimentales. En este tipo de estudios, es frecuente que todas las unidades experimentales son observadas en un único instante de tiempo, es decir, estudios longitudinales. La principal ventaja de los estudios transversales es que no necesitan incluir efectos de tiempo en el análisis, pero algunas veces, se hace necesario observar la variable respuesta en varios instantes de tiempo, lo que genera que además de los efectos propios del diseño (bloqueo, arreglo de tratamientos, entre otros), se deban incluir efectos de tiempo. Este tipo de estudios se conocen como experimentos longitudinales, siempre y cuando cada unidad que recibe un tratamiento en el primer instante mantiene este tratamiento a lo largo del estudio, por ejemplo, en el caso de dietas para el crecimiento de animales.

Sin embargo, hay ocasiones en las que a una unidad experimental en un primer instante de tiempo se le aplica un tratamiento, en el segundo instante de tiempo se le cambia el tratamiento por otro y así sucesivamente a lo largo del estudio, es decir, a cada individuo se le aplica una sucesión de tratamientos a través del tiempo. Esto es importante, por ejemplo, en tratamientos de enfermedades crónicas en humanos o en control de plagas de cultivos, porque se hace necesario rotar los medicamentos para evitar focos de resistencia de las enfermedades o plagas, y además, es obligatorio determinar el comportamiento de la enfermedad en el tiempo. Este tipo de diseños se conocen como diseños cross-over (del inglés cruzar sobre), aplicado clínicamente en tratamiento de enfermedades crónicas o en investigación agrícola en el tratamiento de plagas en cultivos perennes.

En el contexto de los diseños experimentales cross-over la mayor parte del análisis se centra en abordar la respuesta con modelos que tengan el supuesto de normalidad como uno de sus pilares, sin embargo en las mediciones de datos en este tipo de diseños muchas veces se requiere análisis de experimentos cuyas observaciones son capturadas en forma de conteos, proporciones, datos binarios, entre otros. La investigación más reciente se ha dedicado a enfocar el análisis para datos binarios, es decir donde la variable respuesta o de interés tiene dos posibles resultados: uno de éxito y otro de fracaso. Este tipo de análisis se ha trabajado desde los modelos lineales generalizados para datos binarios. Un repaso de la metodología de análisis de diseños cross-over con respuesta normal o binomial se da en la sección 2.

Cuando la variable respuesta del diseño cross-over es un conteo que no proviene de éxitos y fracasos sino de conteos con distribución Poisson, no existe una metodología clara de análisis apropiada, por lo tanto, en la sección 3 se plantea una manera de abordar un diseño cross-over cuya respuesta se ajusta a una distribución de este tipo, haciendo uso de un enlace

loglineal. Se obtiene que los estimadores para un diseño cross-over, con respuesta Poisson, son combinaciones lineales de los logaritmos de las medias. A partir del método delta se construye la distribución asintótica de estos estimadores e inferencia sobre ellos. Pero como es muy restrictivo que la media de los conteos sea igual a la varianza, se da una extensión a una respuesta con sobredispersión o subdispersión.

La metodología anterior, sin embargo, no es adecuada cuando se tienen covariables en el diseño cross-over que sean importantes en el mismo, por ejemplo, fuentes de bloqueo, por esto en la sección 4 se construye un análisis más complejo de un diseño cross-over haciendo uso de ecuaciones de estimación generalizadas. Se construye toda la metodología de construcción del modelo, la estimación y la inferencia. Mediante la estadística de Wald se logra obtener una tabla de análisis de desvíos para este tipo de diseños sin importar la complejidad que presente, en cuanto a la estructura del diseño y sus covariables, con lo que se logra un método para hacer inferencia de manera adecuada en diseños cross-over Poisson.

Por último, se analiza un ejemplo de datos obtenidos en estudio clínico sobre el tratamiento del asma. Se da una comparación entre los métodos usuales de análisis y los obtenidos en el presente trabajo, probando la eficacia de la nueva metodología, tomando la variable respuesta desde la naturaleza de conteo.

2. Marco teórico

Según Patterson (1951), en los diseños cross-over se aplican secuencias de tratamientos a las unidades experimentales. Estos experimentos son descritos como ensayos de change-over. Los arreglos son tales que se puedan obtener estimaciones de los efectos residuales y principales de los tratamientos. El número total de unidades se mantiene tan baja como sea posible para hacer consistente con un análisis ordenado. Los experimentos diseñados para comparar los efectos de un número de tratamientos sobre algún material a menudo se realizan durante varios períodos Patterson (1951). Concretamente en los ensayos experimentales de tipo longitudinal, se considera que un tratamiento que se asigna en un primer periodo a las UE, se mantiene a través del experimento, es decir las condiciones experimentales no cambian, lo que cambia es las observaciones en diferentes tiempos.

Para abordar estos diseños existe una metodología ya sustentada conocida como análisis de datos longitudinales Davis (2002).

El objetivo de este trabajo es abordar estos diseños, cuando la respuesta es conteo, sin embargo se hace necesario introducir la metodología de análisis cuando la variable respuesta es normal o cuando es de tipo binomial.

2.1. Diseños cross-over

Un diseño es un cross-over cuando las unidades experimentales son aleatorizadas a una secuencia de tratamientos, es decir, cruzan de un tratamiento a otro en cada periodo, a diferencia de un estudio en paralelo donde cada unidad experimental es aleatorizada a un tratamiento y este no cambia a través del tiempo en que se realiza el ensayo experimental. Según Senn (2002), se destaca que las ventajas más importantes de un diseño cross-over frente a un estudio longitudinal son las siguientes:

- La influencia de posibles covariables sobre la respuesta no es significativa porque cada individuo sirve como su propio control.
- Los diseños cross-over óptimos necesitan menos unidades experimentales que otros diseños longitudinales.

Las desventajas de este diseño, según Jones & Kenward (2015)

- En investigación clínica o agrícola cuando se tratan enfermedades que no son crónicas, si se aplica el tratamiento, digamos A en un periodo antes de terminar el estudio y este

cura la enfermedad”, los siguientes tratamientos que iban a ser aplicados, no tienen la posibilidad de demostrar su efecto.

- Se generan efectos residuales en las secuencias de tratamientos, llamados comúnmente carry-over.

Las componentes generales de los diseño cross-over son:

1. **Secuencias:** hace referencia a cada una de las distintas combinaciones de tratamientos que van a ser aplicadas secuencialmente a las unidades experimentales y son asignadas aleatoriamente. El número total de secuencias se denota por s , y la longitud de cada secuencia se denota por s_i para $i = 1, \dots, S$
2. **Tratamientos:** característica que se aplica a cada unidad experimental dentro de cada secuencia en un instante de tiempo, el número total de tratamientos se denota por t .
3. **Periodos:** es el instante de tiempo en que se aplica cada uno los tratamientos que conforman la secuencia.
4. **Unidad experimental:** Son los individuos que reciben el tratamiento en cada una de las secuencia.

Las conceptos anteriores se ilustran con el siguiente ejemplo:

Ejemplo 1: *Cuando en un diseño cross-over se tiene dos tratamientos y dos secuencias, estas serán de longitud 2 definidas como: AB y BA, conocido como diseño cross-over 2×2 . La estructura general de este diseño se ilustra en la tabla 2-1.*

Tabla 2-1.: Diseño cross-over 2×2

	Grupo	Periodo 1	Periodo 2
Secuencia AB	Grupo 1	A	B
Secuencia BA	Grupo 2	B	A

En estos diseños es importante estudiar el efecto carry-over, que consiste en el efecto residual de los efectos de tratamientos aplicados en los diferentes periodos. Existen dos formas de considerar efectos carry-over:

- **Carry-over simple:** sí a un individuo en el periodo l se le aplica el k -ésimo tratamiento, y en el periodo $l + j$ ($j > 0$) se le aplica el tratamiento k' , se genera un efecto residual entre tratamientos o efecto de arrastre, este efecto se define como θ_j^k . Cuando $j = 1$ se denominan efectos carry-over de primer orden, cuando $j = 2$ de segundo orden y así sucesivamente.

- **Carry-over complejo:** se define el efecto carry-over complejo como $\theta_j^{k \rightarrow k'}$ y mide la posible interacción entre tratamientos. Según Senn (2002) los efectos carry-over de tipo complejo casi siempre no se consideran porque complican demasiado el análisis, además de generar gran cantidad de efectos adicionales al diseño (complejidad de los parámetros).

En tanto que de acuerdo a Jones & Kenward (2015) se deben considerar unicamente los efectos carry-over simple de primer orden debido principalmente a que:

1. Si el primer efecto carry-over es despreciable cualquier otro efecto carry-over de mayor orden es despreciable.
2. A mayor cantidad de efectos carry-over considerados en el modelo existe mayor confusión en los efectos de tratamientos.

Pero si se considera necesario, se pueden incluir los efectos carry-over de mayor orden en el análisis.

Para que se facilite el analisis de un diseño cross-over, debe cumplir las propiedades de uniformidad y balanceamiento.

La uniformidad en los diseños cross-over se da entre secuencias cuando cada tratamiento aparece el mismo número de veces en cada secuencia; entre periodos cuando cada tratamiento aparece el mismo número de veces en cada periodo o uniformidad total si es uniforme en periodos y secuencias. Un diseño cross-over es balanceado cuando cada tratamiento se encuentra precedido de los otros tratamientos el mismo número de veces. Cuando además de estar precedido por cada uno de los tratamientos las mismas veces, se encuentra precedido de él mismo, la misma cantidad de veces, se dice que el diseño es fuertemente balanceado Senn (2002). Si un diseño es fuertemente balanceado, los tratamientos no están confundidos con los efectos carry-over de primer orden.

Los conceptos de uniformidad y balanceamiento, se ilustran en las tablas 2 a 5.

Ejemplo 2: *En los diseños experimentales es muy conocido el diseño cuadro latino de orden p , este diseño se usa cuando existen dos fuentes de bloqueo, estas fuentes forman las filas y columnas respectivamente. En la construcción se llega a un resultado que cumple la propiedad de una vez el tratamiento por fila y una vez el mismo tratamiento por columna. Según Stufken (1996) apoyandose de esta propiedad se puede construir un diseño cross-over tomando un diseño cuadro latino donde cada fila se convierte en una secuencia y cada columna en un periodo. Tomando así el cuadro, se genera un cross-over uniforme Stufken (1996). Sean cuatro tratamientos A, B, C y D se pueden construir diversos cuadros latinos. En las tablas 2-2 y 2-3 se muestran dos diseños cuadro latinos para cuatro tratamientos. Ambos diseños son uniformes, pero el diseño presentado en la tabla 2-2 al tratamiento A siempre lo precede el tratamiento D y a su vez solo precede a B por lo tanto es un diseño no balanceado, en cambio el diseño dado en la tabla 2-3 a A lo precede D, C y B y los demás tratamientos*

Tabla 2-2.: Diseño cuadro latino 4×4

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
ABCD	A	B	C	D
BCDA	B	C	D	A
CDAB	C	D	A	B
DABC	D	A	B	C

Tabla 2-3.: Diseño cuadro latino 4×4

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
ABCD	A	B	C	D
BDCA	B	D	A	C
CADB	C	A	D	B
DCBA	D	C	B	A

también son precedidos por todos los demás solo una vez, es decir, es un diseño balanceado lo cual lo hace mas atractivo para un análisis Stufken (1996).

Ejemplo 3: Sí además al diseño dado en la tabla 2-3 se le adiciona un periodo 5 repitiendo el periodo cuatro, se obtiene un diseño fuertemente balanceado pero se pierde la propiedad de uniformidad, este diseño se conoce como un diseño cross-over con periodo extra y se ilustra la tabla 2-4.

Un diseño fuertemente balanceado y uniforme para 4 secuencias, 4 periodos y 2 tratamientos

Tabla 2-4.: Diseño cross-over 4×5

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4	Periodo 5
A	B	C	D	D	
B	D	A	C	C	
C	A	D	B	B	
D	C	B	A	D	

se puede observar en la tabla 2-5, en este diseño es posible encontrar estimadores para los tratamientos que son insesgados sin importar los efectos de secuencias o periodos o carry-over de primer orden.

Tabla 2-5.: Diseño cross-over fuertemente balanceado y uniforme

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

2.2. Diseños cross-over bajo el supuesto de normalidad

Siguiendo a Jones & Kenward (2015), cuando se asume normalidad en la variables respuesta, el modelo planteado se puede escribir de la forma dada en la ecuación (2-1).

$$Y_{ijk} = \mu + \pi_j + \tau_{d[i,j]} + s_{ik} + e_{ijk} \quad (2-1)$$

donde: μ es el intercepto o efecto medio, π_j es el efecto asociado al periodo $j = 1, \dots, p$, $\tau_{d[i,j]}$ es el efecto directo asociado con el tratamiento del periodo j en la secuencia i , s_{ik} es un efecto asociado con el k -ésimo sujeto en la secuencia i , $i = 1, \dots, s$ que cumple $s_{ik} \sim N(0, \sigma_s^2)$ y e_{ijk} es un termino de error experimental, que cumple $e_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$.

En este modelo se adiciona el valor $\lambda_{d[i,j-1]}$ que mide el efecto carry-over entre la secuencia i y el tratamiento del periodo $j - 1$. El paso siguiente es tratar este modelo como un modelo lineal mixto al existir correlación entre las respuestas de un mismo individuo y construir una tabla de análisis de varianza para el diseño.

Para el caso de un diseño cross-over 2×2 como el construido en la tabla 2-1, la tabla 2-6 muestra el ANOVA para este diseño con respuesta normal, siguiendo el modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + \pi_j + \tau_l + s_j + \lambda_{lj} + e_{ijk}$$

Imponiendo las siguientes restricciones de estimabilidad: $\lambda_2 = -\lambda_1 = \lambda$; $\tau_2 = -\tau_1 =$

Tabla 2-6.: Tabla de analisis de varianza para un 2×2

Causas de variación	Gl	Suma de cuadrados	E(Cuadrados medios)
Carry-over	1	$\frac{2n_1n_2}{(n_1+n_2)}(\bar{y}_{1..} - \bar{y}_{2..})^2$	$\frac{2n_1n_2}{(n_1+n_2)}(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma^2$
Error Entre Sujetos (EES)	$n - 2$	$\sum_{i=1}^2 \sum_{k=1}^{n_i} \frac{y_{i,k}^2}{2} - \sum_{i=1}^2 \frac{y_{i..}^2}{2n_i}$	$2\sigma_s^2 + \sigma^2$
Tratamientos	1	$\frac{2n_1n_2}{(n_1+n_2)}(\bar{y}_{11.} - \bar{y}_{12.} - \bar{y}_{21.} + \bar{y}_{22.})^2$	$\frac{2n_1n_2}{(n_1+n_2)} \left[(\tau_1 - \tau_2) - \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}{2} \right]^2 + \sigma^2$
Periodos	1	$\frac{2n_1n_2}{(n_1+n_2)}(\bar{y}_{11.} - \bar{y}_{12.} + \bar{y}_{21.} - \bar{y}_{22.})^2$	$\frac{2n_1n_2}{(n_1+n_2)} \left[(\pi_1 - \pi_2) - \frac{(\lambda_1 + \lambda_2)^2}{2} \right]^2 + \sigma^2$
Error Intra-Sujetos (EDS)	$n - 2$	SC_{EDS}	σ^2
Total	$2n - 1$	$\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^{n_i} y_{ijk}^2 - \frac{y_{...}^2}{2n}$	

τ y $\pi_2 = -\pi_1 = \pi$ de la tabla 2-6, se puede concluir:

1. Para la hipótesis $H_0 : \lambda = 0$, el valor F esta dado por:

$$FC_{carry} = \frac{CM_{Carry}}{CM_{EES}}$$

2. Para la hipótesis $H_0 : \pi = 0$, el valor F esta dado por:

$$FC_{periodo} = \frac{CM_{Periodo}}{CM_{EDS}}$$

3. Para la hipótesis $H_0 : \tau = 0$, el valor F esta dado por:

$$FC_{Tratamientos} = \frac{CM_{Trata}}{CM_{EES}}$$

pero este valor F es inadecuado a menos que no existan efectos carry-over, esto se debe a que el diseño 2×2 es uniforme y balanceado pero no fuertemente balanceado.

De la misma manera, se pueden construir tablas de análisis de varianza para diseños cross-over mas complejos, como los ilustrados en las tablas 2 a 5.

2.3. Diseños cross-over para respuestas binomiales

Cuando la respuesta de un diseño cross-over es del tipo binario, es decir, cada observación se ubica en una de dos categorías excluyentes llamadas comúnmente de éxito y fracaso, la metodología mas adecuada y mas utilizada en la literatura estadística es abordar la respuesta como una cadena de Markov, este procedimiento se observa en Ratkowsky *et al.* (1992).

Los datos obtenidos de un diseño cross-over 2×2 se pueden representar como en la tabla **2-7** donde n_{11} es el número de individuos de la secuencia AB que obtuvieron fracaso en ambos periodos, n_{12} los individuos de la secuencia AB que obtuvieron fracaso en el primer periodo y éxito en el segundo periodo y así sucesivamente.

Tabla 2-7.: Conteos observados en un diseño 2×2

Grupo	(0,0)	(0,1)	(1,0)	(1,1)	Total
AB	n_{11}	n_{12}	n_{13}	n_{14}	$n_{1.}$
BA	n_{21}	n_{22}	n_{23}	n_{24}	$n_{2.}$
Total	$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{.3}$	$n_{.4}$	$n_{.}$

Como es una cadena de Markov discreta con dos estados, el interés es estimar las matrices de transición de cada cadena, esto conlleva a definir las siguientes probabilidades:

- P_A : la probabilidad de obtener éxito dado que se aplica el tratamiento A.
- P_B : la probabilidad de obtener éxito dado que se aplica el tratamiento B.

- $P_{B|A}$: la probabilidad de éxito en el segundo periodo de la secuencia AB, dado que hubo éxito en el primer periodo.
- $P_{B|\bar{A}}$: la probabilidad de éxito en el segundo periodo de la secuencia AB, dado que hubo fracaso en el primer periodo.
- $P_{A|B}$: la probabilidad de éxito en el segundo periodo de la secuencia AB, dado que hubo éxito en el primer periodo.
- $P_{A|\bar{B}}$: la probabilidad de éxito en el segundo periodo de la secuencia BA, dado que hubo fracaso en el primer periodo.

con estas probabilidades y el arreglo de las secuencias que se presentan en la tabla 2-7 se construyen los valores esperados en las tablas 2-8 y 2-9.

En caso de usar regresión logística, según Ratkowsky *et al.* (1992) se tienen los siguientes

Tabla 2-8.: Valores esperados de la secuencia AB

		Periodo 2	
		Éxito	Fracaso
Periodo 1	Éxito	$n_1 P_A P_{B A}$	$n_1 P_A (1 - P_{B A})$
	Fracaso	$n_1 (1 - P_A) P_{B \bar{A}}$	$n_1 (1 - P_A) (1 - P_{B \bar{A}})$

Tabla 2-9.: Valores esperados de la secuencia BA

		Periodo 2	
		Éxito	Fracaso
Periodo 1	Éxito	$n_2 P_B P_{A B}$	$n_2 P_B (1 - P_{A B})$
	Fracaso	$n_2 (1 - P_B) P_{A \bar{B}}$	$n_2 (1 - P_B) (1 - P_{A \bar{B}})$

modelos para las distintas probabilidades asociadas a las matrices de transición:

$$\begin{aligned}
 \text{logit}(P_A) &= \mu + \pi_1 + \tau_1 \\
 \text{logit}(P_{B|A}) &= \mu + \pi_2 + \tau_2 + \lambda_1 \\
 \text{logit}(P_{B|\bar{A}}) &= \mu + \pi_2 + \tau_2 + \lambda_1 \\
 \text{logit}(P_B) &= \mu + \pi_1 + \tau_2 \\
 \text{logit}(P_{A|B}) &= \mu + \pi_2 + \tau_1 + \lambda_2 \\
 \text{logit}(P_{A|\bar{B}}) &= \mu + \pi_2 + \tau_1 + \lambda_2
 \end{aligned} \tag{2-2}$$

Donde π_i es el efecto del periodo i , τ_j es el efecto del tratamiento j y λ_k es el efecto carry-over del tratamiento k . Con este modelo en Ratkowsky *et al.* (1992) se dan los siguientes

estimadores como funciones lineales de los logit's de cada una de las probabilidades:

$$\hat{\mu} = \frac{1}{8} \left(2\text{logit}(\hat{P}_A) + \text{logit}(\hat{P}_{A|B}) + \text{logit}(\hat{P}_{A|\bar{B}}) + 2\text{logit}(\hat{P}_B) + \text{logit}(\hat{P}_{B|A}) + \text{logit}(\hat{P}_{B|\bar{A}}) \right) \quad (2-3)$$

$$\hat{\pi} = \frac{1}{8} \left(2\text{logit}(\hat{P}_A) - \text{logit}(\hat{P}_{A|B}) - \text{logit}(\hat{P}_{A|\bar{B}}) + 2\text{logit}(\hat{P}_B) - \text{logit}(\hat{P}_{B|A}) - \text{logit}(\hat{P}_{B|\bar{A}}) \right) \quad (2-4)$$

$$\hat{\tau} = \frac{1}{8} \left(2\text{logit}(\hat{P}_A) + \text{logit}(\hat{P}_{A|B}) + \text{logit}(\hat{P}_{A|\bar{B}}) - 2\text{logit}(\hat{P}_B) - \text{logit}(\hat{P}_{B|A}) - \text{logit}(\hat{P}_{B|\bar{A}}) \right) \quad (2-5)$$

Los estimadores dados en las ecuaciones (2-3) y (2-4) son insesgados, pero el problema ocurre con el estimador para el efecto de tratamiento porque este es insesgado si y solo si los efectos carry-over son cero ($\lambda = 0$). En el caso que $\lambda \neq 0$ Jones & Kenward (2015) proponen un estimador para el efecto de tratamiento con un sesgo menor con respecto al efecto carry-over, el estimador propuesto es:

$$\hat{\tau}_{KJ} = \frac{1}{4} \left(2 \ln \left(\frac{\hat{P}_A(1 - \hat{P}_B)}{\hat{P}_B(1 - \hat{P}_A)} \right) + \ln \left(\frac{\hat{P}_{A|\bar{B}}}{1 - \hat{P}_{A|B}} \right) - \ln \left(\frac{\hat{P}_{B|\bar{A}}}{1 - \hat{P}_{B|A}} \right) + \ln \left(\frac{\hat{P}_{B|A}}{1 - \hat{P}_{B|\bar{A}}} \right) - \ln \left(\frac{\hat{P}_{A|B}}{1 - \hat{P}_{A|\bar{B}}} \right) \right)$$

y en caso de que el efecto carry-over sea cero, el estimador $\hat{\tau}_{KJ}$ queda definido como:

$$\hat{\tau}_{KJ} = \frac{1}{4} \left(2 \ln \left(\frac{\hat{P}_A(1 - \hat{P}_B)}{\hat{P}_B(1 - \hat{P}_A)} \right) + \ln \left(\frac{\hat{P}_{A|\bar{B}}}{1 - \hat{P}_{A|B}} \right) - \ln \left(\frac{\hat{P}_{B|\bar{A}}}{1 - \hat{P}_{B|A}} \right) \right)$$

Cuando el diseño es mas complejo, pero la respuesta sigue siendo bernoulli, en Jones & Kenward (2015) se da una metodología de análisis a partir de modelos logísticos más complejos. Se ha visto que para modelar datos binarios en ensayos cross-over se realiza mediante distribución binomial y enlace logística, y para datos continuos, se usa una distribución normal. Para datos de conteo que no sean de éxitos y fracasos es razonable pensar en la distribución de Poisson, propuesta que no ha sido abordada en la literatura, razón que motivo a proponer este trabajo, los desarrollos teóricos para el análisis de diseños cross-over para datos de conteo se muestran en el capítulo 3, que es la esencia central de esta tesis.

3. Diseño cross-over Poisson

En la sección anterior se trataron los diseños cross-over cuya respuesta se ajusta a una distribución normal, un paso más adelante se usaron modelos logísticos para el análisis de un diseño cuya respuesta es de tipo binario. En esta sección se llevan a cabo los desarrollos teóricos para un diseño cross-over con respuesta de conteos, es decir, que se ajusta a una distribución de Poisson, se proponen los estimadores pertinentes y se realiza una distribución asintótica de estos estimadores .

3.1. Notación

Se considera un diseño cross-over con un total de S secuencias que se aplicaran en T periodos distintos de tiempo, sea Y_{ijk} es la respuesta de la k -ésima unidad experimental en el periodo j de la secuencia i , $i = 1, \dots, S$, $j = 1, \dots, T$ y $k = 1, \dots, n_i$. Para la secuencia i en el periodo j se tiene el vector de observaciones \mathbf{Y}_{ij}

$$\mathbf{Y}_{ij} = (y_{ij1}, y_{ij2}, \dots, y_{ijn_i})' \quad (3-1)$$

Y el vector \mathbf{Y} de totales

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}_{11}, \dots, \mathbf{Y}_{1T}, \dots, \mathbf{Y}_{ST})' \quad (3-2)$$

$n = \sum_{i=1}^S n_i$ el total de unidades experimentales del diseño; el vector de las medias esta definido como:

$$\bar{\mathbf{Y}} = (\bar{\mathbf{Y}}_{11}, \dots, \bar{\mathbf{Y}}_{1T}, \dots, \bar{\mathbf{Y}}_{ST})' = \left(\bigoplus_{i=1}^S \mathbb{I}_T \otimes \frac{1}{n_i} \mathbf{1}_{n_i} \right) \mathbf{Y} = X\mathbf{Y} \quad \bar{Y}_{ij} = \frac{1}{n_i} \sum_{k=1}^{n_i} y_{ijk} \quad (3-3)$$

donde $\bigoplus_{i=1}^S \mathbb{I}_T \otimes \frac{1}{n_i} \mathbf{1}_{n_i} = \text{Diag}(\mathbb{I}_T \otimes \frac{1}{n_i} \mathbf{1}_{n_i})$. La matriz de covarianzas de $\bar{\mathbf{Y}}$ se presenta en la ecuación (3-4)

$$\Sigma_{\bar{\mathbf{Y}}} = \bigoplus_{i=1}^S \frac{1}{n_i} \Sigma_i \quad \text{donde } \Sigma_i = \begin{bmatrix} \text{Var}(\mathbf{Y}_{i1}) & \sigma_{i12} & \sigma_{i13} & \dots & \sigma_{i1T} \\ \sigma_{i11} & \text{Var}(\mathbf{Y}_{i2}) & \sigma_{i23} & \dots & \sigma_{i2T} \\ \sigma_{i13} & \sigma_{i23} & \text{Var}(\mathbf{Y}_{i3}) & \dots & \sigma_{i3T} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{i1T} & \sigma_{i2T} & \sigma_{i3T} & \dots & \text{Var}(\mathbf{Y}_{iT}) \end{bmatrix} \quad (3-4)$$

donde $\sigma_{ijj'} = \text{Cov}(y_{ijk}, y_{ij'k})$, con $j \neq j' : 1, \dots, T$. En el siguiente ejemplo se clarifica toda la notación anterior.

Ejemplo 4: *Sí el diseño cross-over a usar es un 2×2 , entonces las observaciones se pueden ubicar en una tabla como la 3-1. En este caso se tienen dos secuencias, por lo tanto $i =$*

Tabla 3-1.: Estructura de un diseño 2×2

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
AB	Y_{111}	Y_{121}
	Y_{112}	Y_{122}
	\vdots	\vdots
	Y_{11n_1}	Y_{12n_1}
BA	Y_{211}	Y_{221}
	Y_{212}	Y_{222}
	\vdots	\vdots
	Y_{21n_2}	Y_{22n_2}

1, 2; se tienen dos periodos, por lo tanto $j = 1, 2$. Para la primera secuencia se tienen n_1 individuos, y para la segunda secuencia se tienen n_2 individuos. Los vectores de observaciones de cada celda de la tabla son respectivamente:

$$Y_{11} = (Y_{111}, Y_{112}, \dots, Y_{11n_1})$$

$$Y_{12} = (Y_{121}, Y_{122}, \dots, Y_{12n_1})$$

$$Y_{21} = (Y_{211}, Y_{212}, \dots, Y_{21n_2})$$

$$Y_{22} = (Y_{221}, Y_{222}, \dots, Y_{22n_2})$$

El vector de medias de cada celda se calcula de acuerdo a la ecuación (3-3) y queda de la forma:

$$\bar{Y} = \left(\frac{1}{n_1} \sum_{k=1}^{n_1} y_{11k}, \frac{1}{n_1} \sum_{k=1}^{n_1} y_{12k}, \frac{1}{n_2} \sum_{k=1}^{n_2} y_{21k}, \frac{1}{n_2} \sum_{k=1}^{n_2} y_{22k} \right) \quad (3-5)$$

La matriz de varianzas y covarianzas del diseño esta dada por:

$$\Sigma_{\bar{Y}} = \begin{bmatrix} \frac{Var(\mathbf{Y}_{11})}{n_1} & \frac{\sigma_{112}}{n_1} & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{Var(\mathbf{Y}_{12})}{n_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{Var(\mathbf{Y}_{21})}{n_2} & \frac{\sigma_{212}}{n_2} \\ 0 & 0 & \frac{\sigma_{212}}{n_2} & \frac{Var(\mathbf{Y}_{22})}{n_2} \end{bmatrix}$$

3.2. Propuesta teórica de análisis

Un paso inicial para poder construir inferencia sobre un diseño cross-over con respuesta de conteo bajo una distribución Poisson, es explorar las propiedades del vector de medias \bar{Y} , lo

cual se realiza a continuación.

Resultado 1 Sea $E(Y_{ijk}) = \mu_{ij}$, entonces el vector de medias de celda dado en 3-5 es un estimador insesgado y consistente para el vector de medias poblacionales $\boldsymbol{\mu}$

Prueba: El insesgamiento es un resultado inmediato, y para la consistencia entonces se demuestra que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \text{Var}(\bar{\mathbf{Y}}) = \lim_{n \rightarrow \infty} \Sigma_{\bar{\mathbf{Y}}} = 0$$

Como $n = \sum_{i=1}^S n_i$ entonces se debe garantizar en cada una de las secuencias, un aumento de su tamaño de muestra de tal manera que $n_i \rightarrow \infty \quad \forall i = 1, \dots, S$, y así

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \text{Var}(\bar{\mathbf{Y}}) = \bigoplus_{i=1}^S \lim_{n_i \rightarrow \infty} \frac{1}{n_i} \Sigma_i = \bigoplus_{i=1}^S \lim_{n_i \rightarrow \infty} \mathbf{0}_i = \mathbf{0}$$

Por lo tanto $\bar{\mathbf{Y}}$ es un estimador consistente e insesgado de $\boldsymbol{\mu}$. \square

Como el estimador de $\boldsymbol{\mu}$ dado en el resultado anterior es un vector de medias, usando el teorema central del limite se obtiene que la distribución asintótica de $\bar{\mathbf{Y}}$ es normal multivariada, es decir:

$$\bar{\mathbf{Y}} \xrightarrow{D} N_{ST} \left(\boldsymbol{\mu}, \bigoplus_{i=1}^S \frac{1}{n_i} \Sigma_i \right) \quad (3-6)$$

Esta propiedad se constituye en un buen soporte para los desarrollos teóricos del diseño en cuestión. En caso que $Y_{ijk} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij})$ se tiene que $\text{Var}(Y_{ijk}) = E(Y_{ijk}) = \mu_{ij}$, por lo cual la ecuación (3-4) se convierte en:

$$\Sigma_i = \begin{bmatrix} \mu_{i1} & \sigma_{i12} & \sigma_{i13} & \dots & \sigma_{i1T} \\ \sigma_{i12} & \mu_{ii2} & \sigma_{i23} & \dots & \sigma_{i2T} \\ \sigma_{i13} & \sigma_{i23} & \mu_{i3} & \dots & \sigma_{i3T} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{i1T} & \sigma_{i2T} & \sigma_{i3T} & \dots & \mu_{iT} \end{bmatrix} \quad (3-7)$$

Aunque muchas veces en los conteos, ocurre el caso que exista sobre-dispersión o subdispersión en la distribución de Poisson Kokonendji *et al.* (2004), se tiene que colocar un parámetro adicional para controlar este fenómeno, sea $\phi > 0$, entonces $\text{Var}(Y_{ijk}) = \phi E(Y_{ijk}) = \phi \mu_{ij}$ y así en caso que $\phi < 1$ la varianza es menor a la media (subdispersión), en caso contrario es mayor (sobredispersión). La varianza dada en la ecuación (3-7) con el parámetro de dispersión queda determinada como:

$$\Sigma_i = \begin{bmatrix} \phi \mu_{i1} & \sigma_{i12} & \sigma_{i13} & \dots & \sigma_{i1T} \\ \sigma_{i12} & \phi \mu_{ii2} & \sigma_{i23} & \dots & \sigma_{i2T} \\ \sigma_{i13} & \sigma_{i23} & \phi \mu_{i3} & \dots & \sigma_{i3T} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{i1T} & \sigma_{i2T} & \sigma_{i3T} & \dots & \phi \mu_{iT} \end{bmatrix} \quad (3-8)$$

Teorema 1 . Método delta: Sí $\mathbf{Y}_n = (Y_{n1}, \dots, Y_{nk})$ es una secuencia de vectores aleatorios tal que:

$$\sqrt{n}(\mathbf{Y}_n - \boldsymbol{\mu}) \xrightarrow{D} N(0, \Sigma)$$

y $g : \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}$ una función diferenciable, con $\nabla_{\boldsymbol{\mu}}$ el gradiente de la función g evaluado en $\boldsymbol{\mu}$, entonces

$$\sqrt{n}(g(\mathbf{Y}_n) - g(\boldsymbol{\mu})) \xrightarrow{D} N(0, \nabla'_{\boldsymbol{\mu}} \Sigma \nabla_{\boldsymbol{\mu}})$$

Demostración: Ver Agresti (2002) página 577.

Resultado 2 Para un diseño cross-over con S secuencias de tamaño t con variable respuesta cuya distribución es Poisson, es decir, $Y_{ijk} \sim Poisson(\mu_{ij})$ y matriz de covarianzas dada en la ecuación (3-4). Sea $\boldsymbol{\beta}$ el vector de parámetros de tamaño $p \times 1$ (asociado a los efectos de periodo, tratamientos y carry-over), y sea $\mu_{ij} = \exp\{x'_{ij}\boldsymbol{\beta}\}$ un enlace loglineal con \mathbf{X} rango columna completo, entonces existen combinaciones lineales del vector $(\ln(\bar{\mathbf{Y}}_{11}), \dots, \ln(\bar{\mathbf{Y}}_{1T}), \dots, \ln(\bar{\mathbf{Y}}_{ST}))'$ que son estimadores asintóticamente insesgados de cada una de las componentes del vector $\boldsymbol{\beta}$.

Demostración:

Partiendo del sistema lineal 3-9

$$\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} = \ln(\boldsymbol{\mu}) \quad (3-9)$$

por ser \mathbf{X} rango columna completo, la matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ es una matriz cuadrada de rango completo por lo cual existe $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$, pre-multiplicando en la ecuación (3-9) por $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'$

$$\begin{aligned} (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} &= (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\ln(\boldsymbol{\mu}) \\ \boldsymbol{\beta} &= (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\ln(\boldsymbol{\mu}) \end{aligned} \quad (3-10)$$

Sea \mathbf{X}_k^* la k -ésima fila de la matriz $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'$ se construye la función h_k :

$$\begin{aligned} h_k : \quad \mathbb{R}^{ST} &\xrightarrow{h_k} \mathbb{R} \\ h_k(\boldsymbol{\mu}) &= \mathbf{X}_k^* (\ln(\mu_{11}), \ln(\mu_{12}), \dots, \ln(\mu_{1T}), \dots, \ln(\mu_{ST}))' \\ h_k(\boldsymbol{\mu}) &= ((\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}')_k \ln(\boldsymbol{\mu}) \quad \text{por (3-10)} \\ h_k(\boldsymbol{\mu}) &= \boldsymbol{\beta}_k \quad \text{siendo } \boldsymbol{\beta}_k \text{ es el } k\text{-ésimo componente del vector } \boldsymbol{\beta}. \end{aligned}$$

Por el resultado 1 y el teorema 2 se satisface que $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\ln(\bar{\mathbf{Y}})$ es un estimador asintóticamente insesgado, con distribución asintótica normal y matriz de covarianzas dada por:

$$Var((\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\ln(\bar{\mathbf{Y}})) = \nabla' h_k \Sigma_{\bar{\mathbf{Y}}} \nabla h_k \quad (3-11)$$

donde $\nabla' h_k$ es el gradiente de la función h_k evaluado en $\boldsymbol{\mu}$.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, en la siguiente sección se llevan a cabo los desarrollos teóricos para obtener el calculo de estimadores (efectos de periodo, tratamientos y carry-over) y sus respectivas varianzas.

3.3. Diseño cross-over 2×2

Se considera un diseño experimental 2×2 , el cual es el diseños cross-over mas común Jones & Kenward (2015), además de ser el mas elemental, la estructura del modelo se observa en la tabla **3-2**, para analizar este diseño se va a trabajar el modelo Poisson dado por:

$$Y_{ijk} \sim Poisson(\mu_{ij})$$

Como se explico anteriormente, por ser una variable con distribución Poisson se tiene en

Tabla 3-2.: Estructura de un diseño 2×2)

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
AB	Y_{111}	Y_{121}
	Y_{112}	Y_{122}
	\vdots	\vdots
	Y_{11n_1}	Y_{12n_1}
BA	Y_{211}	Y_{221}
	Y_{212}	Y_{222}
	\vdots	\vdots
	Y_{21n_2}	Y_{22n_2}

Tabla 3-3.: Efectos fijos del diseño cross-over 2×2

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
AB	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_2 + \theta_1\}$
BA	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_1 + \theta_2\}$

cuenta un modelo loglineal, por lo cual los efectos fijos del modelo quedan como en la tabla **3-3**, donde μ es el efecto medio, π_1 es el efecto del periodo 1, π_2 del periodo 2, τ_1 es el efecto del tratamiento A , τ_2 es el efecto del tratamiento B , θ_1 es el efecto residual (carry-over) de A sobre B y θ_2 es el efecto residual de B sobre A . En este modelo hay que imponer restricciones de estimabilidad para garantizar unicidad en las estimaciones, de manera similar a los diseños con respuesta normal ó binomial, como lo han propuesto Jones & Kenward (2015), es decir se supone que: $\pi_2 = -\pi_1 = \pi$, $\tau_2 = -\tau_1 = \tau$, $\theta_1 = -\theta_2 = \theta$, con lo cual $E(\bar{Y}_{11}) = \mu_{11} = \exp\{\mu - \pi - \tau\}$, $E(\bar{Y}_{12}) = \mu_{12} = \exp\{\mu + \pi + \tau + \theta\}$, $E(\bar{Y}_{21}) = \mu_{21} = \exp\{\mu - \pi + \tau\}$ y $E(\bar{Y}_{22}) = \mu_{22} = \exp\{\mu + \pi - \tau - \theta\}$

El efecto carry-over para este diseño propuesto se puede estimar con:

$$\hat{\theta} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{12}}{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{22}} \right) \quad (3-12)$$

y la distribución asintótica del estimador $\hat{\theta}$ teniendo en cuenta el resultado 2 y la matriz de covarianzas de \bar{Y} , dada por:

$$\Sigma_{\bar{Y}} = \begin{bmatrix} \frac{\mu_{11}}{n_1} & \frac{\sigma_{112}}{n_1} & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{\mu_{12}}{n_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\mu_{21}}{n_2} & \frac{\sigma_{212}}{n_2} \\ 0 & 0 & \frac{\sigma_{212}}{n_2} & \frac{\mu_{22}}{n_2} \end{bmatrix} \quad (3-13)$$

En la ecuación (3-13), σ_{112} es la covarianza del conteo entre el periodo 1 y el periodo 2 para un individuo del grupo al que se le aplico la secuencia 1 y σ_{212} es la covarianza del conteo entre el periodo 1 y el periodo 2 para un individuo del grupo al que se le aplico la secuencia 2.

Haciendo uso del resultado 2, se obtiene que la distribución asintótica de $\hat{\theta}$ es normal con media θ y varianza dada por:

$$V(\hat{\theta}) = \frac{1}{4n_1} \left(\frac{1}{\mu_{11}} + \frac{1}{\mu_{12}} + \frac{2\sigma_{112}}{\mu_{11}\mu_{12}} \right) + \frac{1}{4n_2} \left(\frac{1}{\mu_{21}} + \frac{1}{\mu_{22}} + \frac{2\sigma_{212}}{\mu_{21}\mu_{22}} \right)$$

Conocida la distribución asintótica, un intervalo de confianza de $(1 - \alpha)100\%$ para el efecto carry-over es:

$$\left(\hat{\theta} - Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\theta}), \hat{\theta} + Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\theta}) \right)$$

$$\text{Donde } \hat{V}(\hat{\theta}) = \frac{1}{4n_1} \left(\frac{1}{\bar{Y}_{11}} + \frac{1}{\bar{Y}_{12}} + \frac{2\hat{\sigma}_{112}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{12}} \right) + \frac{1}{4n_2} \left(\frac{1}{\bar{Y}_{21}} + \frac{1}{\bar{Y}_{22}} + \frac{2\hat{\sigma}_{212}}{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{22}} \right)$$

y en caso de que exista sobre-dispersión o subdispersión, la varianza estimada queda determinada por:

$$\hat{V}(\hat{\theta}) = \frac{1}{4n_1} \left(\frac{\phi}{\bar{Y}_{11}} + \frac{\phi}{\bar{Y}_{12}} + \frac{2\hat{\sigma}_{112}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{12}} \right) + \frac{1}{4n_2} \left(\frac{\phi}{\bar{Y}_{21}} + \frac{\phi}{\bar{Y}_{22}} + \frac{2\hat{\sigma}_{212}}{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{22}} \right)$$

donde ϕ es el parámetro de sobredispersión de la variable respuesta, que se estima a partir de:

$$\hat{\phi} = \frac{1}{4} \left(\frac{\hat{V}ar(\bar{Y}_{11})}{\bar{Y}_{11}} + \frac{\hat{V}ar(\bar{Y}_{12})}{\bar{Y}_{12}} + \frac{\hat{V}ar(\bar{Y}_{21})}{\bar{Y}_{21}} + \frac{\hat{V}ar(\bar{Y}_{22})}{\bar{Y}_{22}} \right)$$

Los estimadores para cada una de las covarianzas se dan en las ecuaciones (3-14) y (3-15)

$$\hat{\sigma}_{112} = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n_1} (y_{11k} - \bar{Y}_{11.})(y_{22k} - \bar{Y}_{22.}) \quad (3-14)$$

$$\hat{\sigma}_{212} = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n_2} (y_{12k} - \bar{Y}_{12.})(y_{21k} - \bar{Y}_{21.}) \quad (3-15)$$

En caso de que el intervalo para τ contenga al cero, se concluye que el efecto carry-over es igual para ambos tratamientos, y en ese caso, se procede a analizar los efectos directos de

tratamiento. De la tabla **3-3** con $\theta = 0$, el efecto de tratamiento se puede extraer de manera directa como en la ecuación (3-16); un estimador del efecto de tratamiento viene dado en la ecuación (3-17), respectivamente:

$$\frac{1}{4} \ln \left(\frac{\mu_{21}\mu_{12}}{\mu_{11}\mu_{22}} \right) = \tau \quad (3-16)$$

$$\hat{\tau} = \frac{1}{4} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{12}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{22}} \right) \quad (3-17)$$

Por el mismo procedimiento en la sección anterior se construye un intervalo de confianza para τ , que viene dado por:

$$\left(\hat{\tau} - Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\tau}), \hat{\tau} + Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\tau}) \right)$$

Donde $\hat{V}(\hat{\tau}) = \frac{1}{16n_1} \left(\frac{1}{\bar{Y}_{11}} + \frac{1}{\bar{Y}_{12}} - \frac{2\hat{\sigma}_{112}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{12}} \right) + \frac{1}{16n_2} \left(\frac{1}{\bar{Y}_{21}} + \frac{1}{\bar{Y}_{22}} - \frac{2\hat{\sigma}_{212}}{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{22}} \right)$.

Pero en caso de que el intervalo no contenga al cero, se concluye que el efecto carry-over no es igual para ambos tratamientos y en ese caso de la tabla **3-3** el efecto de tratamiento esta confundido con el carry-over y no se puede extraer de manera directa como:

$$\frac{1}{4} \ln \left(\frac{\mu_{21}\mu_{12}}{\mu_{11}\mu_{22}} \right) = \tau + \frac{\theta}{2}$$

Además como ya se tiene un estimador de θ , se puede hallar el estimador de τ condicional al estimador del efecto carry-over como se ve a continuación:

$$\begin{aligned} \hat{\tau}|\hat{\theta} &= \frac{1}{4} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{12}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{22}} \right) + \frac{\hat{\theta}}{2} \text{ Con } \hat{\theta} \text{ como en la ecuación (3-12)} \\ &= \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{11}}{\bar{Y}_{21}} \right) \end{aligned}$$

Pero esto conduce a estimar el efecto de tratamientos solo con el primer periodo, similar a lo que ocurre en un diseño cross-over normal Jones & Kenward (2015) perdiendo la información del segundo periodo, bajo este estimador un intervalo de confianza para τ viene dado por la formula (3-18)

$$\left(\hat{\tau} - Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\tau}), \hat{\tau} + Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\tau}) \right) \quad (3-18)$$

$$\text{Donde } \hat{V}(\hat{\tau}) = \frac{1}{4n_1\bar{Y}_{11}} + \frac{1}{4n_2\bar{Y}_{21}}$$

Para el diseño cross-over 2×2 el estimador del efecto de periodo π esta dado así:

$$\hat{\pi} = \frac{1}{4} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{12}\bar{Y}_{22}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{21}} \right)$$

Luego se construye un intervalo de confianza para π , que viene dado en la formula:

$$\left(\hat{\pi} - Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\pi}), \hat{\pi} + Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \hat{V}(\hat{\pi}) \right)$$

$$\hat{V}(\hat{\pi}) = \frac{1}{16n_1} \left(\frac{1}{\bar{Y}_{11}} + \frac{1}{\bar{Y}_{12}} - \frac{2\hat{\sigma}_{112}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{12}} \right) + \frac{1}{16n_2} \left(\frac{1}{\bar{Y}_{21}} + \frac{1}{\bar{Y}_{22}} - \frac{2\hat{\sigma}_{212}}{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{22}} \right)$$

3.4. Diseño cross-over switch back

En un diseño cross-over con dos secuencias y tres periodos de tiempo, sí se tiene la estructura dada en la tabla **3-4** este diseño se conoce como diseño cross-over switch back Kenward & Jones (1987), donde se observa que existen dos secuencias de dos tratamientos: ABA y BAB.

Tabla 3-4.: Estructura de un diseñocross-over switch back

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
ABA	Y_{111}	Y_{121}	Y_{131}
	Y_{112}	Y_{122}	Y_{132}
	\vdots	\vdots	\vdots
	Y_{11n_1}	Y_{12n_1}	Y_{13n_1}
BAB	Y_{211}	Y_{221}	Y_{231}
	Y_{212}	Y_{222}	Y_{232}
	\vdots	\vdots	\vdots
	Y_{21n_2}	Y_{22n_2}	Y_{23n_2}

Tabla 3-5.: Efectos fijos del diseño

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
ABA	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_2 + \theta_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_3 + \tau_1 + \theta_2 + \theta_{11}\}$
BAB	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_1 + \theta_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_3 + \tau_2 + \theta_1 + \theta_{21}\}$

Teniendo en cuenta un modelo loglineal, los efectos fijos del modelo se pueden ver en la tabla **3-5**, donde μ es el efecto medio, π_1 es el efecto del periodo 1, π_2 del periodo 2, π_3 del periodo 3, τ_1 es el efecto del tratamiento A, τ_2 es el efecto del tratamiento B, θ_1 es el efecto residual (carry-over) de A sobre B, θ_2 es el efecto residual de B sobre A, θ_{11} es el efecto residual de segundo orden de A sobre A y θ_{12} es el efecto residual de segundo orden de B sobre B. En este modelo las restricciones de estimabilidad son similares al diseño cross-over 2×2 , y dadas por:

$$\pi_2 + \pi_3 = -\pi_1 = \pi \quad \pi_3 = \pi - \pi_2 \quad \tau_2 = -\tau_1 = \tau \quad \theta_1 = -\theta_2 = \theta \quad \theta_{12} = -\theta_{11} = \theta_1$$

$$\mu_{11} = \exp\{\mu - \pi - \tau\}, \mu_{12} = \exp\{\mu + \pi_2 + \tau - \theta\}, \mu_{13} = \exp\{\mu + \pi - \pi_2 - \tau + \theta - \theta_1\}, \\ \mu_{21} = \exp\{\mu - \pi + \tau\}, \mu_{22} = \exp\{\mu + \pi_2 - \tau + \theta\} \text{ y } \mu_{23} = \exp\{\mu + \pi - \pi_2 + \tau - \theta + \theta_1\}$$

La matriz de varianzas y covarianzas del vector de medias es:

$$\Sigma_{\bar{Y}} = \begin{pmatrix} \frac{\mu_{11}}{n_1} & \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{\sigma_{113}}{n_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{\mu_{12}}{n_1} & \frac{\sigma_{123}}{n_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_{113}}{n_1} & \frac{\sigma_{123}}{n_1} & \frac{\mu_{13}}{n_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\mu_{21}}{n_2} & \frac{\sigma_{212}}{n_2} & \frac{\sigma_{213}}{n_2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\sigma_{112}}{n_2} & \frac{\mu_{22}}{n_2} & \frac{\sigma_{223}}{n_2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\sigma_{213}}{n_2} & \frac{\sigma_{223}}{n_2} & \frac{\mu_{23}}{n_2} \end{pmatrix}$$

Para este diseño, un estimador del efecto de tratamiento esta dado por

$$\hat{\tau} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21} \bar{Y}_{22} \bar{Y}_{23}}{\bar{Y}_{11} \bar{Y}_{12} \bar{Y}_{13}} \right)$$

Con las restricciones $\sigma_{112} = \sigma_{123}$, $\sigma_{212} = \sigma_{223}$ la varianza asintótica de $\hat{\tau}$ esta dada por:

$$\begin{aligned} Var(\hat{\tau}) = & \frac{1}{4n_1\mu_{11}} + \frac{1}{4n_1\mu_{12}} + \frac{1}{4n_1\mu_{13}} + \frac{1}{4n_2\mu_{21}} + \frac{1}{4n_2\mu_{22}} + \frac{1}{4n_2\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{2n_1} \left(\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} + \frac{1}{\mu_{12}\mu_{13}} \right) \\ & + \frac{\sigma_{212}}{2n_2} \left(\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} + \frac{1}{\mu_{22}\mu_{23}} \right) + \frac{\sigma_{113}}{3n_1\mu_{13}\mu_{11}} + \frac{\sigma_{213}}{3n_2\mu_{23}\mu_{21}} \end{aligned}$$

En el diseño cross-over switch back, al poseer tres periodos, aparecen efectos carry-over de primer orden y también efectos carry-over de segundo orden; por esta razon, a continuación se muestra los estimadores para ambos tipos de efectos.

- Un estimador del efecto carry-over de primer orden esta dado por:

$$\hat{\theta} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21}}{\bar{Y}_{11}} \right) + \frac{1}{4} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{22} \bar{Y}_{13}}{\bar{Y}_{12} \bar{Y}_{23}} \right)$$

y la varianza asintótica de $\hat{\theta}$, esta dada por:

$$\begin{aligned} Var(\hat{\theta}) = & \frac{1}{4n_1\mu_{11}} + \frac{1}{16n_1\mu_{12}} + \frac{1}{16n_1\mu_{13}} + \frac{1}{4n_2\mu_{21}} + \frac{1}{16n_2\mu_{22}} + \frac{1}{16n_2\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{4n_1} \left(\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} - \frac{1}{2\mu_{12}\mu_{13}} \right) \\ & + \frac{\sigma_{212}}{4n_2} \left(\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} - \frac{1}{\mu_{22}\mu_{23}} \right) - \frac{\sigma_{113}}{8n_1\mu_{13}\mu_{11}} + \frac{\sigma_{213}}{4n_2\mu_{23}\mu_{21}} \end{aligned}$$

- Un estimador del efecto carry-over de segundo orden para este diseño es:

$$\hat{\theta}^* = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{22} \bar{Y}_{23}}{\bar{Y}_{12} \bar{Y}_{13}} \right)$$

y la varianza asintótica de $\hat{\theta}^*$ es:

$$Var(\hat{\theta}^*) = \frac{1}{4n_1\mu_{12}} + \frac{1}{4n_1\mu_{13}} + \frac{1}{4n_2\mu_{22}} + \frac{1}{4n_2\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{2n_1\mu_{12}\mu_{13}} + \frac{\sigma_{212}}{4n_2\mu_{22}\mu_{23}}$$

Los estimadores de los efectos de periodo son respectivamente:

$$\hat{\pi} = \frac{1}{6} \ln (\bar{Y}_{12} \bar{Y}_{22} \bar{Y}_{13} \bar{Y}_{23}) - \frac{1}{3} \ln (\bar{Y}_{11} \bar{Y}_{21})$$

$$\hat{\pi}_2 = \frac{1}{3} \ln (\bar{Y}_{12} \bar{Y}_{22}) - \frac{1}{6} \ln (\bar{Y}_{11} \bar{Y}_{21} \bar{Y}_{13} \bar{Y}_{23})$$

y sus varianzas asintóticas están dadas por:

$$\begin{aligned} Var(\hat{\pi}) &= \frac{1}{36n_1\mu_{11}} + \frac{1}{36n_1\mu_{12}} + \frac{1}{36n_1\mu_{13}} + \frac{1}{36n_2\mu_{21}} + \frac{1}{36n_2\mu_{22}} + \frac{1}{36n_2\mu_{23}} \\ &+ \frac{\sigma_{112}}{9n_1} \left(-\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} + \frac{1}{4\mu_{12}\mu_{13}} \right) + \frac{\sigma_{212}}{9n_2} \left(-\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} + \frac{1}{4\mu_{22}\mu_{23}} \right) - \frac{\sigma_{113}}{9n_1\mu_{13}\mu_{11}} - \frac{\sigma_{213}}{9n_2\mu_{23}\mu_{21}}. \\ Var(\hat{\pi}_2) &= \frac{1}{36n_1\mu_{11}} + \frac{1}{9n_1\mu_{12}} + \frac{1}{36n_1\mu_{13}} + \frac{1}{36n_2\mu_{21}} + \frac{1}{9n_2\mu_{22}} + \frac{1}{36n_2\mu_{23}} \\ &+ \frac{\sigma_{112}}{18n_1} \left(-\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} - \frac{1}{\mu_{12}\mu_{13}} \right) + \frac{\sigma_{212}}{18n_2} \left(-\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} - \frac{1}{\mu_{22}\mu_{23}} \right) - \frac{\sigma_{113}}{36n_1\mu_{13}\mu_{11}} + \frac{\sigma_{213}}{36n_2\mu_{23}\mu_{21}}. \end{aligned}$$

3.5. Diseño cross-over con periodo extra

En un diseño crossover de dos secuencias y tres periodos, si se tiene la estructura dada en la tabla 3-6, el diseño se conoce como diseño cross-over con periodo extra Jones & Kenward (2015). donde se observa que existen dos secuencias, cada una con dos tratamientos: ABB y

Tabla 3-6.: Estructura de un diseño cross-over con periodo extra

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
ABB	Y_{111}	Y_{121}	Y_{131}
	Y_{112}	Y_{122}	Y_{132}
	\vdots	\vdots	\vdots
	Y_{11n_1}	Y_{12n_1}	Y_{13n_1}
BAA	Y_{211}	Y_{221}	Y_{231}
	Y_{212}	Y_{222}	Y_{232}
	\vdots	\vdots	\vdots
	Y_{21n_2}	Y_{22n_2}	Y_{23n_2}

BAA y tres periodos de duración.

y teniendo en cuenta un modelo loglineal, los efectos fijos del modelo se pueden ver en la tabla 3-7, donde μ es el efecto medio, π_1 es el efecto del periodo 1, π_2 del periodo 2, π_3 del periodo 3, τ_1 es el efecto del tratamiento A, τ_2 es el efecto del tratamiento B, θ_1 es el efecto residual (carry-over) de A sobre B, θ_2 es el efecto residual de B sobre A, θ_{11} es el efecto

Tabla 3-7.: Efectos fijos del diseño cross-over 2×3

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
ABB	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_2 + \theta_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_3 + \tau_1 + \theta_2 + \theta_{11}\}$
BAA	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_1 + \theta_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_3 + \tau_2 + \theta_1 + \theta_{21}\}$

residual de segundo orden de A sobre A y θ_{12} es el efecto residual de segundo orden de B sobre B. En este modelo hay que imponer restricciones de estimabilidad, dadas a continuación:

$$\pi_2 + \pi_3 = -\pi_1 = \pi \quad \pi_3 = \pi - \pi_2 \quad \tau_2 = -\tau_1 = \tau \quad \theta_1 = -\theta_2 = \theta \quad \theta_{12} = -\theta_{11} = \theta^*$$

Bajo este modelo se tiene que: $\mu_{11} = \exp\{\mu - \pi - \tau\}$, $\mu_{12} = \exp\{\mu + \pi_2 + \tau - \theta\}$, $\mu_{13} = \exp\{\mu + \pi - \pi_2 - \tau + \theta - \theta^*\}$, $\mu_{21} = \exp\{\mu - \pi + \tau\}$, $\mu_{22} = \exp\{\mu + \pi_2 - \tau + \theta\}$ y $\mu_{23} = \exp\{\mu + \pi - \pi_2 + \tau - \theta + \theta^*\}$

La matriz de varianzas y covarianzas del vector de medias es:

$$\Sigma_{\bar{Y}} = \begin{pmatrix} \frac{\mu_{11}}{n_1} & \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{\sigma_{113}}{n_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{\mu_{12}}{n_1} & \frac{\sigma_{112}}{n_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_{113}}{n_1} & \frac{\sigma_{112}}{n_1} & \frac{\mu_{13}}{n_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\mu_{21}}{n_2} & \frac{\sigma_{212}}{n_2} & \frac{\sigma_{213}}{n_2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\sigma_{212}}{n_2} & \frac{\mu_{22}}{n_2} & \frac{\sigma_{212}}{n_2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\sigma_{213}}{n_2} & \frac{\sigma_{212}}{n_2} & \frac{\mu_{23}}{n_2} \end{pmatrix}$$

Un estimador del efecto de tratamiento esta dado por

$$\hat{\tau} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21} \bar{Y}_{22} \bar{Y}_{23}}{\bar{Y}_{11} \bar{Y}_{12} \bar{Y}_{13}} \right)$$

y la varianza asintótica de $\hat{\tau}$ es

$$\begin{aligned} Var(\hat{\tau}) &= \frac{1}{4\mu_{11}} + \frac{1}{4\mu_{12}} + \frac{1}{4\mu_{13}} + \frac{1}{4\mu_{21}} + \frac{1}{4\mu_{22}} + \frac{1}{4\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{2} \left(\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} + \frac{1}{\mu_{12}\mu_{13}} \right) \\ &\quad + \frac{\sigma_{212}}{2} \left(\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} + \frac{1}{\mu_{22}\mu_{23}} \right) + \frac{\sigma_{113}}{3\mu_{13}\mu_{11}} + \frac{\sigma_{213}}{3\mu_{23}\mu_{21}} \end{aligned}$$

Para este diseño se tienen dos efectos carry-over, de primer y segundo orden.

- El estimador del efecto carry-over de primer orden esta dado por

$$\hat{\theta} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21}}{\bar{Y}_{11}} \right) + \frac{1}{4} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{22} \bar{Y}_{13}}{\bar{Y}_{12} \bar{Y}_{23}} \right)$$

y la varianza asintótica de $\hat{\theta}$ esta dado por

$$\begin{aligned} Var(\hat{\theta}) &= \frac{1}{4\mu_{11}} + \frac{1}{16\mu_{12}} + \frac{1}{16\mu_{13}} + \frac{1}{4\mu_{21}} + \frac{1}{16\mu_{22}} + \frac{1}{16\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{4} \left(\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} - \frac{1}{2\mu_{12}\mu_{13}} \right) \\ &\quad + \frac{\sigma_{212}}{4} \left(\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} - \frac{1}{\mu_{22}\mu_{23}} \right) - \frac{\sigma_{113}}{8\mu_{13}\mu_{11}} + \frac{\sigma_{213}}{4\mu_{23}\mu_{21}} \end{aligned}$$

- un estimador del efecto carry-over de segundo orden esta dado por

$$\hat{\theta}^* = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{22}\bar{Y}_{23}}{\bar{Y}_{12}\bar{Y}_{13}} \right)$$

y la varianza asintótica de $\hat{\theta}^*$ esta dada por

$$Var(\hat{\theta}^*) = \frac{1}{4\mu_{12}} + \frac{1}{4\mu_{13}} + \frac{1}{4\mu_{22}} + \frac{1}{4\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{2\mu_{12}\mu_{13}} + \frac{\sigma_{212}}{4\mu_{22}\mu_{23}}$$

Los estimadores de los efectos de periodo estan dados en la ecuaciones (3-19) y (3-20)

$$\hat{\pi} = \frac{1}{6} \ln (\bar{Y}_{12}\bar{Y}_{22}\bar{Y}_{13}\bar{Y}_{23}) - \frac{1}{3} \ln (\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{21}) \quad (3-19)$$

$$\hat{\pi}_2 = \frac{1}{3} \ln (\bar{Y}_{12}\bar{Y}_{22}) - \frac{1}{6} \ln (\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{13}\bar{Y}_{23}) \quad (3-20)$$

y sus varianzas asintóticas están dadas por

$$Var(\hat{\pi}) = \frac{1}{36\mu_{11}} + \frac{1}{36\mu_{12}} + \frac{1}{36\mu_{13}} + \frac{1}{36\mu_{21}} + \frac{1}{36\mu_{22}} + \frac{1}{36\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{9} \left(-\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} + \frac{1}{4\mu_{12}\mu_{13}} \right) \\ + \frac{\sigma_{212}}{9} \left(-\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} + \frac{1}{4\mu_{22}\mu_{23}} \right) - \frac{\sigma_{113}}{9\mu_{13}\mu_{11}} - \frac{\sigma_{213}}{9\mu_{23}\mu_{21}}$$

$$Var(\hat{\pi}_2) = \frac{1}{36\mu_{11}} + \frac{1}{9\mu_{12}} + \frac{1}{36\mu_{13}} + \frac{1}{36\mu_{21}} + \frac{1}{9\mu_{22}} + \frac{1}{36\mu_{23}} + \frac{\sigma_{112}}{18} \left(-\frac{1}{\mu_{11}\mu_{12}} - \frac{1}{\mu_{12}\mu_{13}} \right) \\ + \frac{\sigma_{212}}{18} \left(-\frac{1}{\mu_{21}\mu_{22}} - \frac{1}{\mu_{22}\mu_{23}} \right) - \frac{\sigma_{113}}{36\mu_{13}\mu_{11}} + \frac{\sigma_{213}}{36\mu_{23}\mu_{21}}$$

3.6. Diseño de Balaam

En un diseño cross-over 4×2 , si se tiene la estructura dada en la tabla **3-8**, este diseño se conoce como diseño de Balaam Senn (2002), es una combinación de un estudio en paralelo con un diseño cross-over 2×2 .

En la tabla se observa que existen cuatro secuencias de dos tratamientos: AA, BB, AB y

Tabla 3-8.: Estructura de un diseño de Balaam

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
AA	Y_{111}	Y_{121}
	Y_{112}	Y_{122}
	\vdots	\vdots
	Y_{11n_1}	Y_{12n_1}
BB	Y_{211}	Y_{221}
	Y_{212}	Y_{222}
	\vdots	\vdots
	Y_{21n_2}	Y_{22n_2}
AB	Y_{321}	Y_{321}
	Y_{312}	Y_{322}
	\vdots	\vdots
	Y_{31n_3}	Y_{32n_3}
BA	Y_{411}	Y_{421}
	Y_{412}	Y_{422}
	\vdots	\vdots
	Y_{41n_4}	Y_{42n_4}

BA.

Nuevamente teniendo en cuenta un modelo loglineal, los efectos fijos del modelo se pueden

Tabla 3-9.: Efectos fijos del diseño de Balaam

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
AA	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_1 + \theta_1\}$
BB	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_2 + \theta_2\}$
AB	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_1\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_2 + \theta_3\}$
BA	$\exp\{\mu + \pi_1 + \tau_2\}$	$\exp\{\mu + \pi_2 + \tau_1 + \theta_4\}$

ver en la tabla **3-9**, donde μ es el efecto medio, π_1 es el efecto del periodo 1, π_2 del periodo 2, τ_1 es el efecto del tratamiento A , τ_2 es el efecto del tratamiento B , θ_j es el efecto residual

(carry-over) $j = 1, 2, 3, 4$, . En este modelo hay que imponer restricciones de estimabilidad, dadas a continuación:

$$\pi_2 = -\pi_1 = \pi \quad \tau_2 = -\tau_1 = \tau \quad \theta_1 + \theta_2 + \theta_3 = -\theta_4$$

Bajo este modelo se tiene que $\mu_{11} = \exp\{\mu - \pi - \tau\}$, $\mu_{12} = \exp\{\mu + \pi - \tau + \theta_1\}$, $\mu_{21} = \exp\{\mu - \pi + \tau\}$, $\mu_{22} = \exp\{\mu + \pi + \tau + \theta_2\}$, $\mu_{31} = \exp\{\mu - \pi - \tau\}$, $\mu_{32} = \exp\{\mu + \pi + \tau + \theta_3\}$, $\mu_{41} = \exp\{\mu - \pi + \tau\}$, $\mu_{42} = \exp\{\mu + \pi - \tau - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3\}$

Para este diseño se tiene tres efectos carry-over de primer orden, estos estimadores están dados por:

$$\hat{\theta}_1 = \frac{1}{4} \left(3 \ln(\bar{Y}_{12}) + \ln\left(\frac{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{41}}{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{22}\bar{Y}_{32}\bar{Y}_{31}\bar{Y}_{42}}\right) \right) \quad (3-21)$$

$$\hat{\theta}_2 = \frac{1}{4} \left(3 \ln(\bar{Y}_{22}) + \ln\left(\frac{\bar{Y}_{11}\bar{Y}_{31}}{\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{41}\bar{Y}_{31}\bar{Y}_{32}\bar{Y}_{42}}\right) \right) \quad (3-22)$$

$$\hat{\theta}_3 = \frac{1}{4} \left(3 \ln(\bar{Y}_{32}) + \ln\left(\frac{\bar{Y}_{31}\bar{Y}_{11}}{\bar{Y}_{12}\bar{Y}_{21}\bar{Y}_{22}\bar{Y}_{41}\bar{Y}_{42}}\right) \right) \quad (3-23)$$

y sus varianzas asintóticas en las ecuaciones (3-24), (3-25) y (3-26) respectivamente

$$Var(\hat{\theta}_1) = \frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1\mu_{11}} + \frac{9}{n_1\mu_{12}} + \frac{1}{n_2\mu_{21}} + \frac{1}{n_2\mu_{22}} + \frac{1}{n_3\mu_{31}} + \frac{1}{n_3\mu_{32}} \right) \quad (3-24)$$

$$+ \frac{1}{8} \left(-\frac{3\sigma_{112}}{n_2\mu_{11}\mu_{12}} - \frac{\sigma_{212}}{n_2\mu_{21}\mu_{22}} + \frac{\sigma_{312}}{n_3\mu_{31}\mu_{32}} - \frac{\sigma_{412}}{n_4\mu_{41}\mu_{42}} \right)$$

$$Var(\hat{\theta}_2) = \frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1\mu_{11}} + \frac{1}{n_1\mu_{12}} + \frac{1}{n_2\mu_{21}} + \frac{9}{n_2\mu_{22}} + \frac{1}{n_3\mu_{31}} + \frac{1}{n_3\mu_{32}} \right) \quad (3-25)$$

$$+ \frac{1}{8} \left(-\frac{\sigma_{112}}{n_2\mu_{11}\mu_{12}} - \frac{3\sigma_{212}}{n_2\mu_{21}\mu_{22}} - \frac{\sigma_{312}}{n_3\mu_{31}\mu_{32}} + \frac{\sigma_{412}}{n_4\mu_{41}\mu_{42}} \right)$$

$$Var(\hat{\theta}_3) = \frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1\mu_{11}} + \frac{1}{n_1\mu_{12}} + \frac{1}{n_2\mu_{21}} + \frac{1}{n_2\mu_{22}} + \frac{9}{n_3\mu_{31}} + \frac{1}{n_3\mu_{32}} \right) \quad (3-26)$$

$$+ \frac{1}{8} \left(-\frac{\sigma_{112}}{n_2\mu_{11}\mu_{12}} + \frac{\sigma_{212}}{n_2\mu_{21}\mu_{22}} - \frac{3\sigma_{312}}{n_3\mu_{31}\mu_{32}} - \frac{\sigma_{412}}{n_4\mu_{41}\mu_{42}} \right)$$

El efecto de tratamiento esta confundido con los efectos carry-over como se ve en la ecuación (3-27), una solución es estimar τ dadas las estimaciones de θ_2 y θ_3 (ecuaciones (3-22) y (3-23)), y se llega a un estimador insesgado para τ dado en la ecuación (3-28), pero esto es solo usar la información del primer periodo, perdiendo la información del segundo periodo por lo cual este diseño es poco eficiente para estimar el efecto de tratamiento a menos que los efectos carry-over sean cero.

$$\frac{1}{8} \ln \left(\frac{\mu_{21}\mu_{22}\mu_{32}\mu_{41}}{\mu_{11}\mu_{12}\mu_{31}\mu_{42}} \right) = \tau + \frac{\theta_2 + \theta_3}{8} \quad (3-27)$$

$$\hat{\tau} | (\theta_2, \theta_3) = \frac{1}{4} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{21} \bar{Y}_{41}}{\bar{Y}_{11} \bar{Y}_{31}} \right) \quad (3-28)$$

y la varianza asintótica de $\hat{\tau}$ usando la ecuación es (3-27) esta dada por:

$$\begin{aligned} Var(\hat{\tau}) = & \frac{1}{64} \left(\frac{1}{n_1 \mu_{11}} + \frac{1}{n_1 \mu_{12}} + \frac{1}{n_2 \mu_{21}} + \frac{1}{n_2 \mu_{22}} + \frac{1}{n_3 \mu_{31}} + \frac{1}{n_3 \mu_{32}} \right) \\ & + \frac{1}{36} \left(\frac{\sigma_{112}}{n_2 \mu_{11} \mu_{12}} + \frac{\sigma_{212}}{n_2 \mu_{21} \mu_{22}} - \frac{\sigma_{312}}{n_3 \mu_{31} \mu_{32}} - \frac{\sigma_{412}}{n_4 \mu_{41} \mu_{42}} \right) \end{aligned}$$

Pero en el caso que se use el estimador corregido por los efectos carry-over, el estimador de la ecuación(3-28) tiene varianza asintotica dada por:

$$\frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1 \mu_{11}} + \frac{1}{n_1 \mu_{12}} + \frac{1}{n_2 \mu_{21}} + \frac{1}{n_2 \mu_{22}} + \frac{1}{n_3 \mu_{31}} + \frac{1}{n_3 \mu_{32}} \right)$$

Un estimador del efecto de periodo esta dado por:

$$\hat{\pi} = \frac{1}{8} \ln \left(\frac{\bar{Y}_{12} \bar{Y}_{22} \bar{Y}_{32} \bar{Y}_{42}}{\bar{Y}_{11} \bar{Y}_{21} \bar{Y}_{31} \bar{Y}_{41}} \right)$$

y la varianza asintótica esta dada por:

$$\begin{aligned} Var(\hat{\pi}) = & \frac{1}{64} \left(\frac{1}{n_1 \mu_{11}} + \frac{1}{n_1 \mu_{12}} + \frac{1}{n_2 \mu_{21}} + \frac{1}{n_2 \mu_{22}} + \frac{1}{n_3 \mu_{31}} + \frac{1}{n_3 \mu_{32}} \right) \\ & - \frac{1}{36} \left(\frac{\sigma_{112}}{n_2 \mu_{11} \mu_{12}} + \frac{\sigma_{212}}{n_2 \mu_{21} \mu_{22}} + \frac{\sigma_{312}}{n_3 \mu_{31} \mu_{32}} + \frac{\sigma_{412}}{n_4 \mu_{41} \mu_{42}} \right) \end{aligned}$$

3.7. Diseños más complejos

Cuando se analizan diseños cross-over comunes con pocas secuencias y pocos periodos, la metodología anterior es adecuada por la facilidad como se estiman los parámetros y sus varianzas, además de no requerir de software especializado para el calculo. Sin embargo mediante la estimación de sus parámetros mediante combinaciones lineales de logaritmos de medias de celda, se observa que a medida que aumenta la complejidad del diseño los estimadores contienen mas medias en sus ecuaciones, esto conlleva a que las varianzas estimadas sean muy difíciles de manejar, pues son formulas mas largas y la matriz de covarianza de la media es de dimensiones cada vez mas grandes. Por lo tanto, la metodología anterior debe ser extendida a diseños mas complejos en cuanto a su estructura y que permita incorporar covariables. En la sección siguiente se estudiaran diseños cross-over, sin importar el grado de complejidad que presenten.

4. Análisis por medio de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE)

En un diseño cross-over con un total de S secuencias que se aplicaran en T periodos distintos de tiempo, Y_{ijk} es la respuesta de la unidad experimental k en el periodo j de la secuencia i , \mathbf{Y}_{ij} es el vector de observaciones en la secuencia i y periodo j , n_i es el número de unidades experimentales en la secuencia i . Además, se cumple que:

1. La variable respuesta perteneciente a la familia exponencial.
2. Existe correlación entre las respuestas de un individuo dentro de la secuencia.

Por lo anterior es necesario construir el análisis desde las ecuaciones de estimación generalizadas Hardin & Hilbe (2003).

4.1. Ecuaciones de estimación generalizadas

Sea μ_{jk} la media de la respuesta del k -ésimo individuo en el j -ésimo periodo de tiempo, se define v_k el efecto del individuo sobre la respuesta. Este es de tipo aleatorio con una distribución en común para todos los individuos, entonces el modelo se define como:

$$\mu_{jk} = E[E(Y_{jk}|v_k)] \quad (4-1)$$

$$g(\mu_{jk}) = x_{jk}\boldsymbol{\beta} \quad (4-2)$$

$$Var(Y_{jk}) = V(\mu_{jk})a(\phi) \quad (4-3)$$

donde g es la función de enlace, $V()$ es la función de varianza, $a(\phi)$ es el parámetro de dispersión y el predictor lineal definido la ecuación (4-1) esta determinado por $x_{jk}\boldsymbol{\beta}$, con lo cual $E(Y_{jk}) = \mu_{jk}$ y $Var(Y_{jk}) = V(\mu_{jk})a(\phi)$. Se esta interesado en estimar el vector de parámetros $\boldsymbol{\beta}$, el cual se obtiene solucionando el sistema de ecuaciones (4-4) que se construye con las funciones de score similares a los modelos lineales generalizados Hardin & Hilbe (2003), que se puede escribir en forma matricial como en (4-5).

$$\Psi(\boldsymbol{\beta}) = \left[\left\{ \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^{n_k} \frac{y_{jk} - \mu_{jk}}{a(\phi)V(\mu_{jk})} \left(\frac{\partial \mu}{\partial \eta} \right)_{jk} x_{ljk} \right\}_{l=1, \dots, p} \right]_{p \times 1} \quad (4-4)$$

$$\Psi(\boldsymbol{\beta}) = \left[\left\{ \sum_{k=1}^n \mathbf{x}'_{lk} D \left(\frac{\partial \mu}{\partial \boldsymbol{\eta}} \right) [V(\boldsymbol{\mu}_k)]^{-1} \left(\frac{\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_k}{a(\phi)} \right) \right\}_{l=1, \dots, p} \right]_{p \times 1} \quad (4-5)$$

El componente de varianza $V(\boldsymbol{\mu}_k)$ se puede definir como en la ecuación (4-6) pero solo si se supone que las observaciones de un mismo individuo a través de la secuencia son independientes, lo cual es muy difícil de suponer en la práctica. En las ecuaciones (4-5) y (4-6) $\boldsymbol{\mu}_k$ es el vector de respuesta medias del individuo k , n_k es el número de observaciones del individuo k , \mathbf{x}_{lk} es la matriz diseño para el individuo k , p es el número total de parámetros de interés, $D(V(\mu_{jk}))$ es una matriz diagonal con las funciones $V(\cdot)$ para el individuo k en cada uno de los periodos de observación Hardin & Hilbe (2003)

$$V(\boldsymbol{\mu}_k) = \left[D(V(\mu_{jk}))^{\frac{1}{2}} \mathbf{I}_{n_k \times n_k} D(V(\mu_{jk}))^{\frac{1}{2}} \right]_{n_k \times n_k} \quad (4-6)$$

Como suponer independencia dentro del individuo es muy restrictivo, y además, va a sesgar el análisis, entonces se extiende la definición de $V(\boldsymbol{\mu}_k)$ como sigue:

$$V(\boldsymbol{\mu}_k) = \left[D(V(\mu_{jk}))^{\frac{1}{2}} R(\boldsymbol{\alpha})_{n_k \times n_k} D(V(\mu_{jk}))^{\frac{1}{2}} \right]_{n_k \times n_k} \quad (4-7)$$

Donde $R(\boldsymbol{\alpha})$ es una matriz con la correlación entre las mismas observaciones del individuo, esta matriz posee un total de $n_k + \binom{n_k}{2}$ parámetros de correlación a estimar. Sin embargo, para lograr parsimonia y hacer más adecuado el modelo, se pueden usar estructuras de correlación definidas a continuación:

Correlación compuesta simétrica. Esta matriz de correlación tiene la forma:

$$R = (R_{ij})_{n_k \times n_k} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ \alpha & \text{si } i \neq j \end{cases}$$

Por lo tanto,

$$R = \begin{bmatrix} 1 & \alpha & \alpha & \cdots & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha & \cdots & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 & \cdots & \alpha \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha & \alpha & \alpha & \cdots & 1 \end{bmatrix}$$

La matriz definida anteriormente es muy poco usada debido a que supone que la correlación entre las observaciones es similar sin importar la separación temporal de ellas.

Correlación AR. Esta matriz de correlación tiene la forma:

$$R = (R_{ij})_{n_k \times n_k} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ \alpha^{|t_i - t_j|} & \text{si } i \neq j \end{cases}$$

Por lo tanto,

$$R = \begin{bmatrix} 1 & \alpha^{|t_1-t_2|} & \alpha^{|t_1-t_3|} & \dots & \alpha^{|t_1-t_{n_k}|} \\ \alpha^{|t_2-t_1|} & 1 & \alpha^{|t_2-t_3|} & \dots & \alpha^{|t_2-t_{n_k}|} \\ \alpha^{|t_3-t_1|} & \alpha^{|t_3-t_2|} & 1 & \dots & \alpha^{|t_3-t_{n_k}|} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha^{|t_{n_k}-t_1|} & \alpha^{|t_{n_k}-t_2|} & \alpha^{|t_{n_k}-t_3|} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

En la matriz definida así, t_i es el tiempo donde se observa el i -ésimo periodo, por lo tanto, $|t_i - t_j|$ aumenta a medida que aumenta la separación temporal entre los periodos y como $0 \leq \alpha \leq 1$ entonces la correlación entre respuestas es mayor a medida que se acercan temporalmente y viceversa, haciendo de esta matriz un poco mas adecuada para los diseños cross-over que una estructura de correlación compuesta simétrica.

Correlación no-estacionaria. Esta matriz de correlación tiene la forma:

$$R = (R_{ij})_{n_k \times n_k} = \begin{cases} c1 & \text{si } i = j \\ \alpha_{ij} & \text{si } |i - j| \leq g \end{cases}$$

en la matriz definida anteriormente, g es una banda definida por el investigador donde se supone empieza la dependencia entre las observaciones de un mismo individuo.

Correlación sin estructura Esta matriz de correlación tiene la forma:

$$R = (R_{ij})_{n_k \times n_k} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ \alpha_{ij} & \text{si } i \neq j \end{cases}$$

Por lo tanto,

$$R = \begin{bmatrix} 1 & \alpha_{12} & \alpha_{13} & \dots & \alpha_{1n_k} \\ \alpha_{12} & 1 & \alpha_{23} & \dots & \alpha_{2n_k} \\ \alpha_{13} & \alpha_{23} & 1 & \dots & \alpha_{3n_k} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{1n_k} & \alpha_{2n_k} & \alpha_{3n_k} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

Cuando la matriz se define así, no existe en si una estructura de correlación, es decir, se deja libertad en los parámetros de correlación, haciéndolo de esta matriz mas flexible pero menos parsimoniosa en el modelo. Se puede usar como un primer paso para detectar posibles estructuras de correlación.

Se pueden observar en el análisis de medidas repetidas y geoestadística muchas mas estructuras de correlación que pueden ser útiles en distintos escenarios, vease Davis (2002). El problema de colocar una matriz de correlación es que además de ϕ , el parámetro asociado a la dispersión, se agrega el vector generador de la matriz de correlación α . Esto conlleva a la

construcción de la ecuación de estimación dada por Hardin & Hilbe (2003):

$$\Psi(\boldsymbol{\alpha}) = \sum_{k=1}^n \left(\frac{\partial \varepsilon_k}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \right)' \mathbf{H}_k^{-1} (W_k - \varepsilon_k) \quad (4-8)$$

Donde,

$$W_k = \begin{bmatrix} r_{k1}r_{k2} \\ r_{k1}r_{k3} \\ \vdots \\ r_{kn_{k-1}}r_{kn_k} \end{bmatrix}_{q \times 1}$$

$$H_i = D(V(W_{kj}))_{q \times q}$$

$$\varepsilon_k = E(W_k)_{q \times 1}$$

en la especificación, r_{ij} es el ij -ésimo residual de Pearson, H_i es una matriz diagonal y $q = \binom{n_k}{2}^1$.

4.2. Construcción del modelo

En esta sección el diseño cross-over tiene respuesta con distribución Poisson, es decir, $Y_{jk} \sim Poisson(\mu_{jk})$, esto quiere decir que la respuesta pertenece a la familia exponencial Jorgensen (1997) como se ve a continuación:

$$P(Y_{jk} = y) = \frac{\mu_{jk}^y e^{-\mu_{jk}}}{\Gamma(y+1)} = \exp \{y \ln(\mu_{jk}) - \mu_{jk} - \ln(\Gamma(y+1))\}$$

por lo cual se usan las ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) Davis (2002). Sea μ_{jk} la media de la respuesta del k -ésimo individuo en el j -ésimo periodo de tiempo, el predictor lineal usado esta determinado por las dos ecuaciones siguientes:

$$x_{jk}\boldsymbol{\beta} = x_{jk}^s \boldsymbol{\beta}_s + x_{jk}^\tau \boldsymbol{\beta}_\tau + x_{jk}^\pi \boldsymbol{\beta}_\pi + x_{jk}^{\theta_1} \boldsymbol{\beta}_{\theta_1} + x_{jk}^{\theta_2} \boldsymbol{\beta}_{\theta_2} + \cdots + x_{jk}^{\theta_{T-1}} \boldsymbol{\beta}_{\theta_{T-1}}$$

$$x_{jk}\boldsymbol{\beta} = \left(x_{jk}^s, x_{jk}^\tau, x_{jk}^\pi, x_{jk}^{\theta_1}, x_{jk}^{\theta_2}, \dots, x_{jk}^{\theta_{T-1}} \right) \left(\boldsymbol{\beta}'_s, \boldsymbol{\beta}'_\tau, \boldsymbol{\beta}'_\pi, \boldsymbol{\beta}'_{\theta_1}, \boldsymbol{\beta}'_{\theta_2}, \dots, \boldsymbol{\beta}'_{\theta_{T-1}} \right)'$$

Donde x_{jk}^s es un vector que indica la secuencia en donde esta ubicado el individuo k , $\boldsymbol{\beta}_s$ es el vector de efectos de las secuencias, x_{jk}^τ es el vector asociado a los tratamientos, $\boldsymbol{\beta}_\tau$ es el vector de efectos de los tratamientos, x_{jk}^π es el vector asociado a los periodos, $\boldsymbol{\beta}_\pi$ es el vector de efectos de los tratamientos, $x_{jk}^{\theta_m}$ es el vector asociado al efecto carry-over de orden m y $\boldsymbol{\beta}_{\theta_m}$ es el vector de efectos carry-over de orden m ($m = 1, \dots, T-1$).

¹Es el número total de parejas que se forman con los subíndices $i, j = 1, \dots, n_k$

Además para una distribución de Poisson, $V(\mu) = \mu$ y $a(\phi) = 1$, por lo tanto se tiene que $E(Y_{jk}) = Var(Y_{jk}) = \mu_{jk}$. Es de interes estimar el vector de parámetros β , el cual se obtiene solucionando el sistema de ecuaciones (4-4). La función de enlace es la canónica para la distribución Poisson Dobson & Barnett (2008), $g(\mu_{jk}) = \ln(\mu_{jk})$, y reemplazando se obtiene:

$$\ln(\mu_{jk}) = x_{jk}^s \beta_s + x_{jk}^\tau \beta_\tau + x_{jk}^\pi \beta_\pi + x_{jk}^{\theta_1} \beta_{\theta_1} + x_{jk}^{\theta_2} \beta_{\theta_2} + \cdots + x_{jk}^{\theta_{T-1}} \beta_{\theta_{T-1}}$$

$$\mu_{jk} = \exp\{x_{jk}^s \beta_s + x_{jk}^\tau \beta_\tau + x_{jk}^\pi \beta_\pi + x_{jk}^{\theta_1} \beta_{\theta_1} + x_{jk}^{\theta_2} \beta_{\theta_2} + \cdots + x_{jk}^{\theta_{T-1}} \beta_{\theta_{T-1}}\}$$

Como se tiene que $\eta = x_{jk} \beta$, se obtiene lo siguiente:

$$\mu = \exp\{\eta\}$$

y derivando parcialmente con respecto a η , se obtiene:

$$\frac{\partial \mu}{\partial \eta} = \frac{\partial \exp\{\eta\}}{\partial \eta} = \exp\{\eta\} = \mu$$

y usando las propiedades de la distribución Poisson, se determina que (4-5) queda igual a:

$$\Psi(\beta) = \left[\left\{ \sum_{k=1}^n \mathbf{x}'_{lk} D(\mu_k) [V(\mu_k)]^{-1} (\mathbf{y}_k - \mu_k) \right\}_{l=1, \dots, p} \right]_{p \times 1} \quad (4-9)$$

donde, $V(\mu_k) = \left[D(\mu_{jk})^{\frac{1}{2}} R(\alpha)_{n_k \times n_k} D(\mu_{jk})^{\frac{1}{2}} \right]_{n_k \times n_k}$ y la ecuación de estimación de los parámetros de correlación dada en (4-8).

4.3. Estimación

Para la estimación del modelo se igualan las ecuaciones (4-9) y (4-8) a cero, resultando en el sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} \Psi(\beta, \alpha) &= (\Psi_\beta(\beta, \alpha), \Psi_\alpha(\beta, \alpha)) & (4-10) \\ &= \left[\begin{array}{c} \sum_{k=1}^n \mathbf{x}'_{lk} D(\mu_k) [V(\mu_k)]^{-1} (\mathbf{y}_k - \mu_k) \\ \sum_{k=1}^n \left(\frac{\partial \varepsilon_k}{\partial \alpha} \right)' \mathbf{H}_k^{-1} (W_k - \varepsilon_k) \end{array} \right] \\ &= [\mathbf{0}] \end{aligned}$$

La solución del sistema de ecuaciones (4-10) se realiza mediante el algoritmo de Scoring Fisher Hardin & Hilbe (2003), el cual es un método iterativo; el paso m -esimo esta definido:

$$\Theta^{(m+1)} = \Theta^{(m)} + (J^{(m)})^{-1} U(\Theta^{(m)}) \quad (4-11)$$

Donde

$$\begin{aligned}\Theta &= (\boldsymbol{\beta}', \boldsymbol{\alpha}')' \\ J &= \text{Matriz de información de fisher de } \Theta \\ U &= \Psi(\Theta) = \Psi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\alpha})\end{aligned}$$

La matriz de información de fisher se define como:

$$J = \begin{bmatrix} -\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} & -\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \\ \frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\beta}} & -\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \end{bmatrix}$$

Pero en Hardin & Hilbe (2003) se propone suponer que $\boldsymbol{\alpha}$ y $\boldsymbol{\beta}$ sean ortogonales por lo cual la matriz queda determinada como:

$$J = \begin{bmatrix} -\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} & 0 \\ 0 & -\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \end{bmatrix} \quad (4-12)$$

Para realizar el algoritmo Scoring Fisher cuando $m = 1$ en la ecuación (4-11) se necesita $\Theta^{(0)} = ((\boldsymbol{\beta}^{(0)})', (\boldsymbol{\alpha}^{(0)})')'$, el valor de $\boldsymbol{\alpha}^{(0)}$ depende de los residuales de Pearson y los valores de $\boldsymbol{\beta}^{(0)}$. Por lo cual se necesita usar un valor de $\boldsymbol{\beta}^{(0)}$, este puede ser generado por mínimos cuadrados (con una regresión normal usual) y la matriz $R(\boldsymbol{\alpha})$ se puede suponer independiente (diagonal de unos), con estos valores se hallan los residuales de Pearson en un primer paso, y de ahí en adelante, se repite el algoritmo hasta lograr convergencia. En Hardin & Hilbe (2003) se dan dos criterios de convergencia:

1. Cuando el cambio del valor de la estimación es menor a un valor pequeño predefinido,

$$|\Theta^{(m+1)} - \Theta^{(m)}| \leq \epsilon \text{ para algún valor de } \epsilon > 0$$

2. Cuando el cambio en la suma de los residuales de devianza al cuadrado es menor a un valor pequeño predefinido,

$$|D(\Theta^{(m+1)}) - D(\Theta^{(m)})| \leq \epsilon \quad D(\Theta) = \sum_{k=1}^n d_k^2 \quad \epsilon > 0$$

En el caso de la distribución Poisson, los cuadrados de los residuales de devianza son:

$$d_k^2 = \begin{cases} 2\hat{\mu}_k & \text{si } y_k = 0 \\ 2 \left(y_k \ln \left(\frac{y_k}{\hat{\mu}_k} \right) - (y_k - \hat{\mu}_k) \right) & \text{si } y_k > 0 \end{cases} \quad (4-13)$$

Después de lograr convergencia en la ecuación (4-11) se obtienen los valores estimados de $\boldsymbol{\beta}$ y $\boldsymbol{\alpha}$, el siguiente paso es hallar la varianza, aunque desde los modelos lineales generalizados la varianza da las estimaciones esta dada por la matriz de información de Fisher estimada

Dobson & Barnett (2008). En este momento ocurre el problema que la matriz de correlación estimada puede estar mal especificada y esto afecta la varianza estimada, por lo cual Sutradhar & Das (1999) proponen el estimador de varianza *sandwich* que es mas robusto que la matriz de información de fisher y esta definido como sigue:

$$V_{MS} = \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B} \mathbf{A}^{-T} \quad (4-14)$$

donde,

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} & -\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \\ -\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\beta}} & -\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \end{bmatrix}^{-1}$$

$$\mathbf{B} = \sum_{k=1}^n \left(\sum_{j=1}^{n_k} \begin{pmatrix} \Psi_{\beta jk} \\ \Psi_{\alpha jk} \end{pmatrix} \right) \left(\sum_{j=1}^{n_k} \begin{pmatrix} \Psi_{\beta jk} \\ \Psi_{\alpha jk} \end{pmatrix} \right)'$$

Si se asume que las ecuaciones de estimación son ortogonales, la matriz \mathbf{A} se convierte en:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} & 0 \\ 0 & -\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \end{bmatrix}^{-1} \quad (4-15)$$

lo cual convierte a V_{MS} en una matriz diagonal por bloques:

$$V_{MS} = \begin{pmatrix} V_{MS}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) & 0 \\ 0 & V_{MS}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}) \end{pmatrix} \quad (4-16)$$

donde $V_{MS}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ y $V_{MS}(\hat{\boldsymbol{\alpha}})$ estan definidos por:

$$V_{MS}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \left(-\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) \left[\sum_{k=1}^n \left(\sum_{j=1}^{n_k} \Psi_{\beta jk} \right) \left(\sum_{j=1}^{n_k} \Psi_{\beta jk} \right)' \right] \left(-\frac{\Psi(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right)'$$

$$V_{MS}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}) = \left(-\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \right) \left[\sum_{k=1}^n \left(\sum_{j=1}^{n_k} \Psi_{\alpha jk} \right) \left(\sum_{j=1}^{n_k} \Psi_{\alpha jk} \right)' \right] \left(-\frac{\Psi(\boldsymbol{\alpha})}{\partial \boldsymbol{\alpha}} \right)'$$

Pan (2001) propone una corrección a la estimación de varianza sandwich, la matriz \mathbf{B} se convierte en:

$$B = \sum_{k=1}^n \left(D \left(\frac{\partial \mu_k}{\partial \eta} \right) V(\mu_k)^{-T} Cov(y_k) V(\mu_k)^{-1} D \left(\frac{\partial \mu_k}{\partial \eta} \right) \right)$$

$$B = \sum_{k=1}^n \left(D(\mu_k) V(\mu_k)^{-T} Cov(y_k) V(\mu_k)^{-1} D(\mu_k) \right) \text{ si } y_k \sim Poisson(\mu_k) \quad (4-17)$$

donde $Cov(y_k) = C_k^{\frac{1}{2}} \left(\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n C_k^{-\frac{1}{2}} S_k S_k' C_k^{-\frac{1}{2}} \right) C_k^{\frac{1}{2}}$, $S_k = y_k - \mu_k$ y $C_k = D \left(\frac{\partial \mu_k}{\partial \eta} \right)$. En el caso de la distribución Poisson, $C_k = D(\mu_k)$. De la ecuación (4-16) solo interesa la varianza de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ para efectos de inferencia sobre los efectos importantes del modelo, la varianza de los parámetros de correlación no es útil para realizar conclusiones, pero si necesaria para la estimación de $\boldsymbol{\beta}$.

4.4. Residuales

Los residuales en un modelo GEE se pueden definir de tres maneras principalmente:

1. **Residuales ordinarios:** se definen como $y_k - \hat{\mu}_k$, donde $\hat{\mu}_k = g^{-1}(x_{jk}\hat{\boldsymbol{\beta}})$
2. **Residuales de Pearson:** se definen como:

$$r_k = \frac{y_k - \hat{\mu}_k}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\mu}_k)}} \quad (4-18)$$

3. **Residuales de deviance:** para el caso de la distribución de Poisson los residuales de deviance se definen como:

$$r_k = \begin{cases} \sqrt{2\hat{\mu}_k} & \text{si } y_k = 0 \\ \text{sign}(y_k - \hat{\mu}_k) \sqrt{2 \left(y_k \ln \left(\frac{y_k}{\hat{\mu}_k} \right) - (y_k - \hat{\mu}_k) \right)} & \text{si } y_k > 0 \end{cases} \quad (4-19)$$

Estos residuales sirven para detectar posibles problemas en la adecuación de las GEE. En Hardin & Hilbe (2003) se da una discusión clara del análisis de residuales y la forma de verificar el ajuste del modelo mediante el QIC, definido por:

$$QIC = -2Q(g^{-1}(x\hat{\boldsymbol{\beta}})) + 2\text{traza}(A_I^{-1}V_{MS}) \quad (4-20)$$

donde: Q es la dfunción de quasi-verosimilitud para la distribución Poisson, V_{MS} es la varianza sandwich para el modelo y A_I^{-1} es la matriz de información de fisher para el modelo independiente ($R(\boldsymbol{\alpha}) = I_{n_k}$). El QIC tiene una interpretación similar al AIC Hardin & Hilbe (2003).

4.5. Análisis de desvíos

Como en la parte anterior se construyó un modelo GEE para el diseño cross-over con respuesta Poisson, ahora el paso siguiente es construir una tabla de desvíos para este modelo, y así poder probar todas las hipótesis del interés sobre el modelo. Primero se considera el vector de efectos $\boldsymbol{\beta}$, y se subdivide en varios conjuntos de parámetros mostrados a continuación

$$\boldsymbol{\beta} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta}_s \\ \boldsymbol{\beta}_\tau \\ \boldsymbol{\beta}_\pi \\ \boldsymbol{\beta}_{\theta_1} \\ \boldsymbol{\beta}_{\theta_2} \\ \vdots \\ \boldsymbol{\beta}_{\theta_{T-1}} \end{pmatrix} \quad (4-21)$$

donde β_s es el vector de efectos de las secuencias, β_τ es el vector de efectos de los tratamientos, β_π es el vector de efectos de los tratamientos y β_{θ_m} es el vector de efectos carry-over de orden m ($m = 1, \dots, T-1$), entonces es de interés probar los conjuntos de hipótesis siguientes:

$$\begin{aligned} H_0^1: & \quad \beta_s = 0 \\ H_0^2: & \quad \beta_\tau = 0 \\ H_0^3: & \quad \beta_\pi = 0 \\ H_0^4: & \quad \beta_{\theta_i} = 0 \quad \forall i \in 1, \dots, T-1 \end{aligned} \quad (4-22)$$

A continuación se presenta un teorema que sirve para construir inferencia sobre las hipótesis anteriores.

Teorema 4 Sea $\hat{\beta}$ la solución de la GEE definida en la ecuación (4-10) y $\beta = (\gamma', \delta')'$, si se plantea la hipótesis:

$$H_0: \quad \gamma = \gamma_0$$

el estadístico de prueba T_w definido en la ecuación (A-1) bajo el supuesto de H_0 cierta y condiciones de regularidad sigue una distribución asintótica $W \sim F_w$ con F_w definido en la ecuación (A-2)

$$T_w = n(\hat{\gamma} - \gamma_0)' V_{\hat{\gamma}}^{-1} (\hat{\gamma} - \gamma_0) \quad (4-23)$$

$$P(W \leq w) = F_W(w) = \left(\prod_{i=1}^p b_i \right) \sum_{j=0}^{\infty} \left(a_j \int_0^w \frac{y^{\frac{1}{2}+j-1} e^{-\frac{y}{2c_1}}}{(2c_1)^{\frac{1}{2}+j} \Gamma(\frac{1}{2}+j)} dy \right) \quad (4-24)$$

donde

$$\begin{aligned} b_i &= \sqrt{\left(\frac{c_1}{c_i} \right)} \\ a_j &= A_j^{(p)} \quad j = 0, 1, \dots \\ A_j^{(i)} &= \sum_{k=0}^j A_k^{(i-1)} A(c_i, j-k) \quad i = 2, 3, \dots, p \\ A_r^{(2)} &= A(c_2, r) \\ A(c_i, r) &= \left[\prod_{k=0}^{r-1} \left(\frac{1}{2} + k \right) \left(1 - \frac{c_1}{c_r} \right)^r \right] (r!)^{-1} \quad r = 1, 2, \dots \end{aligned}$$

con c_i es i-esimo valor propio de la matriz $Q = Q_0^{-1} Q_1$ definidas en las ecuaciones (A-3) y (A-4), respectivamente,

$$Q_0 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \tilde{D}_k V_k^{-1} D_k \quad (4-25)$$

$$Q_1 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \tilde{D}_k V_k^{-1} Cov(Y_k) V_k^{-1} D_k \quad (4-26)$$

En las ecuaciones anteriores, $D_k = \frac{\partial \mu_k}{\partial \beta} = D \left(\frac{\partial \mu_k}{\partial \eta} \right) X_i = \left((D_k^{(1)})_{n_k \times r}, (D_k^{(2)})_{n_k \times (p-r)} \right)_{n_k \times p}$ y $\tilde{D}_k = \tilde{D}_k^{(1)} - D_k^{(2)} \left(\sum_{k=1}^n D_k^{(2)'} V_k^{-1} D_k^{(2)} \right)^{-1} \left(\sum_{k=1}^n D_k^{(2)'} V_k^{-1} D_k^{(1)} \right)$ La matriz de covarianzas de Y_k se define como:

$$Cov(y_k) = C_k^{\frac{1}{2}} \left(\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n C_k^{-\frac{1}{2}} S_k S_k' C_k^{-\frac{1}{2}} \right) C_k^{\frac{1}{2}} \quad (4-27)$$

Demostración: Se muestra en el A

Con el teorema anterior es posible construir una tabla de análisis de desvíos del diseño cross-over Poisson donde se puedan ver las fuentes de variación y su significancia sobre la respuesta, es decir donde se puedan probar simultáneamente las hipótesis dadas en la ecuación (4-22). Sea β definido como en la ecuación (4-21), entonces el estimador $\hat{\beta}$ y su varianza estimada se pueden expresar respectivamente como:

$$\hat{\beta} = \begin{pmatrix} \hat{\beta}_s \\ \hat{\beta}_\tau \\ \hat{\beta}_\pi \\ \hat{\beta}_{\theta_1} \\ \hat{\beta}_{\theta_2} \\ \vdots \\ \hat{\beta}_{\theta_{T-1}} \end{pmatrix} \quad (4-28)$$

$$Var(\hat{\beta}) = \begin{pmatrix} Var(\hat{\beta}_s) & Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_\tau) & Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_\pi) & Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_{\theta_1}) & \dots & Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) \\ Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_\tau) & Var(\hat{\beta}_\tau) & Cov(\hat{\beta}_\tau, \hat{\beta}_\pi) & Cov(\hat{\beta}_\tau, \hat{\beta}_{\theta_1}) & \dots & Cov(\hat{\beta}_\tau, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) \\ Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_\pi) & Cov(\hat{\beta}_\tau, \hat{\beta}_\pi) & Var(\hat{\beta}_\pi) & Cov(\hat{\beta}_\pi, \hat{\beta}_{\theta_1}) & \dots & Cov(\hat{\beta}_\pi, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) \\ Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_{\theta_1}) & Cov(\hat{\beta}_\tau, \hat{\beta}_{\theta_1}) & Cov(\hat{\beta}_\pi, \hat{\beta}_{\theta_1}) & Var(\hat{\beta}_{\theta_1}) & \dots & Cov(\hat{\beta}_{\theta_1}, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Cov(\hat{\beta}_s, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) & Cov(\hat{\beta}_\tau, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) & Cov(\hat{\beta}_\pi, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) & Cov(\hat{\beta}_{\theta_1}, \hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) & \dots & Var(\hat{\beta}_{\theta_{T-1}}) \end{pmatrix}$$

Con esta partición, para la existencia de efectos de secuencias, se define la hipótesis de la siguiente manera:

$$\begin{cases} H_0 : \beta_s = 0 \\ vs \\ H_1 : \beta_s \neq 0 \end{cases} \quad (4-29)$$

y un estadístico de prueba para esta hipótesis es:

$$T_{ws} = n \left(\hat{\beta}_s' V_{\hat{\beta}_s}^{-1} \hat{\beta}_s \right) \quad (4-30)$$

el cual en base al teorema 3 sigue una distribución como la definida en la ecuación (A-12). Como en caso de que la hipótesis nula sea cierta implica que los valores de T_{ws} son cercanos a cero, es posible construir un P-valor para la prueba definida en (4-29) como sigue:

$$\text{P-valor}_{H_{0s}} = P(W > T_{ws}) = 1 - \left(\prod_{i=1}^p b_i \right) \sum_{j=0}^{\infty} \left(a_j \int_0^{T_{ws}} \frac{y^{\frac{1}{2}+j-1} e^{-\frac{y}{2c_1}}}{(2c_1)^{\frac{1}{2}+j} \Gamma(\frac{1}{2} + j)} dy \right) \quad (4-31)$$

Existen varios algoritmos para calcular el valor P dado en la ecuación (4-31), estos son los dados por: Imhof (1961), Davies (1980), Farebrother (1984) y Liu *et al.* (2009). Con el paquete **CompQuadForm** construido por Duchesne & Mичеаux (2010) para el software R Core Team (2014) es posible calcular los valores P con los algoritmos anteriormente enunciados.

De la misma manera es posible construir estadísticos de prueba para los demás conjuntos de hipótesis dados en (4-22), con estas especificaciones se construye una tabla de análisis de desvíos para todos los efectos presentes en el diseño cross-over, la tabla **4-1** muestra el análisis de cada una de las hipótesis similar a una tabla ANOVA.

La construcción de ecuaciones de estimación generalizadas para un diseño cross-over con

Tabla 4-1.: Analisis de desvios

Causa de Variación	Valor T_w	Valor P
Secuencias	$n \left(\hat{\beta}_s' V_{\hat{\beta}_s}^{-1} \hat{\beta}_s \right)$	$P(W > T_{ws})$
Tratamientos	$n \left(\hat{\beta}_\tau' V_{\hat{\beta}_\tau}^{-1} \hat{\beta}_\tau \right)$	$P(W > T_{w\tau})$
Periodos	$n \left(\hat{\beta}_\pi' V_{\hat{\beta}_\pi}^{-1} \hat{\beta}_\pi \right)$	$P(W > T_{w\pi})$
Carry-over Orden 1	$n \left(\hat{\beta}_{\theta_1}' V_{\hat{\beta}_{\theta_1}}^{-1} \hat{\beta}_{\theta_1} \right)$	$P(W > T_{w\theta_1})$
⋮	⋮	⋮
Carry-over Orden T-1	$n \left(\hat{\beta}_{\theta_{T-1}}' V_{\hat{\beta}_{\theta_{T-1}}}^{-1} \hat{\beta}_{\theta_{T-1}} \right)$	$P(W > T_{w\theta_{T-1}})$

respuesta Poisson, brinda una herramienta versátil y útil de análisis, se tienen estimadores para los parámetros del diseño y sus varianzas, además de una tabla de análisis de desvíos. Esta tabla permite hacer inferencia sobre las causas de variación del diseño y funciona de la misma manera que una tabla ANOVA.

5. Aplicación

5.1. Datos

En la tabla 5-1 se observan los datos de un experimento llevado a cabo en 86 pacientes con asma; los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos, el grupo recibió un tratamiento con placebo durante seis meses, se dejó sin tratamiento durante 1 mes y luego por otros seis meses se le aplicó salmeterol; al segundo grupo se le aplicó en los mismos tiempos pero primero salmeterol y después placebo. A cada paciente se le observó el número de veces que sufrió de exacerbaciones de asma, en la tabla se representa el resumen del número de exacerbaciones y cuántos pacientes la soportaron, estos datos son tomados de Senn (2002)

Tabla 5-1.: Datos sobre asma

	Salmeterol					
	Placebo	0	1	2	3	Total
Placebo/Salmeterol	0	27	3	0	0	30
	1	9	0	0	0	9
	2	0	0	1	0	1
	3	1	0	0	0	1
	Total	37	3	1	0	41
Salmeterol/Placebo	Placebo	0	1	2	3	Total
	0	24	7	0	0	31
	1	10	0	0	1	11
	2	0	0	1	0	1
	4	0	1	0	0	1
	6	0	1	0	0	1
	Total	34	9	1	1	45

5.2. Analisis por el método de la sección 3

La tabla 5-2 muestra las medias para cada secuencia en cada periodo además de la varianza entre paréntesis, en todos los casos la varianza es superior a la media con un parámetro de dispersión estimado de $\hat{\phi} = 1,5791$. la matriz de correlación estimada es:

Tabla 5-2.: Medias del número de exacerbaciones

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
Placebo/Salmeterol	0.34146(0.43049)	0.12195(0.15975)
Salmeterol/Placebo	0.51111(1.25555)	0.31111(0.40101)

$$\hat{C}or(\bar{Y}) = \hat{\mathbf{R}} = \begin{pmatrix} 1,0000 & 0,21856 & 0,0000 & 0,0000 \\ 0,2186 & 1,0000 & 0,0000 & 0,0000 \\ 0,0000 & 0,0000 & 1,0000 & 0,3153 \\ 0,0000 & 0,0000 & 0,3153 & 1,0000 \end{pmatrix}$$

Usando el estimador dado en la ecuación (3-12), se obtiene el efecto carry-over y su varianza estimada:

$$\hat{\theta} = -0,66994 \quad \hat{V}ar(\hat{\theta}) = 0,18493$$

entonces para probar la hipótesis $H_0 \theta = 0$ se obtiene un p-valor de 0,1192 por lo cual se acepta la hipótesis de igualdad de efecto carry-over. Para el efecto de tratamiento se usa el estimador dado por (3-17) y se obtiene:

$$\hat{\tau} = -0,13329 \quad \hat{V}ar(\hat{\tau}) = 0,03002$$

y para probar la hipótesis $H_0 \tau = 0$ se obtiene un p-valor de 0,44172 por lo cual se acepta la hipótesis de igualdad de efectos de tratamiento y no existe una diferencia significativa sobre las exacerbaciones del asma al haber aplicado salmeterol o placebo. Para el efecto de periodo se obtiene que.

$$\hat{\pi} = -0,38151 \quad \hat{V}ar(\hat{\pi}) = 0,03002$$

y la hipótesis $H_0 \pi = 0$ tiene un p-valor de 0,0277 por lo cual no se acepta la hipótesis de igualdad de efectos de periodo y las exacerbaciones en el periodo 2 fueron mas bajas que en el periodo 1.

5.3. Análisis por medio de GEE

Se procede al análisis ahora por medio de ecuaciones de estimación generalizadas para el conjunto de datos de asma, con la metodología de la sección 4.

El modelo planteado para este diseño posee efectos de periodos, tratamientos y carry-over de primer orden. La estimación del vector de efectos estimados es:

$$\hat{\beta} = \begin{pmatrix} \hat{\tau} \\ \hat{\pi} \\ \hat{\theta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0,09309 \\ -0,26659 \\ -0,66993 \end{pmatrix}$$

la matriz de varianzas estimada del vector $\hat{\beta}$ es:

$$\widehat{Var}(\hat{\beta}) = \begin{pmatrix} 0,17788 & -0,00108 & -0,08894 \\ -0,00108 & 0,13448 & 0,03834 \\ -0,08894 & 0,03834 & 0,13448 \end{pmatrix}$$

Con los valores anteriores se calcula el estadístico T_w dado por la ecuación (A-1) y el P-valor de la hipótesis asociada descrito en la ecuación (4-31). En la tabla 5-3 se muestra el análisis de desvíos para este conjunto de datos. Sin embargo antes de seguir con el análisis, es

Tabla 5-3.: Tabla de analisis de desvios

Causa de variación	T_w	P-valor
Tratamiento	0.04872	0.5435
Periodo	0.52848	0.16819
Carry-over	3.33742	0.00007

necesario probar la adecuación del modelo, por esto se presentan las graficas de los residuales, en la gráfica 5-1 se observan los residuales de ordinarios para este modelo, los residuos de Pearson y de desvío se muestran en las figuras 5-2 y 5-3 respectivamente.

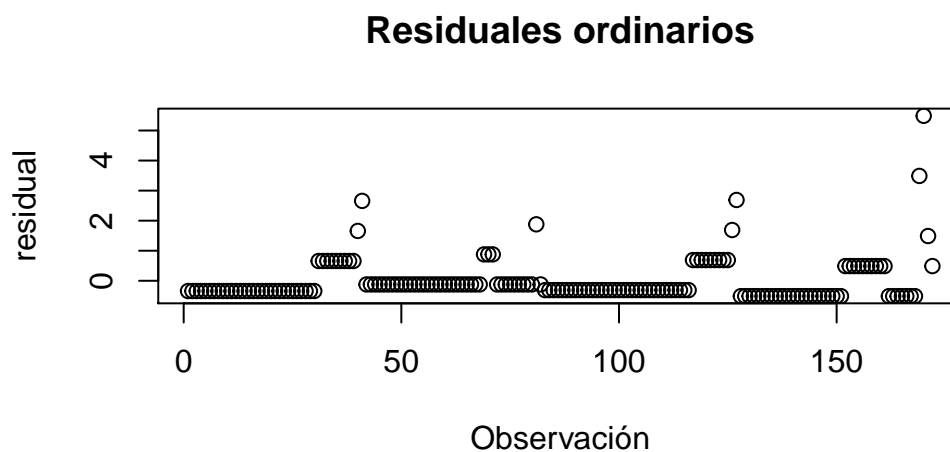


Figura 5-1.: Residuales ordinarios

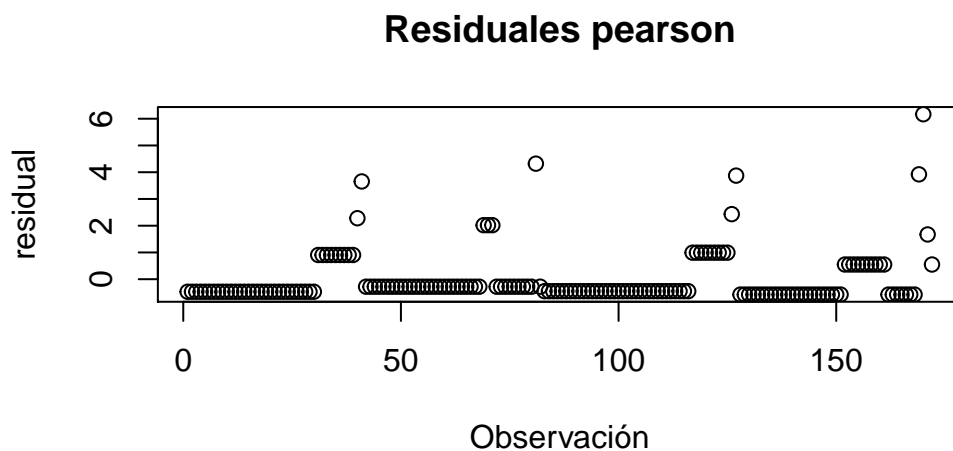


Figura 5-2.: Residuales de Pearson

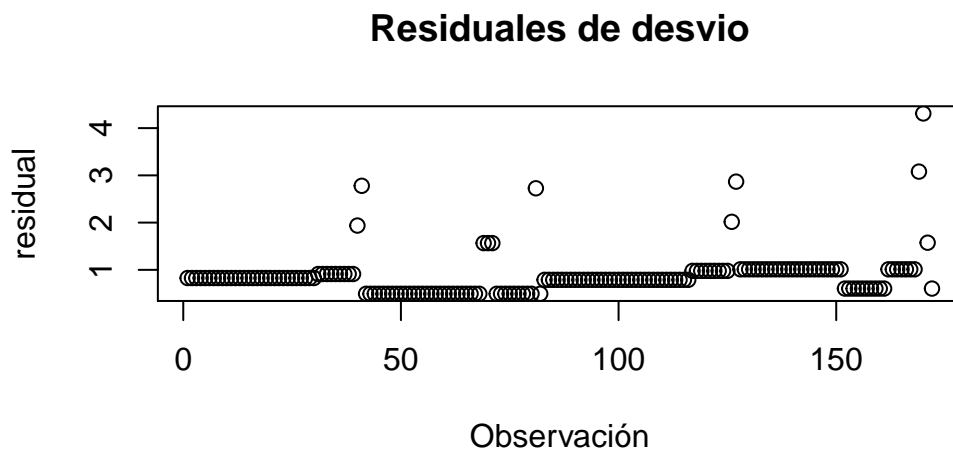


Figura 5-3.: Residuales de desvios

Para el ajuste por medio de GEE, se muestra a continuación la devianza del modelo:

$$D = \frac{1}{\hat{\phi}} \sum_{k=1}^n \left(2\hat{\mu}_k \mathbf{I}_{(y_k=0)} + 2 \left(y_k \ln \left(\frac{y_k}{\hat{\mu}_k} \right) - (y_k - \hat{\mu}_k) \mathbf{I}_{(y_k>0)} \right) \right) = 110,6836$$

Como se tienen dos modelos ajustados para el conjunto de datos, y cada uno arroja conclusiones diferentes sobre el modelo, se hace necesario compararlos por medio del QIC Hardin & Hilbe (2003), definido en la ecuación (4-20). En la tabla se muestran los valores de QIC para los dos modelos ajustados anteriormente.

De la tabla 5-4 se observa que el modelo de mejor ajuste para los datos entre los dos usados,

Tabla 5-4.: QIC para los dos modelos

Modelo	QIC
Modelo sección 3	179.5596
Modelo sección 4	118.6836

es el modelo por medio de GEE, por esto se procede a analizar los datos por este modelo. Como el efecto carry-over es significativo y además positivo, se obtiene que el tratamiento salmeterol potencia el efecto del placebo en el siguiente periodo, y ocurre lo contrario con el placebo, el cual disminuye el efecto del salmeterol. No existe un efecto de periodo significativo, los ataques se comportaron de manera similar en ambos periodos.

El problema ocurre con el efecto de tratamiento, este no es significativo, pero en la sección 3 se demostró que el estimador del efecto de tratamiento en un diseño cross-over 2×2 está confundido con el efecto carry-over, es decir:

$$E(\hat{\tau}) = \tau + \frac{\theta}{2}$$

por lo cual, se construye un estimador del efecto de tratamiento como:

$$\hat{\tau}_N = \hat{\tau} - \frac{\hat{\theta}}{2}$$

El valor de este estimador es de $\hat{\tau}_N = -0,428055$ y construyendo el P-valor de la misma manera que en la ecuación (4-31), se obtiene que es igual a 0.0744, con lo cual se alcanza a notar una diferencia entre los tratamientos, pero no alcanza a ser significativa.

Con la discusión anterior se llega a un resultado principal: existe efecto residual entre los dos tratamientos, cuando se aplica salmeterol en el primer periodo, los resultados del placebo en el segundo periodo están ayudados por el efecto residual del salmeterol.

6. Conclusiones

Con este trabajo se logró avanzar de manera significativa en el análisis de diseños cross-over con respuesta tipo conteo, cuando la variable respuesta es Poisson se tienen dos formas de abordar el diseño. En la sección 3 se demostró que bajo un enlace log-lineal, existen combinaciones lineales de los logaritmos de las medias, que son estimadores útiles para hacer inferencia sobre los efectos del diseño, también se explicó la forma de encontrar los estimadores en distintos diseños cross-over usuales. En la sección 4 se extendió el análisis para diseños con respuesta Poisson, pero incluyendo mas efectos en el diseño, como lo fue la inclusión de covariables y efectos de secuencias.

Cuando la variable respuesta presenta subdispersión o sobredispersión, ambas metodologías son funcionales para el análisis. Sin embargo, cuando se estructura la correlación entre unidades experimentales, la metodología de la sección 3 es inadecuada y toca usar la metodología de ecuaciones de estimación generalizadas. El gran aporte del presente trabajo, es la construcción de una tabla de análisis de desvíos que permite hacer inferencia adecuada para un diseño cross-over Poisson, incluyendo las causas de variación que se consideren necesarias en el analisis, tales como: secuencias, periodos, tratamientos, carry-over de cualquier orden y covariables de bloqueo.

Con el análisis de cross-over por medio de GEE, queda abierto el camino para la construcción de diseños óptimos y la metodología para el abordaje de diseños con respuesta de conteos, cuya distribución pertenezca a familias mas flexibles que la distribución Poisson.

A. Anexo: Demostración teorema análisis de desvíos

Teorema 4 Sea $\hat{\beta}$ la solución de la GEE definida en la ecuación (4-10) y $\beta = (\gamma', \delta')'$, si se plantea la hipótesis:

$$H_0 : \quad \gamma = \gamma_0$$

el estadístico de prueba T_w definido en la ecuación (A-1) bajo el supuesto de H_0 cierta y condiciones de regularidad sigue una distribución asintótica $W \sim F_w$ con F_w definido en la ecuación (A-2)

$$T_w = n(\hat{\gamma} - \gamma_0)' V_{\hat{\gamma}}^{-1} (\hat{\gamma} - \gamma_0) \quad (\text{A-1})$$

$$P(W \leq w) = F_W(w) = \left(\prod_{i=1}^p b_i \right) \sum_{j=0}^{\infty} \left(a_j \int_0^w \frac{y^{\frac{1}{2}+j-1} e^{-\frac{y}{2c_1}}}{(2c_1)^{\frac{1}{2}+j} \Gamma(\frac{1}{2} + j)} dy \right) \quad (\text{A-2})$$

donde

$$\begin{aligned} b_i &= \sqrt{\left(\frac{c_1}{c_i} \right)} \\ a_j &= A_j^{(p)} \quad j = 0, 1, \dots \\ A_j^{(i)} &= \sum_{k=0}^j A_k^{(i-1)} A(c_i, j-k) \quad i = 2, 3, \dots, p \\ A_r^{(2)} &= A(c_2, r) \\ A(c_i, r) &= \left[\prod_{k=0}^{r-1} \left(\frac{1}{2} + k \right) \left(1 - \frac{c_1}{c_r} \right)^r \right] (r!)^{-1} \quad r = 1, 2, \dots \end{aligned}$$

con c_i es i-esimo valor propio de la matriz $Q = Q_0^{-1} Q_1$ definidas en las ecuaciones (A-3) y (A-4), respectivamente,

$$Q_0 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \tilde{D}_k V_k^{-1} D_k \quad (\text{A-3})$$

$$Q_1 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \tilde{D}_k V_k^{-1} Cov(Y_k) V_k^{-1} D_k \quad (\text{A-4})$$

En las ecuaciones anteriores, $D_k = \frac{\partial \mu_k}{\partial \beta} = D \left(\frac{\partial \mu_k}{\partial \eta} \right) X_i = \left((D_k^{(1)})_{n_k \times r}, (D_k^{(2)})_{n_k \times (p-r)} \right)_{n_k \times p}$ y $\tilde{D}_k = \tilde{D}_k^{(1)} - D_k^{(2)} \left(\sum_{k=1}^n D_k^{(2)'} V_k^{-1} D_k^{(2)} \right)^{-1} \left(\sum_{k=1}^n D_k^{(2)'} V_k^{-1} D_k^{(1)} \right)$ La matriz de covarianzas de Y_k se define como:

$$Cov(y_k) = C_k^{\frac{1}{2}} \left(\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n C_k^{-\frac{1}{2}} S_k S_k' C_k^{-\frac{1}{2}} \right) C_k^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A-5})$$

1. **Teorema 2 de Liang & Zeger (1986)** Bajo condiciones de regularidad, las soluciones de las ecuaciones de estimación generalizadas cumplen que:

- i $\hat{\alpha}$ es un estimador consistente dado β y ϕ
- ii $\hat{\phi}$ es un estimador consistente dado β
- iii $\hat{\beta}$ es asintoticamente normal con media β y varianza dada por:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n D_i' V_i^{-1} D_i \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^n D_i' V_i^{-1} cov(Y_i) V_i^{-1} D_i \right) \left(\sum_{i=1}^n D_i' V_i^{-1} D_i \right)^{-1}$$

2. **Teorema 1 de Rotnitzky & Jewell (1990)** Bajo condiciones de regularidad y un modelo GEE correctamente especificado, el estadístico T_w , definido como:

$$T_w = n(\hat{\gamma} - \gamma_0)' V_{\hat{\gamma}}^{-1} (\hat{\gamma} - \gamma_0)$$

bajo la hipótesis nula $\gamma = \gamma_0$ es igual a $\sum_{j=1}^p c_j \chi_j^2$ donde χ_j^2 son variables aleatorias independientes que siguen una distribución ji-cuadrado con 1 grado de libertad y los coeficientes c_j , son los valores propios de la matriz $Q_0^{-1} Q_1$ definidas en las ecuaciones (A-3) y (A-4).

Demostración:

Sea $\hat{\beta}$ el estimador de los parámetros fijos hallado por medio de las ecuaciones de estimación generalizadas, entonces por el teorema 2 de Liang & Zeger (1986) se sabe que $\hat{\beta}$ converge en probabilidad a β y si se particiona β y su estimador como sigue:

$$\beta = \begin{pmatrix} \gamma \\ \delta \end{pmatrix}$$

$$\hat{\beta} = \begin{pmatrix} \hat{\gamma} \\ \hat{\delta} \end{pmatrix}$$

La matriz de varianzas y covarianzas de $\hat{\beta}$ se subdivide en:

$$Var(\hat{\beta}) = \begin{pmatrix} Var(\hat{\gamma}) & Cov(\hat{\gamma}, \hat{\delta}) \\ Cov(\hat{\gamma}, \hat{\delta}) & Var(\hat{\delta}) \end{pmatrix} \quad (\text{A-6})$$

Además en Pan (2001) se da un estimador consistente y robusto para la varianza de $\hat{\beta}$, el cual esta dado por:

$$Var(\hat{\beta}) = \left(\sum_{k=1}^n D'_k V_k^{-1} D_k \right)^{-1} \left(\sum_{k=1}^n D'_k V_k^{-1} Cov(Y_k) V_k^{-1} D_k \right) \left(\sum_{k=1}^n D'_k V_k^{-1} D_k \right) \quad (A-7)$$

con $Cov(Y_k)$ definido como en la ecuaciones (A-5), también por el teorema 2 de Liang & Zeger (1986)

$$\sqrt{n}(\hat{\beta} - \beta) \xrightarrow{D} N(0, Var(\hat{\beta}))$$

y usando el estimador consistente de la varianza dado en la ecuación (A-7), la partición de la varianza dada en (A-6) y el teorema 1 de Rotnitzky & Jewell (1990) se obtiene que el estadístico:

$$T_w = n(\hat{\gamma} - \gamma_0)' V_{\hat{\gamma}}^{-1} (\hat{\gamma} - \gamma_0) \quad (A-8)$$

$$T_w \stackrel{N \rightarrow \infty}{\sim} \sum_{j=1}^p c_j \chi_j^2 \quad (A-9)$$

donde χ_j^2 son variables aleatorias independientes que siguen una distribución ji-cuadrado con 1 grado de libertad y los coeficientes c_j , son los valores propios de la matriz $Q_0^{-1} Q_1$ definidas en las ecuaciones (A-3) y (A-4).

Ahora se procede a hallar la distribución de $W = \sum_{j=1}^p c_j \chi_j^2$.

Basado en Moschopoulos & Canada (1984), Se sabe que la función generadora de momentos de la combinación lineal es:

$$M_W(t) = E \left(e^{t \sum_{j=1}^p c_j \chi_j^2} \right) = \prod_{i=1}^p (1 - 2c_j t)^{-\frac{1}{2}} \quad (A-10)$$

En Mathai (1982) se demuestra que para $\left| \frac{1 - \frac{c_1}{c_i}}{1 - 2c_1 t} \right| < 1$, se tiene la siguiente propiedad

$$1 - 2c_i t = (1 - 2c_1 t) \left(\frac{c_i}{c_1} \right) \left(1 - \frac{1 - \frac{c_1}{c_i}}{1 - 2c_1 t} \right) \quad i = 2, \dots, p$$

Usando una serie de potencias, de la ecuación (A-10) se obtiene:

$$(1 - 2c_i t)^{-\frac{1}{2}} = \left(\frac{c_1}{c_i} \right)^{\frac{-1}{2}} \left(\sqrt{\frac{1}{1 - 2c_1 t}} + \sum_{r=1}^{\infty} \frac{\prod_{k=0}^{r-1} \left(\frac{1}{2} + k \right)}{r!} \left(1 - \frac{c_1}{c_r} \right)^r (1 - 2c_1 t)^{-(r+\frac{1}{2})} \right)$$

con radio de convergencia dado por $t < \min(\frac{1}{2c_i})$. Ahora se definen las siguientes cantidades:

$$b_i = \left(\frac{c_1}{c_i} \right)^{\frac{1}{2}} \quad y \quad A(c_i, r) = \prod_{k=0}^{r-1} \left(\frac{1}{2} + k \right) \frac{\left(1 - \frac{c_1}{c_i} \right)^r}{r!}$$

Por lo tanto de la ecuación (A-10) y las series anteriores se obtiene que:

$$M'(t) = \left(\sum_{j=0}^p b_j \right) \sum_{j=0}^{\infty} a_j (1 - 2c_1 t)^{-\left(\frac{2p+j}{2}\right)} \quad (\text{A-11})$$

los coeficientes a_j satisfacen la recursión dada a continuación:

$$\prod_{i=2}^p \left[\sum_{i=0}^{\infty} A(c_i, r) x^{-r} \right] = \sum_{j=0}^{\infty} a_j x^{-j}$$

De esta ecuación se obtiene la siguiente propiedad:

$$a_j = A_j^{(p)}, \quad A_j^{(i)} = \sum_{k=0}^{\infty} A_k^{(i-1)} A(c_i, j - k)$$

con $i = 2, 3, \dots, p$, $j = 0, 1, \dots$ y $r = 0, 1, 2, \dots$ y $A_r^{(2)} = A(c_2, r)$. El termino $(1 - 2c_1 t)^{-\left(\frac{2p+j}{2}\right)}$ en la ecuación (A-11) es la función generadora de momentos de una variable aleatoria con distribución gamma, es decir:

$$g_j(y) = \frac{y^{\frac{p}{2}+j-1} e^{-\frac{y}{2c_1}}}{(2c_1)^{\frac{p}{2}+j} \Gamma\left(\frac{p}{2} + j\right)}$$

Por lo tanto, por propiedades de la función generadora de momentos, la función de distribución de W es:

$$\begin{aligned} F_W(w) &= P(W \leq w) = \left(\prod_{i=1}^p b_i \right) \sum_{j=0}^{\infty} \left(a_j \int_0^w g_j(y) dy \right) \\ F_W(w) &= \left(\prod_{i=1}^p b_i \right) \sum_{j=0}^{\infty} \left(a_j \int_0^w \frac{y^{\frac{1}{2}+j-1} e^{-\frac{y}{2c_1}}}{(2c_1)^{\frac{1}{2}+j} \Gamma\left(\frac{1}{2} + j\right)} dy \right) \end{aligned} \quad (\text{A-12})$$

□

B. Anexo:Código de R para datos de Asma

Código en R para el análisis de los datos de Asma

```
n\`umero=c(rep(0,30), rep(1,9), 2,3,rep(0,27), 1,1,1, rep(0,9),2,0,rep(0,34), rep(1,9),2,3,
rep(0,24), rep(1,10), rep(0,7),4,6,2,1)
Droga=c(rep("Placebo",41), rep("Salmeterol",41),rep("Salmeterol",45), rep("Placebo",45))
Periodo=c(rep("Periodo 1", 41), rep("Periodo 2", 41),rep("Periodo 1", 45), rep("Periodo 2"
45))
carry=c(rep(0,41), rep(1, 41), rep(0,45), rep(-1,45));id=c(1:41, 1:41, 42:86, 42:86)
Asma=data.frame(n\`umero,Droga, Periodo, carry, id)
library(geepack)
modelo=geese(n\`umero~Droga+Periodo+carry, data=Asma,family=poisson, id=id,corstr="ar1")
summary(modelo)
library(CompQuadForm)
X=model.matrix(n\`umero~Droga+Periodo+carry, data=Asma); mu1=\exp(X%*%modelo$beta);X1=list
DG=list();D=list();Y=list();mu=list();C=list();V=list();R=matrix(c(1,0.25, 0.25,1), ncol=2)
S=list();for(i in 1:41){ X1[[i]]=rbind(X[i,],X[i+41,] )
mu[[i]]=c(mu1[i],mu1[i+41] )
Y[[i]]=c(Asma$n\`umero[i], Asma$n\`umero[i+41])
D[[i]] =matrix(c(mu[[i]][1], 0, 0,mu[[i]][2] ), ncol=2)
DG[[i]]=D[[i]] %*%X1[[i]]
V[[i]]=sqrt(D[[i]])%*%R%*%sqrt(D[[i]])
S[[i]]=Y[[i]]-mu[[i]] }
for(i in 1:45){ X1[[i+41]]=rbind(X[i+82,],X[i+82+45,] )
mu[[i+41]]=c(mu1[i+82],mu1[i+82+45] )
Y[[i+41]]=c(Asma$n\`umero[i+82], Asma$n\`umero[i+82+45])
D[[i+41]] =matrix(c(mu[[i+41]][1], 0, 0,mu[[i+41]][2] ), ncol=2)
V[[i+41]]=sqrt(D[[i+41]])%*%R%*%sqrt(D[[i+41]])
DG[[i+41]]=D[[i+41]] %*%X1[[i+41]]
S[[i+41]]=Y[[i+41]]-mu[[i+41]]}
AB=matrix(c(0,0,0,0), ncol=2)
for(i in 1:86){ AB=AB+sqrt(D[[i]])%*%S[[i]] %*% t(S[[i]]) %*%sqrt(D[[i]])}
AB=1/86*AB;CovY=list()
```

```
for(i in 1:86){ CovY[[i]]=sqrt(D[[i]])%*%AB %*%sqrt(D[[i]])}
ind=1;DK1=list();DK2=list();Dtilde=list();
for(i in 1:86){ DK2[[i]]=DG[[i]][,c(1,2,3)]
  DK1[[i]]=as.matrix(DG[[i]][,4])}
M= matrix(c(0,0,0,0,0,0,0,0,0), ncol=3);N=matrix(c(0,0,0), ncol=1)
for(i in 1:86){ M=M+t(DK2[[i]])%*%solve(V[[i]])%*%DK2[[i]]
  N=N+t(DK2[[i]])%*%solve(V[[i]])%*%DK1[[i]]}
for(i in 1:86){ Dtilde[[i]]=DK1[[i]]-DK2[[i]]%*%solve(M)%*%N }
Q0=0;Q1=0
for(i in 1:86){ Q0=Q0+t(Dtilde[[i]])%*%solve(V[[i]])%*%Dtilde[[i]]
  Q1=Q1+t(Dtilde[[i]])%*%solve(V[[i]])%*%CovY[[i]]%*%solve(V[[i]])%*%Dtilde[[i]]}
Q0=Q0/86; Q1=Q1/86; Q=solve(Q0)%*%Q1; Q
davies(0.04872, 0.132); davies(0.52848, 0.2782844); davies(3.3374290, 0.2103092)
```

Bibliografía

- AGRESTI, A. (2002). *Categorical Data Analysis Second Edition*. Wiley Series in Probability and Statistics.
- DAVIES, R. (1980). Algorithm as 155: The distribution of a linear combination of chi-2 random variables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics)* **29(3)**, 323–333.
- DAVIS, C. S. (2002). *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*. Springer texts in statistics.
- DOBSON, A. J. & BARNETT, A. G. (2008). *An Introduction to Generalized Linear Models*. Chapman & Hall.
- DUCHESNE, P. & MICHEAUX, L. (2010). Computing the distribution of quadratic forms: Further comparisons between the liu-tang-zhang approximation and exact methods. *Computational Statistics and Data Analysis* **54**, 858–862.
- FAREBROTHER, R. (1984). Algorithm as 204: The distribution of a positive linear combination of chi-squared random variables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics)* **33(3)**, 332–339.
- HARDIN, J. W. & HILBE, J. (2003). *Generalized Estimating Equations*. Chapman & Hall.
- IMHOF, J. P. (1961). Computing the distribution of quadratic forms in normal variables. *Biometrika* **48**, 419–426.
- JONES, B. & KENWARD, M. G. (2015). *Design and Analysis of Cross-Over Trials Third Edition*. Chapman & Hall/CRC.
- JORGENSEN, B. (1997). *The Theory of Dispersion Models*. London. Chapman & Hall.
- KENWARD, M. G. & JONES, B. (1987). A log-linear model for binary cross-over data. *Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics)* **36**, 192–204.
- KOKONENDJI, C., DOSSOU-GBETE, S. & DEMETRIO, C. (2004). Some discrete exponential dispersion models: Poisson-tweedie and hinde-demétrio. *Statistics and Operations Research Transactions* **28**, 201–214.

- LIANG, K. Y. & ZEGER, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* **73**, 13–22.
- LIU, H., TANG, Y. & ZHANG, H. (2009). A new chi-square approximation to the distribution of non-negative definite quadratic forms in non-central normal variables. *Computational Statistics and Data Analysis* **53**, 853–856.
- MATHAI, A. M. (1982). Storage capacity of a dam with gamma type inputs. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* **34(3)A**, 591–597.
- MOSCHOPOULOS, P. G. & CANADA, W. B. (1984). The distribution function of a linear combination of chi-squares. *Computers and Mathematics with Applications* **10**, 383–386.
- PAN, W. (2001). On the robust variance estimator in generalised estimating equations. *Biometrika* **88(3)**, 901–906.
- PATTERSON, H. D. (1951). Change-over trials. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* **13**, 256–271.
- R CORE TEAM (2014). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- RATKOWSKY, D., ALLDREDGE, R. & EVANS, M. (1992). *Cross-over Experiments*. Statistics A Series of Textbooks and Monographs.
- ROTNITZKY, A. & JEWELL, N. (1990). Hypothesis testing of regression parameters in semiparametric generalized linear models for clustered data. *Biometrika* **77**, 485–497.
- SENN, S. (2002). *Cross-over Trials in Clinical Research*. England: John Wiley & Sons.
- STUFKEN, J. (1996). *Optimal crossover designs*. Design and Analysis of Experiments, North Holland: Amsterdam. In Gosh, S. and Rao, C. R., editors.
- SUTRADHAR, B. & DAS, K. (1999). On the efficiency of regression estimators in regression generalised linear models for longitudinal data. *Biometrika* **82(2)**, 459–465.