



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Universidade de Vigo

**TÉCNICAS ESTADÍSTICAS APLICADAS AL  
VALOR PRONÓSTICO DE UN BIOMARCADOR EN  
LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES  
SOMETIDOS A IMPLANTACIÓN DE UNA  
VÁLVULA CARDÍACA**

*(Prácticas en la Unidade de Epidemioloxía Clínica del CHUS)*

Alfredo Valencia Toledo

Santiago de Compostela-España, Enero 2012

***Tutores:***

Universidade de Santiago de Compostela  
Carmen Cadarso Suárez

Miembros da Unidade de Epidemioloxía Clínica do  
Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela  
Dna. Pilar Gayoso Diz  
D. Francisco Gude Sampedro  
Dna. María Xosé Rodríguez Álvarez

***Colaborador:***

Unidade de Hemodinámica - Servicio de Cardiología do  
Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela  
Diego López Otero

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Carmen Cadarzo Suárez por dirigirme este proyecto.

A los Miembros de la Unidad de Epidemiología Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela D. Francisco Gude Sampedro, Dna. Pilar Gayoso Diz y Dna. María Xosé Rodríguez Álvarez, quienes me brindaron su apoyo durante el tiempo de estancia de prácticas y desarrollo de mi trabajo en el hospital, y Diego López Otero por su colaboración.

Al Coordinador del Master Manuel Febrero Bande y los profesores Wenceslao González Manteiga y Ricardo Cao Abad por su apoyo incondicional.

A los Docentes del Master en Técnicas Estadísticas por aportar en mi formación durante el Master.

A mis padres Zenón Valencia Domínguez y Alejandrina Toledo Prieto, mis hermanas Yaneth y Yaqueline Valencia Toledo, y mi novia Ruth Elena Ñahue Choque, por estar siempre pendientes, brindándome su apoyo incondicional.

## RESUMEN

**E**n el presente trabajo se da una solución a un problema biomédico para el cual se describen un conjunto de técnicas estadísticas que han sido utilizadas para el abordaje de un caso real. Con el objetivo de responder a la pregunta si las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético atrial (BNPP) tienen valor pronóstico en la supervivencia de pacientes sometidos a remplazo valvular aórtico (TAVI), hemos utilizado una serie de herramientas estadísticas como imputación de datos faltantes conocidos como “Missing At Random” (MAR), técnicas de análisis de supervivencia, bootstrap en análisis de supervivencia y curvas ROC. Todas estas técnicas son de amplia utilización en el ámbito biomédico. Así mismo destacar la importancia del paquete estadístico R, siendo el programa que se utilizó para desarrollar todo el trabajo.

El desarrollo del presente trabajo es fruto de las prácticas desarrolladas en la Unidad de Epidemiología Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela mediante el convenio de SERGAS.

*Palabras clave:* Missing At Random; Bootstrap; Hazard Ratio; Curvas Roc; Estimador Kaplan-Meir.

# ÍNDICE GENERAL

## CAPÍTULO I

1. Planteamiento de la investigación Biomédico .....	1
1.1.Descripción del problema .....	1
1.2.Formulación del problema .....	4
1.3.Formulación de Hipótesis.....	4
1.4.Formulación de Objetivos .....	5
1.5.Justificación.....	5
1.6. Material y Métodos.....	6
1.7. Método de Investigación .....	8
1.8.Técnicas utilizadas.....	8
1.9.Antecedentes .....	8

## CAPÍTULO II

2. Marco Estadístico Teórico .....	9
2.1.Datos Faltantes .....	9
2.2.Imputación Múltiple de Datos .....	10
2.3.Conceptos Básicos de Análisis de Supervivencia .....	15
2.4.Conceptos Básicos de Bootstrap .....	34
2.5.Paquete y Librerías Estadísticas Utilizadas.....	36

## CAPÍTULO III

3. Análisis Estadístico .....	37
3.1.Análisis Descriptivo.....	37
3.2.Imputación Múltiple de los Datos Faltantes de TAVI .....	41
3.3.Estimador de Kaplan - Meier .....	47
3.4.Aplicación Del Bootstrap Para Estimado De Kaplan Meier .....	53
3.5.Modelo de Regresión Múltiple de Cox.....	57
3.6.Análisis de Curvas ROC .....	74
3.7.Bootstrap Para Regresión Múltiple de Cox y Curvas ROC.....	76
3.8.Mejorando el Modelo de Regresión Múltiple de Cox obtenido con la inclusión de P-Splines .....	78
4. Discusiones y Conclusiones .....	83

Bibliografía

## **ABREVIACIONES Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

A continuación citamos la relación de las abreviaciones de las variables de nuestro estudio:

***time***: Tiempo de supervivencia en días del paciente (desde la intervención hasta la muerte)

***sex***: Sexo del paciente

***eda***: Edad del paciente (*años*)

***peso***: Peso del paciente (*kilogramos*)

***talla***: Talla del paciente (*cm*)

***imc***: Índice De Masa Corporal (*Kg/m<sup>2</sup>*)

***exitus***(1=murió, 0=vive o censurado): Evento o suceso de muerte ocurrida en periodo del seguimiento del paciente (*time*)

***exh***: muerte en el Hospital

***ex1m***: muerte a un mes

***ex3m***: muerte a tres meses

***ex6m***: muerte a 6 meses

***ex1a***: muerte a un año

***euroscore***: sistema europeo de evaluación de riesgo cardiaco Operativo.(%)

***nyha***: Grado de insuficiencia cardíaca por la New York Heart Association

(I: no; II: Leve; III: Moderado; IV: Grave).

***hta***: Hipertensión Arterial

***dm***: diabetes melitos

***dip***: Dislipemia

***eac***: enfermedad arterial coronaria

***icpre***: insuficiencia cardiaca previa

***irc***: insuficiencia renal crónica(*mg/min/1.73m<sup>2</sup>*)

***epoc***: bronquitis crónica

***crea***: niveles de creatinina (*mg/dL*)

***mdrd***: Tasa de filtrado glomerular (*ml/min/m<sup>2</sup>*)

***hb***: concentración de hemoglobina (*g/dL*)

***bnpp***: niveles plasmáticos de pro-péptido atrial natriurético tipo B

***fe***: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)

**EA**: estenosis aórtica

**TAVI**: implantación valvular aórtica a través de catéter.

***EuroSCORE Logístico (LES)***: es otra forma de llamar o usar en el área de biomedicina a ***euroscore***

# CAPÍTULO I

## 1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION BIOMÉDICA.

### 1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.

Los datos de pacientes que fueron sometidos al reemplazo valvular aórtico mediante catéter TAVI se obtuvieron de la Unidad de Cardiología de Hospital Clínico de Santiago de Compostela-España, además indicar que los datos correspondían a paciente que fueron sometidos a la estenosis aórtica severa degenerativa (EA) es la valvulopatía más frecuente en el mundo occidental. La Cirugía de reemplazo valvular es el tratamiento de elección debido a su uso generalizado y los resultados positivos [1]. En los últimos años, el uso de implante de válvula aórtica mediante catéter (TAVI) en pacientes con elevado riesgo quirúrgico (*euroscore* > 20%) ha aumentado espectacularmente, impulsada por resultados positivos clínicos y de una técnica simplificada [2].

TAVI se ha convertido en un tratamiento alternativo reconocido en esta población de pacientes [3], con beneficios sobre el tratamiento conservador [4]. Incluso en pacientes de alto riesgo, “The PARTNER” un estudio reciente mostró que TAVI es tan beneficioso como reemplazo de la válvula, sin diferencias significativas en un año de supervivencia, no había sin embargo un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular [4]. Con el alto nivel de éxito con este procedimiento (> 90% *del total*), la mortalidad se vio fuertemente afectada por las comorbilidades, que se presentan con frecuencia en pacientes sometidos a TAVI.

El sistema europeo de evaluación de riesgo cardiaco Operativa (*euroscore*) se utiliza habitualmente para evaluar los resultados después de un remplazo valvular aórtico convencional, ya que puede ser fácil y rápidamente calculable. El riesgo se expresa en porcentajes, y asigna puntos por el riesgo creciente de 17 factores diferentes, entre ellos relacionados con el paciente factores (edad, sexo, enfermedad pulmonar crónica, arteriopatía extracardíaca, disfunciones neurológicas, cirugía cardiaca previa, creatinina > 200 μmol/l, el estado crítico preoperatorio) , relacionada con el corazón los factores (angina inestable, la función ventricular izquierda, infarto de miocardio reciente, hipertensión pulmonar, endocarditis activa), y en relación operador-factores (de emergencia, con excepción de bypass aislado de revascularización coronaria (CABG), la cirugía de la aorta torácica, postinfarto la ruptura del tabique). Sin embargo, hay evidencia de que este modelo aditivo subestima el riesgo quirúrgico en una población de pacientes con múltiples factores de riesgo [5]. Para este subgrupo de pacientes, una puntuación modificada conocida como el *euroscore* logístico (LES) se ha propuesto. Sin embargo, su valor ha sido cuestionado, ya que sobreestima la mortalidad observada [6-7], Por Lo Que carecemos de declaración obligatoria sin medidor del cálculo de riesgo de mortalidad a corto y largo plazo de seguimiento en pacientes sometidos a TAVI.

El pro-péptido atrial natriurético tipo B (BNPP) se sintetiza en los ventrículos (así como en el cerebro, donde se identificó por primera vez). BNPP se sintetizó por primera vez como pre pro-BNPP, que luego se divide para pro-BNPP y finalmente a BNPP. La proteólisis de pro-BNPP (108 aminoácidos), los resultados de BNPP (32 aminoácidos) y la porción N-terminal del pro-BNPP (NT-pro-BNPP, 76 aminoácidos). Estas hormonas tienen efectos vasodilatadores y diuréticos, antagonistas de los adrenérgicos y los sistemas

renina-angiotensina, los cuales son liberados en respuesta a un aumento de la tensión de la pared del miocardio. El valor pronóstico de estos péptidos en la insuficiencia cardiaca es bien conocido [8], y cada vez es más evidente en pacientes con enfermedad valvular. En AS, en particular, los niveles de BNPP están directamente relacionados con la gravedad y los síntomas [9-10]. Además, en pacientes con EA sometidos a cirugía de recambio valvular, los niveles de BNPP fueron un mejor predictor de mortalidad que *EuroSCORE*, tanto durante la estancia hospitalaria y largo plazo de seguimiento (11). Recientemente, los estudios demostraron que los pacientes sometidos a TAVI tienen variaciones en los niveles de BNPP durante las primeras 24 horas después de la implantación, lo que podría ser un predictor útil de mortalidad hospitalaria [12].

Hemos tratado de determinar el valor pronóstico de los niveles plasmáticos preoperatoria de pro-BNP en relación a la mortalidad a largo plazo de seguimiento en pacientes con EA severa sometidos a TAVI, y compararla con el *euroscore*.

Para este fin haremos uso de diferentes técnicas y/o herramientas estadísticas que son consideradas adecuadas, por esta razón el presente trabajo de investigación busca explicar la metodología con Análisis de Supervivencia y curvas ROC, así ver también el uso de Bootstrap en Análisis de Supervivencia.

## 1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.2.1. PROBLEMA PRINCIPAL

¿Es el pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNPP*) un nuevo biomarcador con capacidad para predecir la mortalidad en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico mediante catéter (TAVI)?

### 1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS

- a) ¿Es el pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNNP*) mejor biomarcador como predictor de mortalidad que el *euroscore* en pacientes sometidos a TAVI?
- b) ¿La adición de pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNPP*) mejora la capacidad predictiva en un modelo de regresión de Cox que contiene el *euroscore*?

## 1.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

### 1.3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

El pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNPP*) es un nuevo biomarcador con capacidad para predecir la mortalidad en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico mediante catéter (TAVI).

### 1.3.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- a) El pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNNP*) es mejor biomarcador como predictor de mortalidad que el *euroscore* en pacientes sometidos a TAVI.
- b) La adición de pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNPP*) mejora la capacidad predictiva en un modelo de regresión de Cox que contiene el *euroscore*.

## 1.4. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

### 1.4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar que el pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNPP*) es un nuevo biomarcador con capacidad para predecir la mortalidad en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico mediante catéter (TAVI)

### 1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Evaluar que el pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNNP*) es mejor biomarcador como predictor de mortalidad que el *euroSCORE* en pacientes sometidos a TAVI
- b) Evaluar que la adición de pro-péptido atrial natriurético tipo B (*BNPP*) mejora la capacidad predictiva en un modelo de regresión de Cox que contiene el *euroscore*.

## 1.5. JUSTIFICACIÓN

Dada la importancia que se tiene en determinar un nuevo biomarcador para ver la capacidad predictiva de la mortalidad a pacientes que fueron sometidos al reemplazo valvular aórtico mediante catéter (TAVI), es necesario la innovación de los métodos y técnicas para dar solución a los objetivos planteados, y poder obtener un nuevo biomarcador, debido a que el sistema europeo de evaluación de riesgo cardiaco Operativa (*euroscore*) es cuestionado, ya que sobreestima la mortalidad observada, por ello el abordaje de este estudio de este caso real es importante e interesante.

## 1.6. MATERIAL Y MÉTODOS

### Estudio de la Población

Entre noviembre de 2008 y junio de 2011, se toma a ochenta y cinco pacientes consecutivos con severas síntomas referido a nuestra institución para TAVI se incluyeron. Las indicaciones para TAVI son no operable o quirúrgicamente pacientes de alto riesgo (*euroscore* > 20%). Todos los pacientes fueron evaluados por un equipo multidisciplinar formado por cardiólogos clínicos e intervencionistas y cirujanos cardiacos.

Pro-BNPP se midió 24 horas antes del procedimiento y modelos de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para evaluar los factores clínicos.

### Procedimiento

La ecocardiografía transtorácica y/o transesofágico se realizó antes de TAVI en cada paciente, así como un estudio hemodinámico incluye la angiografía coronaria, ventriculografía, angiografía de la aorta ascendente y sector iliofemoral, y el ventrículo izquierdo y la evaluación de la presión pulmonar. En los pacientes con contraindicaciones para el acceso femoral, también realizó una angiografía de la axila izquierda y las arterias subclavias y encuentra el origen de la arteria mamaria interna izquierda. Dadas las características del dispositivo (CoreValve ReValving System<sup>®</sup>, Medtronic), los pacientes tenían que cumplir con las características anatómicas: diámetro del anillo aórtico mayor a 20 y menor a 27 mm, medido por ecografía, la aorta ascendente 5 cm por encima del plano de la válvula aórtica con un diámetro menor de 40 mm (para la prótesis de 26 mm) o menor a 43 mm (29 mm para la prótesis).

Todos los procedimientos se realizaron en el laboratorio de hemodinámica bajo sedación con anestesia local o general (en este último caso, con los principios de la extubación situ al final del procedimiento). Una vía

percutánea a través de la arteria femoral y el cierre con un dispositivo ProstarXL se utilizó en todos los casos, excepto en pacientes en quienes la enfermedad arterial periférica se indica el acceso a través de la arteria axilar derecha. A cada paciente se pre-tratados con 100 mg/día de ácido acetilsalicílico y 75mg/day de clopidogrel. Los antibióticos profilácticos se administraron de acuerdo con el protocolo normal para la cirugía cardíaca convencional, y un marcapasos temporal fue localizado en el ventrículo derecho a través de la vena yugular antes de comenzar el procedimiento. La válvula fue implantada de acuerdo con la técnica estándar [13-14].

### **Los Datos Clínicos**

Antes del procedimiento, todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica completa. La mortalidad fue definida como la mortalidad por todas las causas que ocurren después de la llegada del paciente a la unidad de cuidados coronarios.

### **Gestión de Pacientes y el Seguimiento**

Después del procedimiento, los pacientes fueron tratados por médicos especialistas en cuidados intensivos, de acuerdo con las guías de consenso. Después del alta, los pacientes fueron seguidos cada seis meses, con el final del seguimiento llevado a cabo en una consulta telefónica.

### **Los datos de la bioquímica**

En todos los pacientes, muestras de sangre venosa fueron elaborados 24 horas antes del procedimiento de la vena antecubital en un Vacutainer SST<sup>®</sup> tubo con Activador coagulante y gel para la separación del suero. Las muestras se obtuvieron con el paciente semi-recostado y descansando tranquilamente. Pro-BNP se determinaron mediante un inmunoensayo electro-quimioluminiscencia (Sistema Eleccys, Roche).

### **Técnica Estadísticas Utilizadas**

Las técnicas estadísticas utilizadas, imputación múltiple de datos, estimador Kaplan - Meier, Modelos de Riesgos Proporcionales de Cox, curvas ROC, construcción de intervalos de confianza con técnicas de remuestreo (Bootstrap). Serán detalladas en el Capítulo II.

### **1.7. TIPO DE ESTUDIO**

Es observacional, prospectivo, de supervivencia y de pruebas diagnósticas (pronósticos).

### **1.8. ANTECEDENTES**

El sistema europeo de evaluación de riesgo cardiaco Operativa (*EuroSCORE*) conocido también como Logistic (LES) sobreestima la mortalidad observada después de TAVI. Un riesgo específico de su nueva puntuación a TAVI es necesario para evaluar con precisión la mortalidad y los resultados.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO ESTADÍSTICO TEÓRICO

#### 2.1. DATOS FALTANTES

Cuando se va a realizar una imputación de datos se debe tener en cuenta con que tipo de datos faltantes se está trabajando y para esto se debe conocer si el mecanismo que genera la ausencia de datos faltantes es aleatorio o no, existen tres tipos de mecanismos.

##### 2.1.1. MCAR (Missing Completely At Random) – PERDIDOS

###### COMPLETAMENTE AL AZAR<sup>[19]</sup>

Los datos están perdidos completamente al azar cuando la probabilidad de que el valor de una variable  $Y_j$ , sea observado para un individuo  $i$  no depende ni del valor de esa variable,  $y_{ij}$ , ni del valor de las demás variables consideradas  $y_{ij}$ ,  $i \neq j$ . Es decir, la ausencia de la información no está originada por ninguna variable presente en la matriz de datos. Por ejemplo en el caso de tener en un estudio las variables ingreso y edad, se estará en un modelo MCAR cuando al analizar conjuntamente edad e ingresos, la falta de respuesta en el campo ingresos es independiente del verdadero valor de los ingresos y edad, es decir:

$$Pr (R (Ingresos) \setminus Edad, Ingresos) = Pr (R(Ingresos))$$

##### 2.1.2. MAR (Missing At Random) – PÉRDIDOS AL AZAR<sup>[19, 23]</sup>

La ausencia de datos está asociada a variables presentes en la matriz de datos. Por ejemplo, si se supone que los ingresos totales de un hogar son independientes del ingreso individual de sus miembros pero si puede depender de la edad, en este caso se trata de un modelo MAR, es decir:

$$Pr (R (Ingresos) \setminus Edad, Ingresos) = Pr (R(Ingresos) \setminus Edad)$$

### 2.1.3. NMAR (Not Missing At Random) – PÉRDIDOS NO AL AZAR<sup>[19]</sup>

La hipótesis de datos perdidos no al azar (NMAR) es general y se produce cuando la probabilidad de que un valor  $y_{ij}$  sea observado depende del propio valor  $y_{ij}$ , siendo este valor desconocido. En el ejemplo mencionado, se obtiene que la función respuesta de la variable ingresos depende del propio valor de la variable ingresos y de otros factores.

$$Pr (R (Ingresos) \setminus Edad, Ingresos) = Pr (R(Ingresos) \setminus Edad), Ingresos$$

Las imputaciones permiten obtener distribuciones predictivas de los valores perdidos, requiriendo para ello métodos de creación de este tipo de distribuciones basados en datos observados<sup>[3]</sup>.

## 2.2. IMPUTACIÓN MÚLTIPLE DE DATOS<sup>[19, 23]</sup>

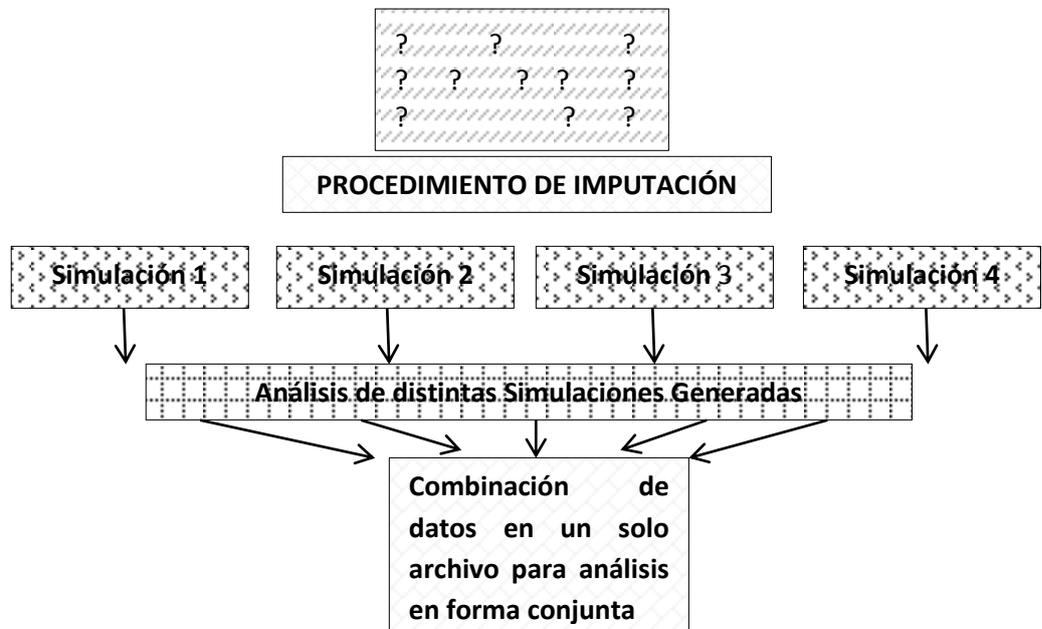
En las últimas décadas, se ha desarrollado un nuevo método en el área del análisis de datos incompletos: la imputación múltiple fue plantado por Rubin (1987). Tras la publicación de los trabajos de Little y Rubin (1986-87) han aparecido otros muchos artículos estudiando esta técnica de imputación.

La imputación múltiple es una técnica en la que los valores perdidos son sustituidos por  $m > 1$  valores simulados. Consiste en la imputación de los casos perdidos a través de la estimación de un modelo aleatorio apropiado realizada  $m$  veces y, como resultado, se obtienen  $m$  archivos completos con los valores imputados. Posteriormente, se lleva a cabo el análisis estadístico ordinario con las  $m$  matrices de datos completas y se combinan los resultados con una serie de fórmulas específicas proporcionadas por Little y Rubin (1987).

El objetivo de la imputación múltiple es hacer un uso eficiente de los datos que se han recogido, obtener estimadores no sesgados y reflejar adecuadamente la

incertidumbre que la no-respuesta parcial introduce en la estimación de parámetros. En el caso de imputación simple tiende a sobre-estimar la precisión ya que no se tiene en cuenta la variabilidad de las componentes entre las distintas imputaciones realizadas, se describe y se representa a continuación en el Fig. 1.

**Figura 1: Esquema de la imputación múltiple**



Para llevar a cabo la imputación múltiple de los valores perdidos, procederíamos del siguiente modo:

- a) En primer lugar se seleccionan las variables que se emplearán en el modelo de imputación. Es imprescindible que todas las variables que se van a utilizar conjuntamente en posteriores análisis se incluyan en dicho modelo, también se deben incluir todas aquellas variables que puedan ayudar a estimar los valores perdidos o llamados missing.
- b) En segundo lugar, se decide el número de imputaciones que se desea realizar. En general según se indica en la publicación de Rubin, entre 3 y 5 imputaciones son suficientes.

- c) Decidir el método de imputación a aplicar a los distintos ficheros de datos. Hay que tener en cuenta que esta fase es muy importante y se debe hacer un estudio del método a aplicar en función de las características de las variables a imputar, información auxiliar disponible, variables explicativas,... Para poder aplicar la imputación múltiple, el método seleccionado debe contener algún componente de imputación aleatoria. Con esta propiedad se asegura la posibilidad de obtener, para cada registro a imputar, modificaciones entre los valores imputados al completar los distintos ficheros de datos. Por ejemplo, no se va a poder aplicar la imputación múltiple en el caso de realizar métodos determinísticos, como pueden ser la imputación deductiva, al valor medio,...
- d) El siguiente paso será el de llevar a cabo los análisis estadísticos (univariantes, bivariantes o multivariantes) necesarios para la investigación. El análisis se realizará con las matrices generadas tras la imputación y los resultados se combinarán con las distintas fórmulas proporcionadas por Little y Rubin.

Observando las distintas matrices generadas tras la imputación múltiple se puede hacer una idea respecto a la precisión del método de imputación, si no se observan grandes variaciones entre los valores imputados de las distintas matrices se tiene una gran precisión de las estimaciones. Sin embargo hay técnicas estadísticas mas adecuadas para el estudio de la precisión de los estimadores.

**Formalizando el procedimiento antes descrito [19, 23].**

Sea  $X$  la matriz de datos disponible que se encuentra compuesta como  $X = (X_{obs}, X_{aus})$ ,  $Q$  una variable aleatoria y se supone que se desea estimar la media y la varianza o su coeficiente de correlación con otras variables, y  $(X_{obs}, X_{aus})$  es

valor del estimador  $Q$  que se genera a partir de los datos y  $U = U(Y_{obs}, Y_{aus})$  el error estándar de  $\hat{e}$ . Para el conjunto de datos completos se los estandariza, es decir.  $(\hat{Q} - Q)/\sqrt{U} \sim N(0,1)$

Según el procedimiento propuesto por Rubin (1987), se obtiene un único coeficiente  $Q$  que combina los  $m$  estimadores  $\hat{Q}_j$  obtenidos de los  $j$  ( $j = 1, \dots, m$ ) ficheros de datos completos generados y  $U_j$  es la varianza estimada del parámetro  $\hat{Q}_j$ . Para la puesta en común completado resultados de los datos, un análisis completo de datos está representado por la dupla  $(\hat{Q}, U)$  donde  $\hat{Q}$  es un punto estimado de un parámetro de interés  $Q$  y  $U$  es la matriz de covarianza de  $\hat{Q}$ . Después de generar  $m$  conjuntos de datos mediante simulaciones, se tiene  $m$  estimaciones de  $\hat{Q}$  y  $U$   $(\hat{Q}_1^*, U_1^*), \dots, (\hat{Q}_m^*, U_m^*)$ . Donde la dupla  $(\hat{Q}, U)$  son estimado por  $(\bar{Q}_m, \bar{U}_m)$ , con:

$$\bar{Q}_m \text{ dado por: } \bar{Q}_m = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \hat{Q}_i^* \text{ y}$$

$$\bar{U}_m \text{ dado por: } \bar{U}_m = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m U_i^* \text{ es la varianza de cada imputación, y la varianza entre las imputaciones es: } B = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (Q_i^* - \bar{Q}_m)^2$$

Por tanto, la varianza total ( $T$ ) se obtiene sumando las 2 expresiones ultimas anteriores, corrigiendo el número finito de imputaciones por el valor  $\frac{m+1}{m}$ .

$$T = U + \frac{(m+1)}{m} B$$

$B/U$  indica cuánta información corresponde a los datos faltantes, y se estima a partir de  $\frac{\gamma}{1-\gamma}$ , en donde  $\gamma$  representa la fracción de información que se pierde por falta de respuesta. En el caso de que  $\gamma = 0$  se observa que  $B = 0$ .

El intervalo de confianza se obtiene por medio de:

$$\bar{Q} = \pm t_{gl} \sqrt{T}$$

Y los grados de libertad de  $t$  se calculan como:  $gl = (m - 1) \left(1 + \frac{1}{r^2}\right)$  con  $r = \left(1 - \frac{1}{m}\right) \frac{B}{\bar{U}}$ .

A pesar de las bondades que se le atribuyen a este procedimiento, los métodos de IM no deben ser considerados de manera acrítica como la mejor opción estadística para la sustitución de datos. Cada situación es diferente, y dependiendo de la variable que se analice, del porcentaje de no respuesta y de su patrón de comportamiento, es probable que se presenten situaciones en las que alguno de los métodos descritos en este trabajo entreguen resultados más adecuados que el procedimiento IM (Little, 1986 y Robins, *et al.*1994).

### 2.2.1. Imputación Múltiple de Datos Cadenas de Markov monte Carlo

**(MCMC)**[19, 23]

El procedimiento MCMC es una colección de procesos de simulación generados por métodos de selección aleatoria mediante Cadenas de Markov y es uno de los procedimientos que se consideran más adecuados para generar imputaciones cuando se está en presencia de problemas de estimación no triviales.

El método MCMC utiliza simulación paramétrica generando muestras aleatorias a partir de métodos bayesianos, y en el método MI este procedimiento se aplica para generar las  $m$  selecciones independientes de valores faltantes, las cuales se utilizan en la etapa de inferencia. Asumiendo que los datos provienen de una distribución normal multivariable, la agregación de los datos es aplicada desde la inferencia bayesiana a datos faltantes, a través de la repetición de los siguientes pasos:

1. Imputación: Con la estimación del vector de la media y matriz de covarianzas, el primer paso consiste en simular los valores faltantes para cada una de las observaciones independientemente.

2. Distribución posterior: Concluida la simulación del primer paso, se obtiene el vector de media de la población y de la matriz de covarianza de la muestra completa. Entonces estas nuevas estimaciones son usadas en el primer paso. Finalmente se realizan varias iteraciones. El objetivo es que estas iteraciones converjan a la distribución estacionaria y entonces se obtiene una estimación aproximada de los valores faltantes.

El resultado de la estimación EM puede ser un buen valor inicial para comenzar el proceso MCMC.

### **2.3. CONCEPTO BÁSICO ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA<sup>[25]</sup>**

El análisis de supervivencia centra el interés en uno o varios grupos de individuos para los cuales se define un evento, a menudo llamado fracaso (o falla), que ocurre después de un intervalo de tiempo, llamado tiempo de fracaso (o falla). Para determinar el tiempo de fracaso existen 3 requerimientos: Un tiempo inicial, que debe estar inequívocamente definido; una escala para medir el transcurso del tiempo y tener bien definido el evento falla.

Usualmente, existe una definición clara del final del período de observación, el comienzo es menos evidente. Por ejemplo, rara vez se conoce el momento exacto de inicio de la enfermedad de un individuo, por lo tanto, la fecha de diagnóstico es, a menudo, una alternativa para resolver este problema.

La supervivencia de una enfermedad es conceptualmente la probabilidad de estar vivo en un tiempo  $t$  transcurrido desde el diagnóstico, el inicio del tratamiento o la remisión completa para un grupo de pacientes.

En muchos estudios de supervivencia, cuando se llega al final del período de observación fijado por el investigador previamente (o en el transcurso del

estudio), hay individuos a los cuales no les ha ocurrido el evento de interés. Por lo tanto, no se conoce el tiempo real de supervivencia para esos individuos, sólo se conoce el tiempo de supervivencia hasta el final del estudio. A tales tiempos de supervivencia se les llama tiempos censurados. También ocurre, en algunos casos, que los pacientes abandonan el estudio antes de concluir el período de análisis por motivos ajenos a la investigación, por ejemplo, los cambios de domicilio, las muertes por otras causas como son los accidentes, etc.; estos tiempos también son censurados. Los tiempos censurados indican que el período de observación es más corto que el tiempo de supervivencia real. Los datos censurados contribuyen con información valiosa y ellos no deben ser omitidos en el análisis.

Debido a la existencia de datos censurados, en las investigaciones clínicas, los datos relevantes para un análisis de supervivencia son: el estado del sujeto en la última observación (respondió o fue censurado) y el intervalo de tiempo de seguimiento del sujeto.

Los períodos de seguimiento en este tipo de análisis son casi siempre diferentes, ya que los pacientes se van incorporando al estudio durante todo el período de observación, por lo que los últimos en hacerlo, serán observados durante un período de tiempo menor que los que entraron al principio. El tiempo de fracaso de cada individuo es medido a partir de su fecha de entrada al estudio. Para cada paciente se dispone de un tiempo real, que corresponde a la diferencia entre la fecha en la que se incorpora al estudio y su última observación, y de un tiempo  $t$  que representa el tiempo de seguimiento del paciente (en años, meses, días, etc.). Un requerimiento universal de los tiempos de fracaso es que son no negativos.

### 2.3.1. Definición de Términos utilizados en el Análisis de Supervivencia [25]

- a) **Fecha inicial:** Fecha de diagnóstico, de inicio del tratamiento o de remisión completa.
- b) **Fecha de última noticia:** Fecha correspondiente a la última información que se tiene del caso.
- c) **Seguimiento:** Es la observación de los individuos de un grupo a partir de la fecha inicial, para conocer su estado vital (vivo, fallecido o desconocido).
- d) **Período de seguimiento:** El tiempo transcurrido entre la fecha de inicio y la fecha de corte del estudio.
- e) **Fecha de finalización del estudio:** Fecha fijada por el investigador para el término del seguimiento de los pacientes.
- f) **Tiempo de supervivencia:** Es el intervalo de tiempo transcurrido entre las fechas de inicio y de última noticia.
- g) **Observación censurada:** Ocurre cuando existe pérdida del seguimiento, muerte por otras causas, exclusión del estudio sin haber ocurrido el evento, o no ocurre el evento de interés durante el período de observación.

### 2.3.2. PROBABILIDADES DE SUPERVIVENCIA [25]

De un conjunto de tiempos de supervivencia de una muestra de individuos (incluyendo los censurados), podemos estimar la proporción de la población que sobrevivirá un periodo de tiempo bajo las mismas condiciones. Por ejemplo, podemos usar datos de un estudio de pacientes a los que se les aplicó un tratamiento quirúrgico, con el objetivo de estimar la probabilidad que tienen nuevos pacientes de

sobrevivir a este tratamiento en un intervalo de tiempo (con la condición de que la muestra sea representativa).

En el análisis de supervivencia, el análisis de los datos puede ser realizado utilizando técnicas Paramétricas, semiparamétricas y no Paramétricas:

**a) Métodos Paramétricos:** Son las más frecuentemente utilizadas, las distribuciones que se utilizan para modelar la supervivencia son; la Exponencial, Weibull y la Lognormal entre otras distribuciones de probabilidad.

**b) Métodos No Paramétricas o Semiparamétricas:** Entre las técnicas no paramétricas y semiparamétricas se tienen las Tablas de vida, el método de Kaplan Meier y la Regresión de Cox.

### 2.3.3. Tipos de Censura<sup>[25]</sup>

Son múltiples las ocasiones en las que solo se tienen datos completos de la variable de interés  $T$  (tiempo de ocurrencia de un suceso, igualmente de interés) en una parte (que usualmente es pequeña) de las  $n$  unidades o individuos de la muestra que se desea analizar, mientras que del resto solamente se tiene información parcial o incompleta. Esta particularidad, es la que dificulta el análisis estadístico en los estudios de Fiabilidad y de Análisis de Supervivencia, pues se dice que buena parte de los datos de la muestra vienen con *censura*. Atendiendo a las causas que dan lugar a la censura, (y que pueden ser *aleatorias* o *controladas*) se distinguen los siguientes tipos de censura:

- a. Censura Por La Derecha:** Una observación  $T_i$  se dice *censurada a la derecha* de un cierto valor conocido  $Y$ , si se desconoce el valor exacto de la observación  $T_i$  y solo se sabe que ésta es mayor que  $Y$ . Convencionalmente esta situación se representa con  $n$  pares de variables aleatorias  $(t_i, \delta_i)$ , donde:

$$t_i = \min(T_i, Y) \quad y \quad \delta_i = \begin{cases} 1 & \text{si } T_i \leq Y \\ 0 & \text{si } T_i > Y \end{cases}$$

La Variable  $\delta_i$  (*indicador de censura*), indica si la observación  $T_i$  es censurada o no, y  $t_i = T_i$ , si es un dato completo u observado y si no lo es  $t_i = Y$ .

- b. Censura Por La Izquierda:** Análogamente, una observación  $T_i$  se dice *censurada a la izquierda* de un cierto valor conocido  $X$ , si se desconoce el valor exacto de la observación  $T_i$  y solo se sabe que ésta es menor que  $X$ , el momento exacto en el que ocurrió el fallo es desconocido, sólo se sabe que ha ocurrido antes de que el individuo se incluya en el estudio. Es posible por ejemplo, encontrarse en la muestra con unidades que ya han fallado antes del comienzo del estudio, sin saber exactamente cuándo.
- c. Censura Doble:** Cuando existen algunos datos censurados tanto por la izquierda como por la derecha, se dice simplemente que *la Censura de los datos es doble*. Situaciones prácticas con muestras doblemente censuradas han sido estudiadas entre otros por, Gehan (1965), Mantel (1967), Peto (1973), Leiderman et al.(1973), Turnbull (1974), Turnbull y Weiss (1978), Morales et al. (1991), Tang et al. (1995).
- d. Censura Tipo I:** (censura única por tiempo): El suceso de interés (fallo, avería o ruptura de la tubería) se observa si ocurre antes de un instante de tiempo fijo predeterminado  $C$ . En este caso,  $C$  es

una constante (de censura) prefijada por el investigador para todas las unidades muestrales. Este tipo de censura es común cuando, por diversas causas, el investigador finaliza el estudio antes de que todos los individuos hayan experimentado el suceso de interés. En el campo de los test de fiabilidad se relaciona con los ensayos limitados por tiempo.

- e. **Censura Tipo II:** (censura única por número de fallos): Este tipo de censura surge cuando se fija al final del estudio en el momento en que un número  $r < n$  predeterminado de individuos falla. Los tiempos de vida observados son los  $r$  menores valores de la muestra, de forma que  $C$  ahora, se convierte en una variable aleatoria  $C = T(r)$ . Este tipo de censura se usa con frecuencia en los experimentos industriales y es más fácil de analizar desde el punto de vista estadístico. Estos experimentos se denominan ensayos limitados o censurados por número de fallos.

Es importante señalar, que el valor de  $C$  en el esquema de tipo I y el valor de  $r$  (o la fracción  $r/n$ ) que indica la tasa de censura en el esquema de tipo II, deben establecerse antes de iniciar el experimento y no durante el transcurso del mismo, dependiendo de los resultados que se observen. La necesidad de que el mecanismo de censura sea independiente de la observación del fenómeno es un requisito imprescindible para la validez de las conclusiones.

- f. **Censura Aleatoria:** Generalmente en los estudios de fiabilidad se fija de antemano su duración y las unidades entran a formar parte de la muestra a lo largo de ese período. En las unidades que no se ha experimentado el suceso de interés al final del estudio, la censura de sus tiempos de vida es semejante a la de tipo I. En ocasiones durante la duración del estudio, algunas unidades

experimentan otros sucesos independientes del de interés que provocan su eliminación del mismo. Esta situación se denomina *Censura Aleatoria*. Es el caso del abandono de pacientes en estudios de supervivencia en biomedicina; las averías y roturas en los conductos de las redes, ocasionadas (en plena duración del estudio) en forma imprevista por causas externas, diferentes al envejecimiento natural de la tubería, etc. En este tipo de censura  $C$ , es una variable aleatoria que se supone independiente de la variable de interés  $T$ .

Para una descripción detallada de los mecanismos que originan los distintos tipos de censura puede consultarse a Hill et al. (1990), Miller (1981), Lawless (1982), Kalbleisch y Prentice (1980).

#### **2.3.4. Estimador de Kaplan – Meier<sup>[25]</sup>**

El interés de las técnicas de estimación no paramétricas con datos censurados es relativamente reciente. Kaplan y Meier en 1958, inicia con aportes y obtienen una estimación no paramétrica de la función de supervivencia, llamado límite - producto, que es la generalización del estimador empírico para datos censurados. Dicho método descompone la supervivencia o fiabilidad de una unidad al cabo de  $t$  años, en un producto de probabilidades condicionadas, que deben ser previamente estimadas, antes del cálculo del estimador.

Suponga que hay observaciones de  $n$  unidades o individuos y  $k(k \leq n)$  distintos tiempos ordenados  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  en los cuales ocurren fallos. En los  $n$  individuos se permite la posibilidad de que haya más de un fallo en  $t_j$ , denotamos por  $d_j$  el número de fallos en  $t_j$ . Adicional a los tiempos

de vida  $t_1, t_2, \dots, t_k$  existen a su vez tiempos de censura  $t_i^*$ , para aquellos individuos en los que el tiempo de vida no es observado. La estimación producto-límite de  $R(t)$  para la duración  $t$ , es una función escalonada, que se calcula como el producto de uno menos el riesgo existente hasta el período  $t$ .

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left[ 1 - \frac{d_j}{n_j} \right]$$

Donde:

$d_j$  : Representa el número de fallos ocurridos en el momento  $t_j$  y

$n_j$  : Es la población superviviente en el momento  $t_j$  ó el número de individuos en riesgo en  $t_j$ .

Si se diese el caso de alguna observación censurada cuyo valor coincidiera con un tiempo de fallo, se hace la hipótesis de que la unidad censurada ocurre inmediatamente después del tiempo de fallo y, en consecuencia, las unidades censuradas en ese instante se contabilizan como unidades en riesgo.

El estimador KM de  $\hat{S}(t)$  da una estimación puntual o un único valor para esta función en cualquier instante  $t$ . Por lo tanto, si se desea tener un medida de la precisión de este estimador en diferentes instantes de tiempo o sobre diferentes muestras, es necesario contar con un buen estimador de la varianza del estimador KM, el cual viene dado por la fórmula de Greewood (1926),

$$Var[\hat{S}(t)] = \hat{S}(t)^2 \sum_{j:t_j < t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$$

Utilizando la normalidad asintótica de  $\hat{S}(t)$ , se puede construir el siguiente intervalo de confianza aproximado para  $\hat{S}(t)$ , a un nivel del  $100(1-\alpha)\%$

$$\hat{S}(t) \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} ee(\hat{S}(t))$$

Donde:

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ : es el cuantil correspondiente a la distribución normal estándar.

$ee(\hat{S}(t)) = \sqrt{Var(\hat{S}(t))}$ : es el error estándar de estimación del estimador

KM de  $\hat{S}(t)$ , que se calcula con la anterior fórmula de Greenwood.

Se puede verse fácilmente que, bajo censura aleatoria por la derecha, la distribución empírica  $F_n(t) = \sum_{i=1}^n \mathbf{1}_{\{T_i \leq t\}}$  deja de ser consistente. En este contexto el estimador no paramétrico de máxima verosimilitud de la función de distribución es el estimador límite-producto, propuesto por Kaplan y Meier (1958) es:

$$1 - \hat{F}(t) = \prod_{T_{(i)} \leq t} \left( \frac{n-i}{n-i+1} \right)^{\delta_{(i)}}$$

Siendo  $(T_{(1)}, T_{(2)}, \dots, T_{(n)})$  la muestra de estadísticos ordenados de los tiempos de vida observados y  $(\delta_{(1)}, \delta_{(2)}, \dots, \delta_{(n)})$  los correspondientes concomitantes.

El estimador de Kaplan-Meier sólo otorga pesos positivos a los datos no censurados, aunque la forma de distribuirse los datos censurados en medio de los no censurados afecta a los pesos de los últimos. Por otra parte, en ausencia de censura (es decir  $\delta_i = 1, i = 1, 2, \dots, n$ ), el estimador de Kaplan-Meier coincide con la distribución empírica.

La obtención de la propiedades de sesgo y varianza asintóticos y distribución límite del estimador de Kaplan-Meier es mucho más laboriosa que en el caso de la distribución empírica, en un contexto sin censura. Esto

es así porque el estimador de Kaplan-Meier deja de ser una suma de variables iid, como sí ocurre con la empírica.

Breslow y Crowley (1974) obtienen un resultado para la distribución límite para el estimador de Kaplan-Meier es el siguiente:

$\sqrt{n}(\hat{F}(t) - F(t)) \xrightarrow{d} N(0, \sigma^2(t))$ , siendo:

$$\sigma^2(t) = (1 - F(t))^2 \int_0^t \frac{dH_1(u)}{(1-H(u))^2}, t \leq H^{-1}(1),$$

$$H_1(u) = P(X \leq u, X \leq C) = P(X \leq u, \delta = 1).$$

También existen resultados de convergencia en distribución del proceso estocástico  $\{\sqrt{n}(\hat{F}(t) - F(t)), t \in [0, H^{-1}(1)]\}$  a un proceso gaussiano límite.

### 2.3.5. Modelos de Riesgos Proporcionales de Cox<sup>[25]</sup>

El modelo de riesgos proporcionales introducido inicialmente por Cox (1972) es el modelo de regresión más utilizado en análisis de supervivencia, sin embargo no fue sino a partir del desarrollo del enfoque basado en los procesos de conteo, que este modelo logra su completa madurez, este enfoque ha permitido la verificación de los supuestos de riesgos proporcionales y el estudio de los residuos.

Algunos desarrollos y generalizaciones del modelo de Cox pueden verse en: Cox (1972,1975), Miller (1976), Buckley-James (1979), Tsiatis (1978a), Andersen y Gill (1982), Johansen (1983), Andersen et al. (1993), Therneau y Grambsch (2000).

El modelo de riesgos proporcionales, ofrece una representación más unificada de la relación entre el entorno y el proceso de fallos, dado que nos permite modelar no sólo la relación entre la tasa de fallo y el tiempo,

sino también la posible relación con diferentes variables registradas para cada sujeto. Se trata por tanto de calcular la tasa de fallo o de mortalidad como una función del tiempo y de las variables pronóstico o de predicción. Aunque la idea fundamental es la misma que en cualquier modelo de regresión, aquí la matemática necesaria para la estimación de los coeficientes del modelo se complica sensiblemente, y a pesar de que existen diferentes alternativas, el sistema más utilizado es el de riesgos proporcionales o modelo de Cox. Éstos modelos se denominan *semiparamétricos*, debido a que asumen la forma paramétrica únicamente para el efecto de las variables pronóstico e incluyen una función de riesgo arbitraria básica (o de referencia)  $h_0(t) = \lambda_0(t)$  con forma sin especificar.

**2.3.5.1. Modelo de Cox**<sup>[25]</sup> Teniendo en cuenta lo anterior, el modelo de riesgo proporcional de Cox como modelo de predicción de fallos toma la forma general:

$$h(\mathbf{t}; \mathbf{Z}) = h_0(t)e^{\beta^T \mathbf{Z}} = h_0(t)e^{\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}}$$

Donde:

$Z = (z_{i1}, z_{i2}, \dots, z_{ik})$  : Es el vector de covariantes

$\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)$  :Es el vector de parámetros de la regresión.

$h_0(t)$  : Es la función hazard basal

Se dice que es un modelo semiparamétrico debido a que incluye una parte paramétrica y otra no paramétrica:

- i. La parte paramétrica es:  $r_i(t) = e^{\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}}$ , llamada puntaje de riesgo (*risk score*) y  $\beta$  es el vector de parámetros de la regresión.

- ii. La parte no paramétrica es  $h_0(t)$ , llamada función de riesgo base y es una función arbitraria no especificada.

**2.3.5.2. Hazard Ratio** [25]. El modelo de regresión de Cox es también llamado **modelo de riesgos proporcionales** debido a que el cociente entre el riesgo para dos sujetos con el mismo vector de covariables es constante en el tiempo, es decir en general la proporción de riesgo para dos individuos con vector de covariables  $Z_i$  y  $Z_j$ :

$$HR = \frac{h_1(t; Z_i(t))}{h_2(t; Z_j(t))} = \frac{h_0(t)e^{\beta'Z_i(t)}}{h_0(t)e^{\beta'Z_j(t)}} = \frac{e^{\beta'Z_i(t)}}{e^{\beta'Z_j(t)}} = cte$$

**2.3.5.3. Contrastes de Hipótesis para el Modelo de Cox** [25]

Una vez que se ha ajustado un modelo de Cox, existen tres contrastes de hipótesis para verificar la significación del modelo, estos tests son asintóticamente equivalentes pero no siempre sucede lo mismo en la práctica.

**a) Test de Razón de Verosimilitud**

El primero de los contrastes es el denominado test de razón de verosimilitud y es el que presenta una mayor confiabilidad. Este test se define como:

$$2 \left\{ \log \left( L(\beta_0) - L(\hat{\beta}) \right) \right\}$$

Donde  $\beta_0$  son los valores iniciales de los coeficientes y  $\hat{\beta}$  es la solución luego de ajustar el modelo. Este

es el test que presentan por defecto los paquetes computacionales.

**b) Test de Wald**

El segundo de los contrastes es conocido como el test de Wald y es quizás el más natural debido a que proporciona un contraste por variables en vez de una medida de significación global. El estadístico de contraste se define mediante:

$$(\hat{\beta} - \beta_0)' \Sigma_{\hat{\beta}}^{-1} (\hat{\beta} - \beta_0)$$

Donde  $\Sigma_{\hat{\beta}}$  es la matriz de varianzas y covarianzas estimada.

**c) Test de los puntajes (score test)**

El tercer contraste es el conocido como test de los puntajes (score test), definido como  $U'IU$ , donde  $U$  es el vector de derivadas del  $\log(L(\beta))$  dado por:

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} [Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)] dN_i(t)$$

$I$  Es la matriz de información:

$$I(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} \frac{\sum_j Y_j(t)r_j(t) [Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)][Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)]'}{\sum_j Y_j(t)r_j(t)} dN_i(t)$$

y  $\bar{Z}(\beta, t)$  es la media de las covariables para aquellos individuos todavía en riesgo en el tiempo  $t$ :

$$\bar{Z}(\beta, t) = \frac{\sum_j Y_j(t)r_j(t)Z_i(t)}{\sum_i Y_i(t)r_i(t)}$$

#### 2.3.5.4. Criterios de Evaluación de Modelos

Podemos utilizar la reducción de la devianza como una medida del ajuste del modelo a los datos. Los tests de significación para los parámetros del modelo son también útiles para ayudarnos a simplificar el modelo. Sin embargo, un criterio comúnmente utilizado es el llamado Criterio de Información de Akaike (*AIC del inglés Akaike Information Criterion*).

Aunque no vamos a explicar aquí los fundamentos matemáticos de este índice, sí diremos que es un índice que evalúa tanto el ajuste del modelo a los datos como la complejidad del modelo. Cuanto más pequeño es el AIC mejor es el ajuste. El AIC es muy útil para comparar modelos similares con distintos grados de complejidad o modelos iguales (mismas variables) pero con funciones de vínculo distintas. Las funciones *stepAIC()*, *addterm()* y *dropterm()* del paquete *MASS* permiten comparar modelos con distintos grados de complejidad en función del AIC. Todo esto se aplica igualmente a los modelos lineales.

#### 2.3.5.5. Interpretación del Modelo de Cox

La interpretación del modelo de Cox no se hace directamente a través de su coeficiente estimado sino de su exponencial,  $\exp(\hat{\beta})$ .

##### a) Interpretación para Covariables Dicotómicas

Para cada covariable dicotómica  $\exp(\hat{\beta})$ , es un estimador de la razón de riesgos (*hazard ratio*) y se

interpreta como la cantidad de riesgo que se tiene con la presencia de la covariable en relación a la ausencia de la covariable. Los intervalos de confianza del 90% para  $\exp(\hat{\beta})$  se obtienen mediante:

$$\exp(\hat{\beta} \pm 1.645ee(\hat{\beta}))$$

Donde  $e(\hat{\beta})$  es el error estándar de  $\hat{\beta}$ .

#### **b) Interpretación para covariables continuas**

Para el caso de covariables continuas,  $\exp(\hat{\beta})$  representa la razón de riesgos (hazard ratio) al incrementar en una unidad la covariable.

En el caso de las covariables continuas suele resultar más interesante estimar la razón de riesgos al incrementar la covariable es c unidades y esto se hace mediante  $\exp(c\hat{\beta})$ , siendo su intervalo de confianza del 90% de la forma:

$$\exp(c\hat{\beta} \pm 1.645|c|ee(\hat{\beta}))$$

Para una explicación más detallada puede verse Hosmer & Lemeshow (1999).

#### **2.3.5.6. Estudio de Residuos en el Análisis de Supervivencia**

Una de las ventajas que han surgido del enfoque del análisis de supervivencia es la posibilidad de efectuar análisis de residuos (Andersen et al. 1993, Fleming &

Harrington 1991, Therneau & Grambsch 2000, Therneau, Grambsch & Fleming 1990).

Los residuos se pueden utilizar para:

1. descubrir la forma funcional correcta de un predictor continuo.
2. identificar los sujetos que están pobremente pronosticados por el modelo.
3. identificar los puntos o individuos de influencia.
4. verificar el supuesto de riesgo proporcional.

Existen cuatro tipos de residuos de interés en el modelo de Cox: los de martingala, los de desvíos (deviances), los de puntaje (score) y los de Schoenfeld. De ellos pueden derivarse otros dos: los dfbetas y los residuos escalados de Schoenfeld. A continuación explicaremos brevemente cada uno de ellos.

#### a) Residuos de martingala

Los residuos de martingala se definen como:

$$\hat{M}_i(t) = N_i(t) - \hat{E}_i(t) = N_i(t) - \int_0^t Y_i(s) e^{\beta' Z_i(s)} d\hat{\lambda}_0(\beta, s)$$

Donde  $\hat{\lambda}_0(\beta, s)$  es el estimador del riesgo base de Breslow (o de Tsiatis o de Nelson y Aalen) definido como:

$$\hat{\lambda}_0(\beta, s) = \int_0^s \frac{\sum_{i=1}^n dN_i}{\sum_{i=1}^n Y_i(s) e^{\beta' Z_i(s)}}$$

y están basados en la martingala de un proceso de conteo para el  $i$ -ésimo individuo,  $M_i(t) = N_i(t) - E_i(t)$ , definida mediante:

$$\widehat{M}_i(t) = N_i(t) - \int_0^t Y_i(s) e^{\beta' Z_i(s)} \lambda_0(s) ds$$

Los residuos de martingala son muy asimétricos y con una cola muy larga hacia la derecha, particularmente para datos de supervivencia para un solo evento. Se usan para estudiar la forma funcional de una covariable continua.

**b) Residuos de desvíos (*deviances*)**

Los residuos de desvíos se obtienen mediante una transformación de normalización de los de martingala y son similares en forma a los residuos de desvíos (*deviances*) en la regresión de Poisson. Si todas las covariables son fijas en el tiempo, los residuos de desvíos toman la forma:

$$d_i = \text{signo}(\widehat{M}_i) * \sqrt{-\widehat{M}_i - N_i \log \left( (N_i - \widehat{M}_i) / N_i \right)}$$

Una expansión de Taylor de un término muestra que

$$d_i \approx \frac{N_i - \widehat{E}_i}{\sqrt{\widehat{E}_i}}$$

que es formalmente equivalente a los residuos de Pearson de los modelos lineales generalizados. Los residuos de desvíos se utilizan para la detección de valores atípicos (*outliers*).

### c) Residuos de puntajes (*scores*)

Los residuos de puntajes se definen como:

$$U_{ij} = U_{ij}(\hat{\beta}, \infty)$$

Donde  $U_{ij}(\beta, \infty), j = 1, \dots, p$  son las componentes del vector fila de longitud  $p$  obtenido a través del proceso de puntaje para el  $i$ -ésimo individuo:

$$U_{ij} = \int_0^t [Z_i(t) - Z(\beta, t)] dN_i(t)$$

Los residuos de puntajes se utilizan para verificar la influencia individual y para la estimación robusta de la varianza.

### d) Residuos de Schoenfeld

Los residuos de Schoenfeld se definen como la matriz:  $s_{ij}(\beta) = Z_{ij}(t_i) - Z_j(\beta, t_i)$

Que tiene una fila por muerte y una columna por covariable, donde  $i$  y  $t_i$  son los individuos y el tiempo de ocurrencia del evento respectivamente.

Estos residuos son útiles para la verificación del supuesto de riesgo proporcional en el modelo de Cox.

#### 2.3.6. Curvas ROC [25]

Si consideramos un clasificador o marcador diagnóstico de modo

que, sabiendo el estatus de un individuo,  $Y = 1$  *muerto* ( $E$ ),

$Y = 0$ , *vivo* ( $\bar{E}$ ), nos dé una predicción de ese estatus  $\hat{Y}$ , podemos

obtener los resultados que se muestran en la tabla 1.1:

		Y		
		1	0	
Ŷ	1	Verdadero Positivo	Falso Positivo	VP+FP
	0	Falso Negativo	Verdadero Negativo	FN+VN
		VP+FN	FP+VN	

Tabla 1.1. Posibles resultados de un clasificador o marcador diagnóstico

A partir de la tabla anterior se pueden calcular la sensibilidad y especificidad de un modelo predictivo:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} = \text{Fracción de Verdaderos Positivos (FVP)}$$

$$\begin{aligned} \text{Especificidad} &= \frac{VN}{FP + VN} \\ &= \text{Fracción de Verdaderos Negativos (FVN)} \\ &= 1 - \text{Fracción de Falsos Positivos (FFP)} \end{aligned}$$

Un clasificador discreto es el que produce una salida que representa sólo la clase de pertenencia. Este clasificador produce un par (FFP, FVP) correspondiente a un único punto en el espacio ROC. Si empleamos un clasificador probabilístico que indica la probabilidad de pertenencia a una de las clases (u otro tipo de marcador continuo), se puede emplear un punto de corte o umbral de modo que si:

$$Y \geq c \rightarrow \text{resultado positivo}$$

$$Y < c \rightarrow \text{resultado negativo}$$

Siendo  $c$  un determinado valor de corte que permite hacer la dicotomización anterior. Por lo tanto, la decisión del test dependerá de los distintos valores de  $c$ . Así, cada valor de  $c$  da lugar a un test

binario, para el que se podrá determinar su sensibilidad y especificidad. Cada punto de corte origina un punto diferente en el espacio ROC, que representa un par  $(FFP; FVP)$  correspondiente a un nivel de decisión determinado. Representando el conjunto de pares para todos los posibles valores de  $c$ .

$$\{(FFP(c), FVP(c)), c \in (-\infty, +\infty)\}$$

La curva ROC nos proporciona una representación de la capacidad discriminatoria del test.

La expresión de las curvas ROC empleando las funciones de supervivencia de sanos y enfermos es:

$$ROC(t) = S_E(S_{\bar{E}}^{-1}), t \in (0,1)$$

Donde:  $S_E$  y  $S_{\bar{E}}$  son:

$$S_E = P[Y \geq c|E] = FVP(c)$$

$$S_{\bar{E}} = P[Y \geq c|\bar{E}] = FFP(c)$$

El área bajo la curva ROC o AUC (Area Under the Curve) se define como:

El AUC es una medida de la capacidad diagnóstica del test o clasificador, los valores oscilan entre 0.5 y 1, de manera que un valor de AUC=0.5 indica clasificación al azar y un valor de AUC=1 clasificador perfecto.

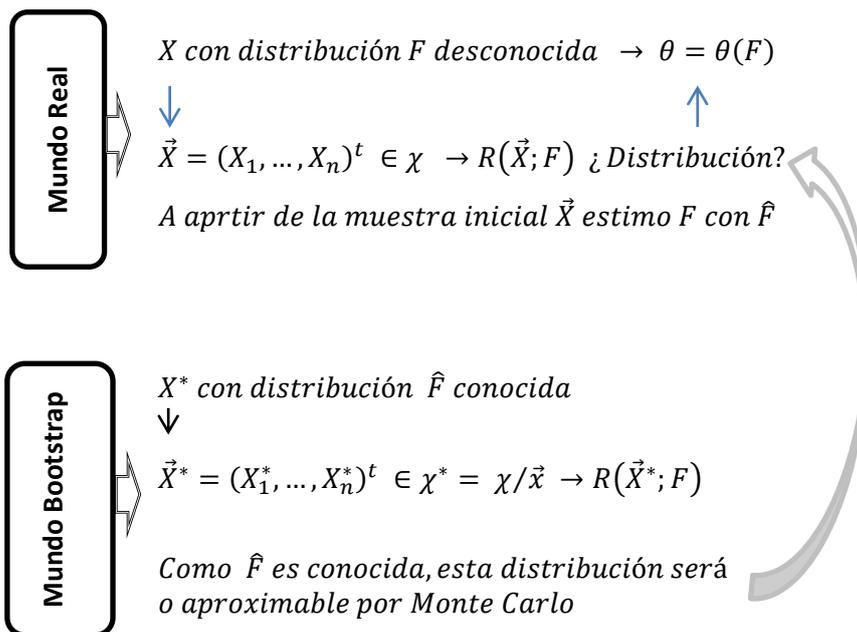
#### 2.4. CONCEPTO BÁSICO DE BOOTSTRAP [26, 27, 28]

Procedimiento estadístico que modeliza el muestreo de una población mediante el remuestreo de una muestra, tiene la ventaja de trabajar sin hipótesis sobre el mecanismo que genera los datos, pero sin embargo tiene el desventaja de un

requerimiento de técnicas de computación intensiva para ello utiliza la suavización por la fuerza de bruta del método Monte Carlo.

Existen diferentes aplicaciones de *Bootstrap* en nuestro caso haremos uso exclusivo para análisis de supervivencia, para hallar intervalos de confianza.

Se muestra la idea principal del método Bootstrap se describe así:



Referido al caso de la estimación de parámetros, las técnicas Bootstrap implican básicamente desarrollar un proceso en el que distinguimos diferentes pasos:

- i. A partir de la muestra original  $\{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ , se extrae una nueva muestra  $\{X_1^*, X_2^*, \dots, X_n^*\}$ , por medio de muestreo con reposición. Es decir, tras la extracción de un primer elemento, éste se repone en la muestra original de tal forma que podría ser elegido de nuevo como segundo elemento de la muestra extraída. De este modo, cada observación individual tiene una probabilidad  $1/n$  de ser elegida cada vez, como si el muestreo se realizara sin reposición en un universo infinitamente grande construido a partir de la información que provee la muestra.

- ii. Para la muestra obtenida se calcula el valor de un determinado estadístico  $\hat{\theta}$  que se utiliza como estimador del parámetro poblacional  $\theta$ , en cuyo estudio estamos interesados.
- iii. Repetimos los dos pasos anteriores, hasta obtener un elevado número de estimaciones  $\hat{\theta}^*$ . En este punto, el recurso a herramientas informáticas que desarrollen las tareas de selección de muestras y determinación de las estimaciones resultará ineludible.
- iv. Se construye una distribución empírica del estadístico  $\hat{\theta}$ , que representa una buena aproximación a la verdadera distribución de probabilidad para ese estadístico. Es decir, se determina de este modo la distribución muestral de un estadístico sin haber hecho suposiciones sobre la distribución teórica a la que ésta se ajusta y sin manejar fórmulas analíticas para determinar los correspondientes parámetros de esa distribución.

## 2.5. PAQUETE Y LIBRERÍAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS

En el desarrollo de todo el trabajo el paquete estadístico que haremos uso es R en su versión 2.14, las librerías utilizadas son: *foreign*, *mice*, *survival*, *MASS*, *spline*, *survcomp*, *survivalROC*, como también algunas funciones que fueron implementadas y desarrolladas. El paquete estadístico R es libre y se puede obtener en el siguiente enlace <http://www.r-project.org/>.

## CAPÍTULO III

### 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### 3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (*sd*) o mediana ( $P_{25}, P_{75}$ ) según la distribución de los datos. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas. Para los análisis posteriores los niveles de pro-BNPP fueron log-transformados.

Se utilizaron Curvas de supervivencia en función del nivel de BNPP se establecieron mediante el método de estimación de Kaplan-Meier. El análisis multivariante de los factores predictores de mortalidad se ha realizado mediante el método de riesgos proporcionales de Cox. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Para evaluar la exactitud predictiva de los modelos de Cox, en función del tiempo curvas ROC (ROC) y el área bajo la curva (AUC) fueron determinados utilizando el incidente / definición dinámica de Heagerty y Zheng (15). El valor pronóstico incremental de los marcadores se evaluó por primera vez por el cálculo de la correspondiente c-estadística de los dos modelos de Cox. Cabe señalar que el c-estadística puede ser visto como un promedio ponderado de las AUC incidente / dinámico (15).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R. En R, el paquete *survcomp* se utilizó para calcular el c-estadística (16), y el paquete de *survivalROC* en función del tiempo de estimación curvas ROC.

### 3.1.1. Resultados del Análisis Descriptivo de los datos

Se realiza un análisis descriptivo inicial de las covariables cualitativas y cuantitativas del conjunto de datos TAVI:

Tabal N° 01

Covariables		Frecuencia	Frecuencia%
Edad	(60, 80]	28	32.94
	(80, 98]	57	67.06
Sex	Mujeres(0)	31	36.47
	Varones(1)	54	63.53
Exitus	Censurado(0)	66	77.65
	Muerto(1)	19	22.35
Exh	Censurado(0)	77	90.59
	Muerto(1)	8	9.41
Ex1m	Censurado(0)	76	89.41
	Muerto(1)	9	10.59
Ex3m	Censurado(0)	74	87.09
	Muerto(1)	11	12.94
Ex6m	Censurado(0)	77	90.59
	Muerto(1)	8	9.41
Ex1a	Censurado(0)	74	87.06
	Muerto(1)	11	12.94
Nyha	nyha (2)	12	14.12
	nyha (3)	65	76.47
	nyha (4)	8	9.41
Hta	No Tiene (0)	19	22.35
	Tiene (1)	66	77.65
Dm	No Tiene (0)	65	76.47
	Tiene (1)	20	23.53
Dlp	No Tiene (0)	47	55.29
	Tiene (1)	38	44.71
Eac	eac (0)	60	70.59
	eac (1)	8	9.41
	eac (2)	10	11.77
	eac (3)	3	3.53
	eac (4)	4	4.71
Icpre	No Tiene (0)	70	82.35
	Tiene (1)	15	17.64
Irc	No Tiene (0)	74	87.06
	Tiene (1)	11	12.94
Epoc	No Tiene (0)	65	76.47
	Tiene (1)	20	23.53

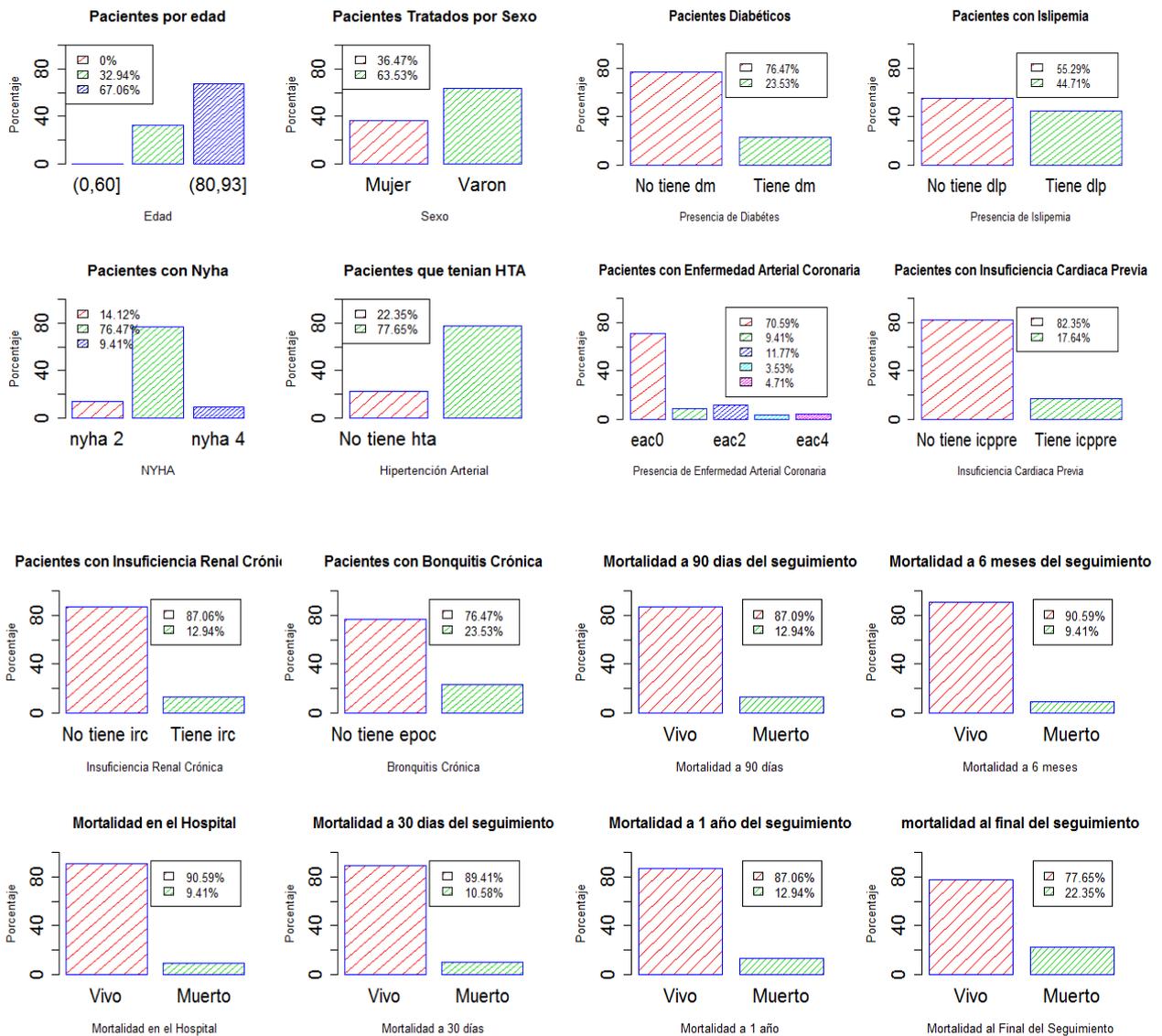


Gráfico 01: Histogramas de porcentaje de pacientes según cada variable cualitativa.

Las Características Basales cualitativas.

En el estudio fueron incluidos ochenta y cinco pacientes. La edad media fue de  $82 \pm 5.43$  años y 54 (63,5%) eran varones. Sesenta y seis pacientes (77,65%) tenían antecedentes de hipertensión, 20 (23,53%), diabéticos, veinte (23.53%) tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y ocho (9,4%) tenían enfermedad arterial coronaria. La mortalidad observada a los 30 días fue del 10,59% (9 pacientes), la mortalidad observada a los 90 días fue del 12,94% (11 pacientes), la mortalidad observada a los 6 meses fue del 9,41% (8 pacientes), la mortalidad

observada a 1 año fue del 12,94% (11 pacientes) y la mortalidad acumulada al final del seguimiento fue de 22,39% (19 pacientes).

Tabal N° 02

<b>Covariables</b>	<b>Promedio</b>	<b>Mediana</b>	<b>P0.25 – P0.75</b>	<b>R=Max-Min</b>	<b>Perdidos</b>
Time (días)	424	364	196 – 646	1023= 1029 - 6	0
edad (años)	82	83	79 – 86	32= 93 - 61	0
peso (kg)	66.15	66	58 – 74	63= 104 - 41	0
talla (m)	1.56	1.55	1.5 - 1.62	0.41= 1.8 - 1.39	0
lmc	27.32	26.90	24.45 - 29.62	30.3=46.22-15.92	0
euroscore	19.19	17.70	11.8 - 23.36	48.59=52.10-3.51	2
Crea	1.1	1.1	0.9 - 1.3	1.4=2 - 0.6	0
Mdrd	58.56	58	47 – 72	69=94 - 25	0
Hb	11.77	11.70	10.8 - 12.8	7=15.40-8.40	0
Bnpp	4315.02	2504	1420-5020.75	29886=30140-254	3
Fe	57.14	57	53 – 65	60=80 - 20	0

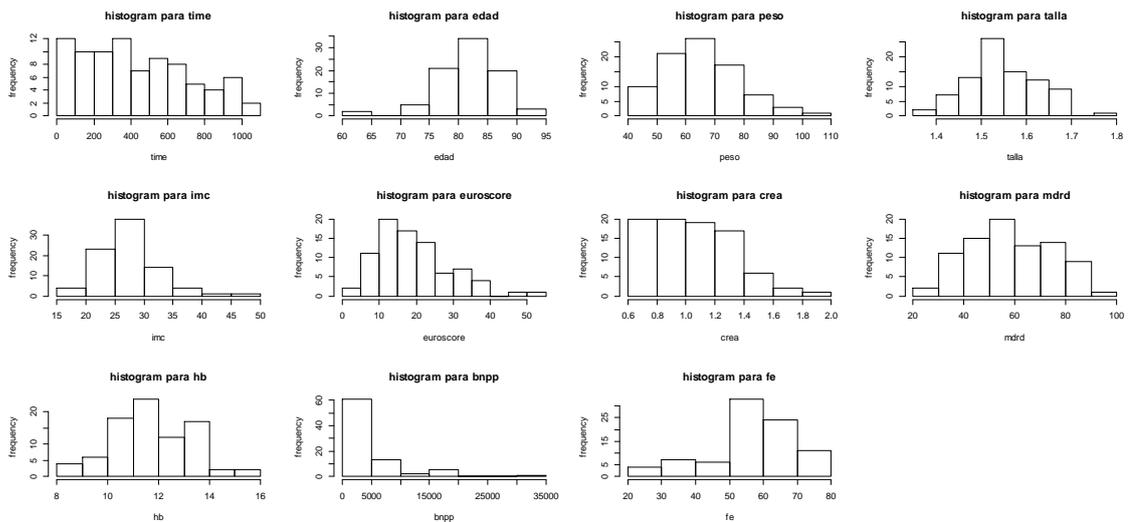


Gráfico 02: Histogramas de porcentaje de pacientes según cada variable cuantitativa.

El Tiempo medio fue de 424 días, Fracción de eyección media fue de 57% (53 - 65), la tasa media de filtración glomerular (mdrd) fue de 58.56 ml/min/1.73m2, mediana BNPP 2504 pg / ml (1420 - 5020.75),la mediana EuroSCORE fue del 17,7% (11.8 - 23.36) y la mediana de tiempo de seguimiento fue de 364 días (196 - 646).

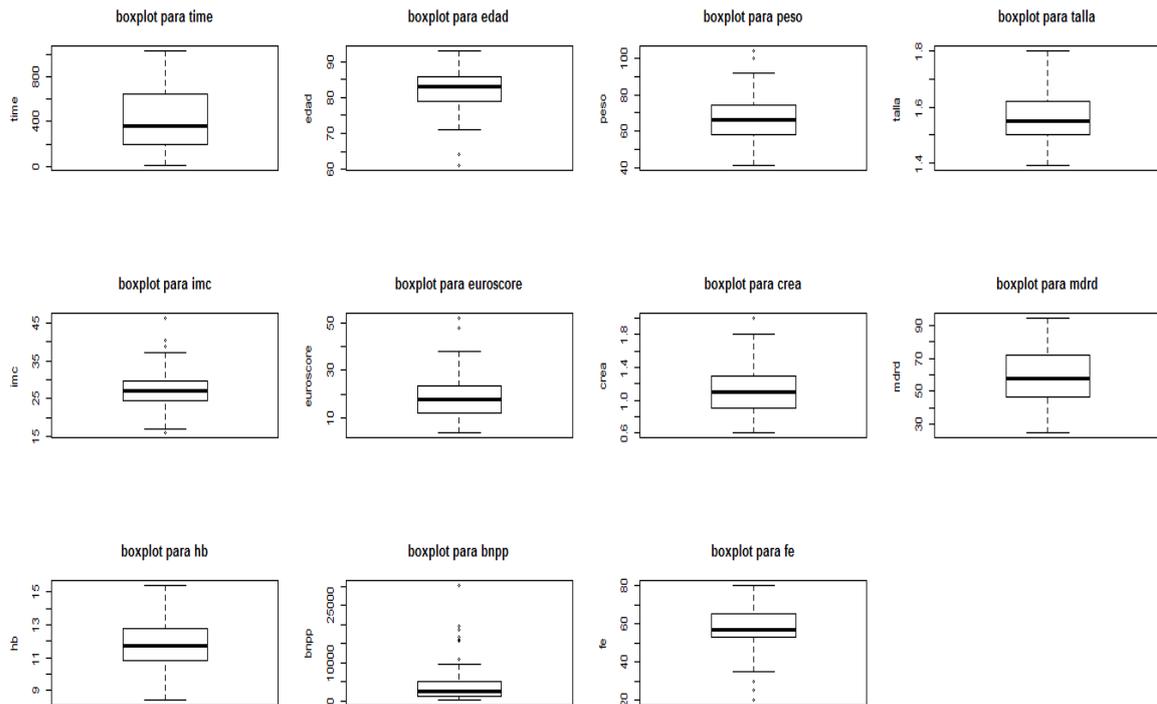


Gráfico 03: Diagrama de cajas de las variables cuantitativas.

También podemos observar mediante los diagramas de caja, también llamados boxplot el comportamiento de los cada variable cuantitativas, así podemos destacar la presencia de datos atípicos en alguna variables como en edad, imc, euroscore, crea, bnpp y fe.

### 3.2. IMPUTACIÓN MÚLTIPLE DE DATOS FALTANTES DE TAVI

Teniendo presente el objetivo de construir un modelo de Regresión Multivariante de Cox, observamos que bajo el análisis inicial de las variables la base de datos se pudo detectar datos faltantes en las variables euroscore y bnpp, dos y tres respectivamente, esto implica que debemos realizar una imputación múltiple de datos faltantes, el cual nos conlleva a realizar una investigación de los mecanismo o técnicas adecuada de imputación múltiple de datos.

Para ello procedemos razonando de la siguiente manera:

Sea el modelo de Regresión Múltiple de Cox a construir

$$h_i(t; \mathbf{Z}) = h_0(t)e^{\beta^T \mathbf{Z}} = h_0(t)e^{\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}}$$

Bajo una transformación logarítmica

$$\log(h_i(t; \mathbf{Z})) = \log(h_0(t)e^{\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}})$$

$$\log(h_i(t; \mathbf{Z})) = \log(h_0(t)) + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}$$

Se llega a dar una forma de regresión lineal múltiple para visualizar y analizar mejor el problema de imputación múltiple.

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}$$

Donde  $Y_i = \log(h_i(t; \mathbf{Z}))$  y  $\beta_0 = \log(h_0(t))$ , para todo para de datos  $\{(Y_i, Z_i)\}_{i=1}^n$

Teniendo en consideración que la variable respuesta  $Y_i$  esta en función del tiempo de supervivencia y una variable de estado actual del paciente y  $Z_i$  viene a ser las covariables del modelo, entonces podemos identificar que el problema se trata de datos faltantes en la covariables de nuestro modelo de interés, esto es:

Sea el vector de parámetro  $\hat{\beta}$ , entonces podemos distinguir dos casos, si en:

- i.  $Y_i$  Ocurre Datos Faltantes  $\{(\delta_i Y_i, Z_i)\}_{i=1}^n$  donde:  $\delta_i Y_i = \begin{cases} Y_i & \text{si } \delta_i = 1 \\ ? & \text{si } \delta_i = 0 \end{cases}$
- ii.  $Z_i$  Ocurre Datos Faltantes  $\left\{ \left( Y_i, (Z_{i1}, \dots, \delta_j Z_{ij}, \dots, Z_{ip}) \right) \right\}_{i=1}^n$  donde:  $\delta_i Z_{ij} = \begin{cases} Z_{ij} & \text{si } \delta_j = 1 \\ ? & \text{si } \delta_j = 0 \end{cases}$

Bajo este razonamiento podemos identificar que estamos en caso ii, el problema es de datos faltantes esta en las covariables de un modelo de regresión multivariante de Cox que viene a ser un modelo de análisis de supervivencia.

Entonces nuestro objetivo de este apartado es la imputación múltiple de datos faltantes en las covariables de un modelo de análisis de supervivencia (modelo de regresión multivariante de Cox) utilizando el paquete estadístico R.

Bajo este objetivo se investigó exhaustivamente las diferentes formas de realizar una imputación múltiple en R, y se obtuvo lo s que a continuación podemos citar:

1. La librería “*mice*”
2. La librería “*Amelia*”
3. utilizando la siguiente función:

```
random.imp <- function (datos){  
  missing <- is.na(datos)  
  n.missing <- sum(missing)  
  datos.obs <- datos[!missing]  
  imputed <- datos  
  imputed[missing] <- sample (datos.obs, n.missing, replace=TRUE)  
  return (imputed)  
}
```

4. La librería “*gWidgetsRGtk2*”
5. Utilizando el Algoritmo EM par un modelo multinomial.

De los cuales pudimos encontrar que el primer método citado para realizar imputación múltiple con la librería “*mice*”, pudimos encontrar que en esta librería está implementado para responder y resolver el problema identificado en nuestro caso, que es la imputación múltiple con datos faltantes en las covariables de un modelo de análisis de supervivencia (modelo de regresión multivariante de Cox) utilizando el paquete estadístico R[25].

Ahora procedemos a la con datos faltantes en las covariables de un modelo de análisis de supervivencia utilizando la librería “*mice*” siguiendo le procedimiento de la imputación múltiple desarrollada en el marco teórico se obtiene  $m=5$  imputaciones para cada datos faltantes de las variables *euroscore* y *bnpp* :

Tabla N° 03: Imputaciones para las variables *euroscore* y *bnpp*:

	Dato N°	Imputaciones				
		1	2	3	4	5
<i>euroscore</i>	<b>42</b>	8.4	21.5	12.80	15.5	21
	<b>45</b>	10.7	16.3	12.84	22.0	12.84
<i>bnpp</i>	<b>2</b>	7379	848	2490	848	2519
	<b>39</b>	4111	6063	1966	9270	5277
	<b>53</b>	16669	15697	15930	2025	6955

Se calcula la varianza de cada imputación que viene dada como:

$$\bar{U}_m \text{ dado por: } \bar{U}_m = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m U_i^*$$

		Imputaciones					$\bar{U}_m$
		1	2	3	4	5	
$U_i^*$	<i>euroscore</i>	1.63	3.68	0.03	4.6	5.77	3.14
	<i>bnpp</i>	6515.2	7533.29	7915.19	4560.8	2239.8	5752.86

A continuación se toma los promedios de las m=5 imputaciones para cada dato y variables, así también la varianza entre imputaciones y la varianza de cada imputación respectivamente:

Estadísticos	Euroscore		Bnpp		
	42	45	2	39	53
Promedio	15.840	14.936	2816.8	5337.4	11455.2
Varianza entre imputaciones (B)	30.84	19.62	7190375	7216470	43595221
	5.55	4.42	2681.49	2686.35	6602.67

Donde:  $\bar{Q}_m$  dado por:  $\bar{Q}_m = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \hat{Q}_i^*$  y la varianza entre las imputaciones es:

$$B = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (Q_i^* - \bar{Q}_m)^2$$

$B/U$  indica cuánta información corresponde a los datos faltantes, y se estima a partir de  $\frac{\gamma}{1-\gamma}$ , en donde  $\gamma$  representa la fracción de información que se pierde por falta de respuesta.

Entonces finalmente quedamos con matriz de datos imputados tomando el promedio de las imputaciones para cada dato faltante de cada variable. A continuación se muestra un gráfico donde los puntos rojos representan los datos imputados en las 5 imputaciones y los azules los datos observados, así como también se puede visualizar el conjunto de datos observados sin las imputaciones frente a las generadas por las diferentes 5 imputaciones respectivas

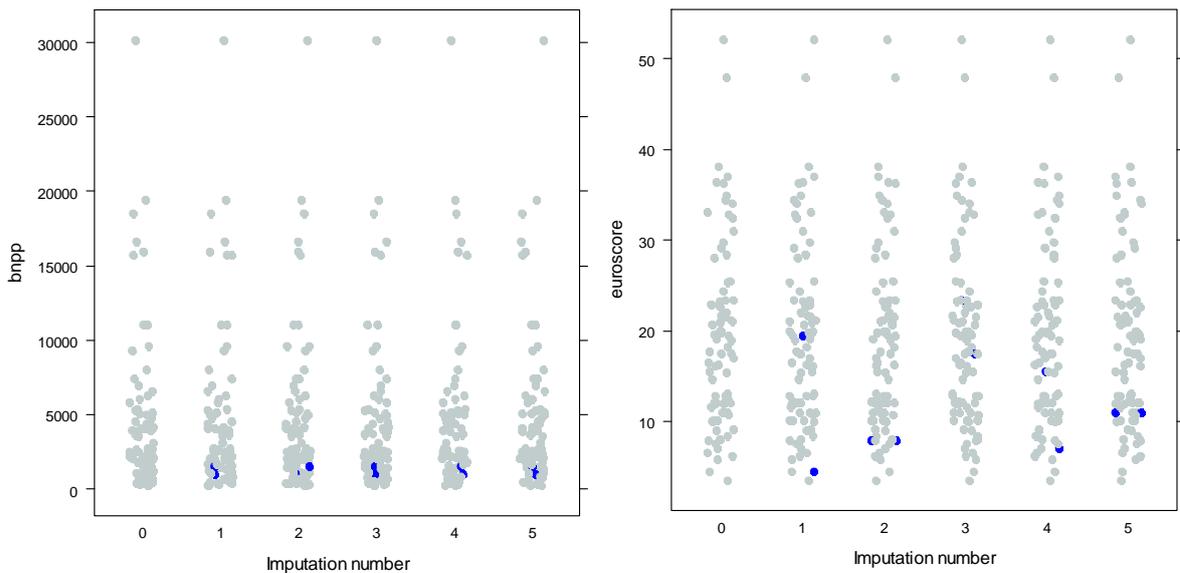


Gráfico 04: Dispersión de los datos de  $bnpp$  y  $euroscore$  basales frente a las obtenidas para cada una de las 5 imputación correspondiente.

A continuación se muestra la curva de densidad de sobreviviente y no sobrevivientes a un mes de la intervención aplicada para la variable transformada  $\log(bnpp)$  y  $euroscore$  respectivamente con los datos sin las imputaciones.

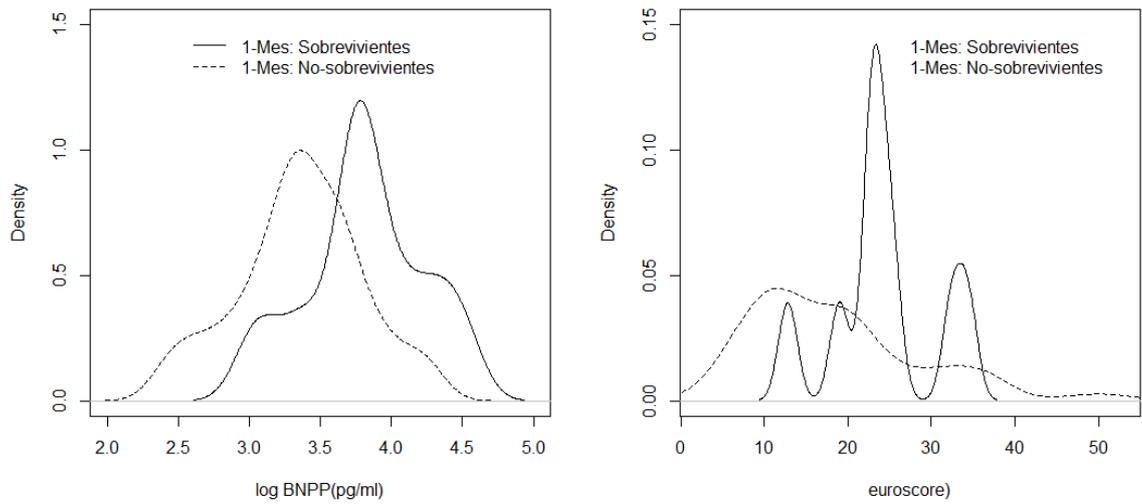


Gráfico 05: Densidad de las variables *lbnpp* y *euroscore* sin imputación.

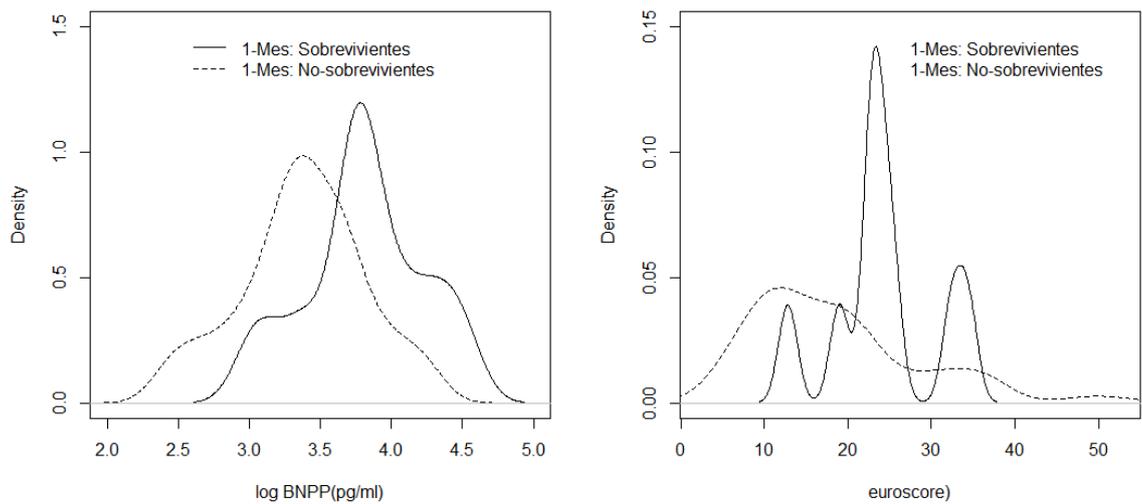


Gráfico 06: Densidad de las variables *lbnpp* y *euroscore* con imputación.

Las gráficas que presentamos son las curvas de densidad de sobreviviente y no sobrevivientes a un mes de la intervención, para la variable transformada *log(bnpp)* y *euroscore* respectivamente, con la presencia de las imputaciones de datos, con ello podemos indicar que no hay mucha variación o diferencia a una impresión visual en los gráficos.

### 3.3. ESTIMADOR DE KAPLAN – MEIER

A continuación desarrollaremos un análisis con el estimador de Kaplan-Meier, considerando la variable *exitus* como evento o suceso.

*surv(time, exitus == 1, data = taviimp)*

```
[1] 1029+ 1029+ 983+ 983+ 982+ 196 411 933 16 679 910+ 909+
[13] 10 888+ 321 841+ 811+ 811+ 10 742+ 742+ 721+ 356 701+
[25] 701+ 687+ 256 674+ 674+ 405 646+ 14 617+ 617+ 603+ 67
[37] 575+ 575+ 569+ 555+ 555+ 520+ 520+ 505+ 505+ 485+ 485+ 469+
[49] 469+ 448+ 22 364+ 364+ 343+ 343+ 28 322+ 316+ 316+ 308+
[61] 308+ 304+ 281+ 281+ 245+ 245+ 217+ 217+ 210+ 203+ 203+ 182+
[73] 66 163+ 141+ 6 14 35 114+ 114+ 113+ 113+ 107+ 107+
[85] 77+
```

Podemos apreciar que tenemos presencia de censura,

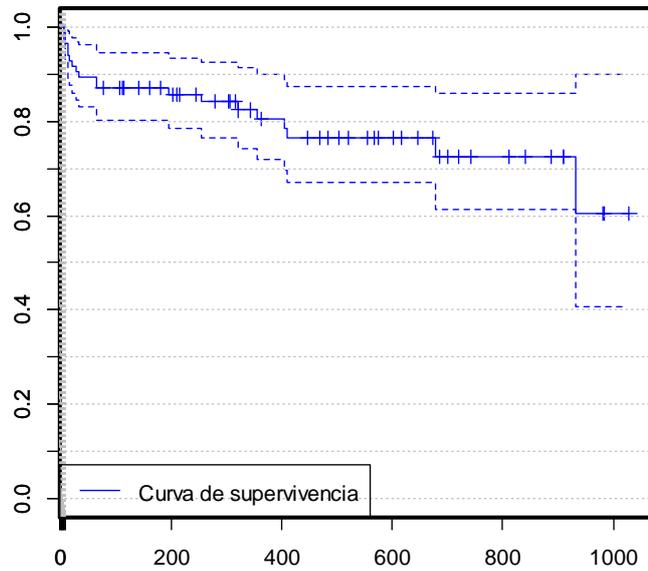
*survfit(formula = Surv(time, exitus == 1) ~ 1, data = taviimp)*

Se tiene:

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
6	85	1	0.988	0.0117	0.966	1.000
10	84	2	0.965	0.0200	0.926	1.000
14	82	2	0.941	0.0255	0.892	0.993
16	80	1	0.929	0.0278	0.877	0.985
22	79	1	0.918	0.0298	0.861	0.978
28	78	1	0.906	0.0317	0.846	0.970
35	77	1	0.894	0.0334	0.831	0.962
66	76	1	0.882	0.0349	0.816	0.954
67	75	1	0.871	0.0364	0.802	0.945
196	64	1	0.857	0.0383	0.785	0.935
256	56	1	0.842	0.0406	0.766	0.925
321	48	1	0.824	0.0433	0.743	0.914
356	44	1	0.805	0.0462	0.720	0.901
405	41	1	0.786	0.0491	0.695	0.888
411	40	1	0.766	0.0516	0.671	0.874
679	19	1	0.726	0.0627	0.613	0.860
933	6	1	0.605	0.1222	0.407	0.899

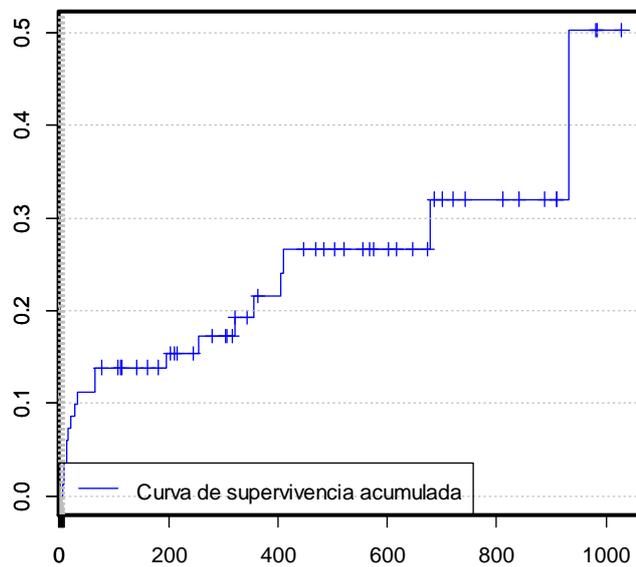
Se observa por ejemplo, que la probabilidad de que un paciente después de la intervención con TAVI, muera a los 933 días es de 60.5 %; también la tabla permite estimar por intervalos la proporción de pacientes por ejemplo, a comienzo de los 933 días de su intervención no había muerto, esta proporción se estima entre 0,41 y 0,90.con una confianza del 95%.

**Gráfica de la Función de Supervivencia**



*Gráfico 07:* Se muestra la curva de supervivencia estimada al final de seguimiento, de los pacientes sometidos a TAVI.

**Función de Distribucion Acumulativa de Supervivencia**



*Gráfico 08:* Para obtener la gráfica de la función acumulativa de riesgo, se utiliza como argumento de la función plot,  $fun = "cumhaz"$ , Función de riesgo acumulado para el modelo de supervivencia estimado al final del seguimiento.

En la tabla siguiente se aprecia las comparaciones si existe diferencia significativa para función de supervivencia estimada por Kaplan-Meier por los diferentes grupos, posteriormente la gráfica de la Curva de Supervivencia por cada variable Factor respectivamente:

Tabla N° 04

	Test por Peto & Peto - Gehan-Wilcoxon (r=1)	Test por Log-Rank Mantel-Haenszel (r=0)	Comparando si Existe diferencia significativa al 5%
	p-valor	p-valor	
<b>Sexo</b>	0.692	0.818	No
<b>Nyha</b>	0.143	0.121	No
<b>Hta</b>	0.551	0.602	No
<b>Dm</b>	0.18	0.167	No
<b>Eac</b>	0.929	0.944	No
<b>Icpre</b>	0.295	0.284	No
<b>Irc</b>	0.513	0.582	No
<b>Epoc</b>	0.769	0.672	No

Podemos apreciar que en todas la variables factor del modelo de supervivencia del estimador Kaplan-Meier no son significativas esto quiere decir que no hay diferencia en el análisis de supervivencia entre grupos a un nivel de significación del 5%

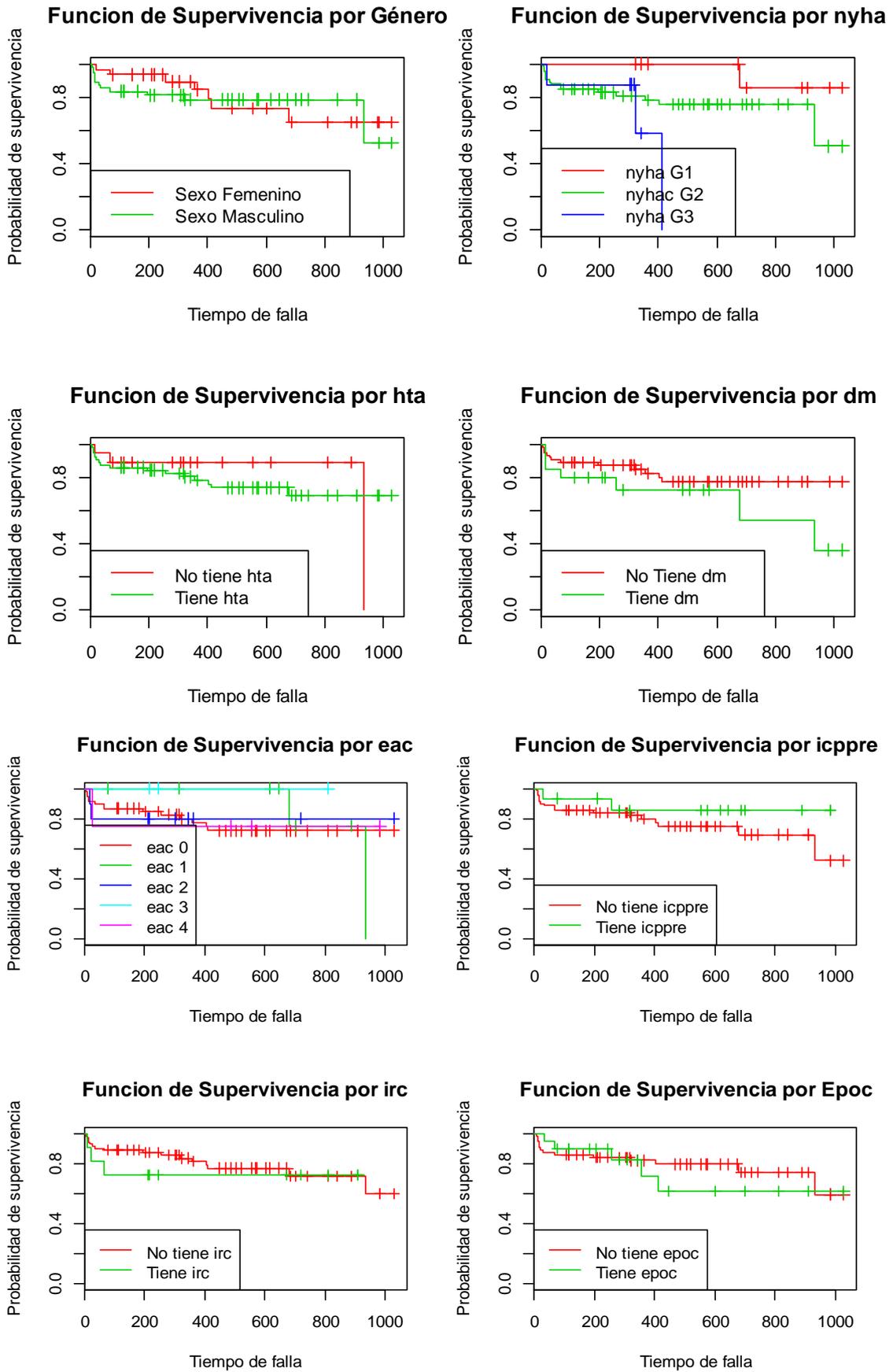
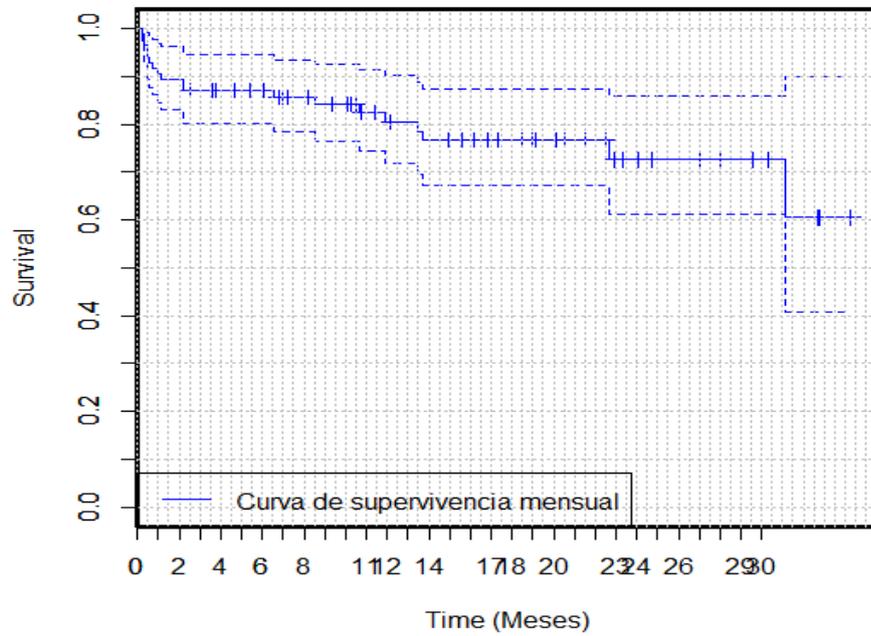


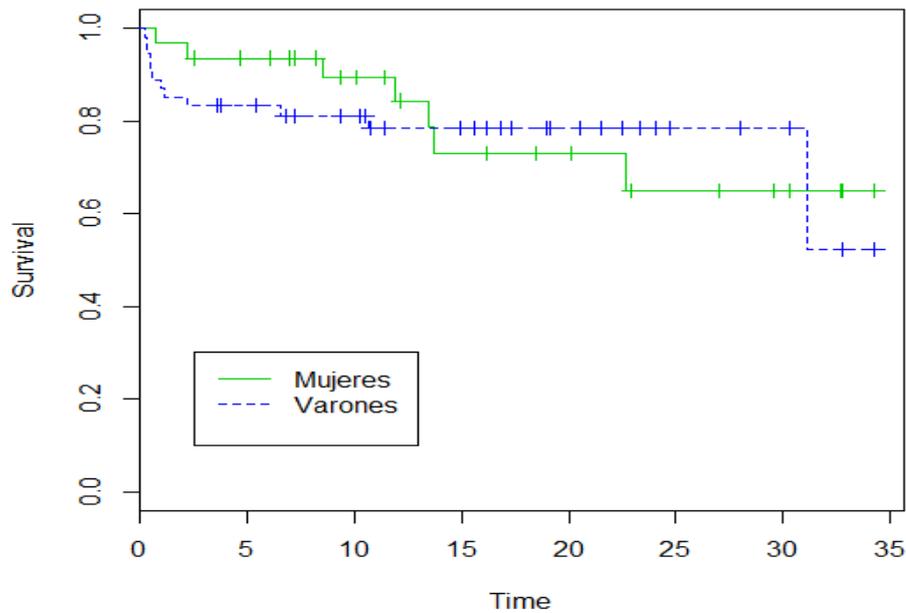
Grafico N° 09: Curvas de supervivencia por grupos de cada variable factor.

**Analizando por mes:** Para ello primero realizamos una transformación de la variable tiempo (*time*) que inicialmente se encontraba en días a meses.

**Grafica de la Función de Supervivencia por Meses**

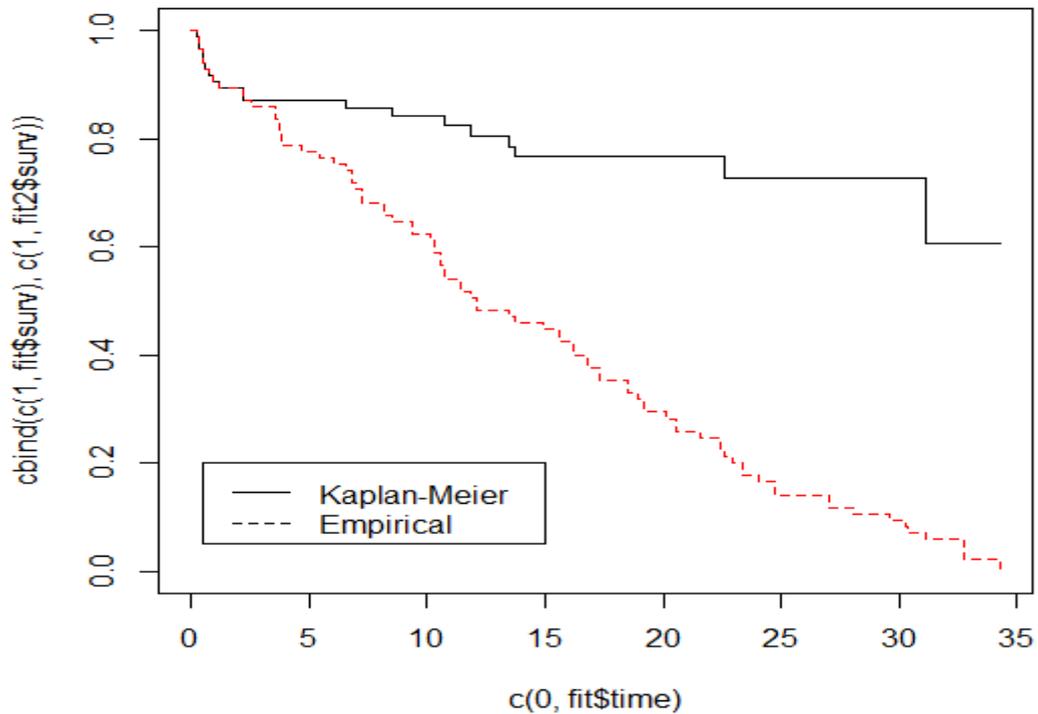


*Grafico 10:* Curva de la función de supervivencia con una escala de tiempo en meses.



*Gráfica 11:* Curva de la función de supervivencia por grupos de género.

## Estimador Empírica y Estimador K-M



Gráfica 12: Curva de supervivencia Empírica frente al estimado por Kaplan Meier.

## Función para predecir en un tiempo específico el estimador de Kaplan Meier.

```

KM <- function(Stime, status, predict.time){
  times = Stime
  bad <- is.na(times) | is.na(status)
  times <- times[! bad]
  status <- status[! bad]
  if (sum(bad) > 0)
    cat(paste("\n", sum(bad), "records with missing values dropped.\n"))
  ooo <- order(times)
  times <- times[ooo]
  status <- status[ooo]
  s0 <- 1
  unique.t0 <- unique(times)
  unique.t0 <- unique.t0[order(unique.t0)]
  n.times <- sum(unique.t0 <= predict.time)
  for (j in 1:n.times) {
    n <- sum(times >= unique.t0[j])
    d <- sum((times == unique.t0[j]) & (status == 1))
    if (n > 0)
      s0 <- s0 * (1 - d/n)
  }
  return(s0)
}

```

Utilizando esta función es posible hallar estimador de Kaplan-Meier para un tiempo específico que pudiera ser de interés del investigador, así por ejemplo para un paciente que fue intervenido hace el 12 meses resulta que probabilidad de que muera es de 80.54%

$$KM(taviimp\$time, taviimp\$exitus, 13.7) = 0.8054163$$

### 3.4. APLICACIÓN DEL BOOTSTRAP PARA EL ESTIMADOR KAPLAN - MEIER

El procedimiento de estos métodos trata de el mecanismo bootstrap para aproximar la distribución de un estadístico de nuestro interés que vendría a ser:  $R(\vec{T}, \vec{\delta}) = \sup|\hat{F} - F|$ , siendo  $\vec{T} = (\vec{T}_1, \vec{T}_2, \dots, \vec{T}_n)$  y  $\vec{\delta} = (\vec{\delta}_1, \vec{\delta}_2, \dots, \vec{\delta}_n)$ .

De esta manera se procede como sigue:

1) Construir la distribución empírica bidimensional  $F_n^{T, \delta}$  y la muestra  $\{(T_1, \delta_1), \dots, (T_n, \delta_n)\}$ , esto es  $T$  es la variable "time" en nuestro caso y  $\delta$  vendría a ser la variable "exitus" que vendría a ser la concomitante si hay censura o no equivalente a decir también que si hay muerte o no en los diferentes tiempos respectivos.

2) Arrojar muestras  $\{(T_1^*, \delta_1^*), \dots, (T_n^*, \delta_n^*)\}$  a partir de dicha distribución empírica.

$$\text{Esto es tanto como decir que } P((T^*, \delta^*) = (T_i, \delta_i)) = \frac{1}{n}, \text{ para } i = 1, \dots, n.$$

Para esto se implementa en R un bucle que nos permita arrojar las 1000 muestras bootstraps, utilizando la función *sample* en R.

Al mismo tiempo en este bucle se calcula el estimador de Kaplan-Meier el cual también se genera 1000 veces y cuyos resultados se guardan en una lista y a continuación se obtiene la grafica de dichas curvas supervivencia bootstrap de Kaplan Meier frente a las curva de supervivencia inicial.

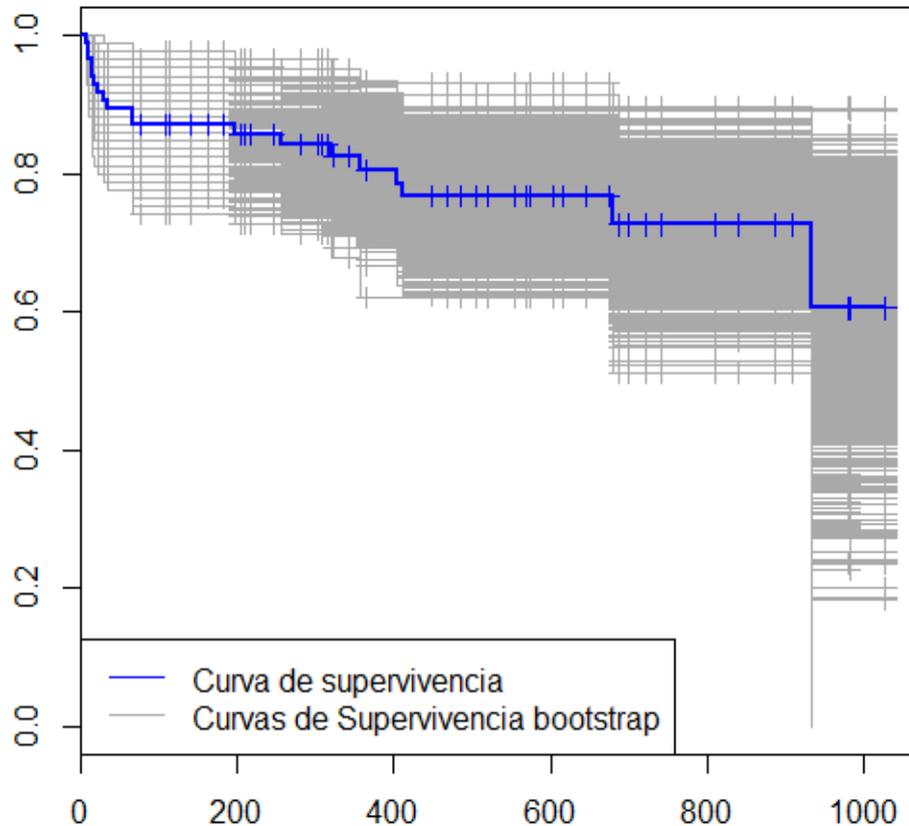


Gráfico 13: Curva de Supervivencia frente los diferentes curvas de supervivencia bootstrap.

3) Evaluar el estadístico de interés en el vector que contiene la remuestra

bootstrap:  $R(\vec{T}^*, \vec{\delta}^*) = D_n^* = \text{Sup}_{t \in \mathbb{R}} |\hat{F}(t)^* - \hat{F}(t)|$  con  $\vec{T}^* = (T_1^*, \dots, T_n^*)$  y  $\vec{\delta}^* = (\delta_1^*, \dots, \delta_n^*)$ .

Siendo nuestro estadístico de interés inicial a aproximar:  $R(\vec{T}, \vec{\delta}) = D_n = \text{Sup}_{t \in \mathbb{R}} |\hat{F}(t) - F(t)|$

Para ello se ha implementado en R un segundo bucle utilizando la información guarda en el bucle anterior, en el que guardamos los 1000 estadístico

bootstrap  $R(\vec{T}^*, \vec{\delta}^*) = D_n^* = \text{Sup}_{t \in \mathbb{R}} |\hat{F}(t)^* - \hat{F}(t)|$  el cual posteriormente ordenamos de forma accedente:  $D_1^* < D_2^* < \dots < D_{1000}^*$

- 4) Aproximar la distribución en el muestreo del estadístico de interés  $R(\vec{T}, \vec{\delta}) = D_n = \sup |\hat{F}(t) - F(t)|$ , por la distribución en el remuestreo de su análogo bootstrap  $R(\vec{T}^*, \vec{\delta}^*) = D_n^* = \sup_{t \in \mathbb{R}} |\hat{F}(t)^* - \hat{F}(t)|$

Para aproximar nuestro estadístico de interés tomamos a partir de los estadístico bootstrap obtenidos y ordenados, tomamos el cuantil en  $[(1 - \alpha)B] = [(1 - 0.05)1000]$  es decir al 95% de nivel de confianza, esto es:

$$d_{n,\alpha}^* = D_n^{*[(1-\alpha)B]} = D_n^{*[(1-0.05)1000]} = 0.1358046$$

- 5) Finalmente se obtiene los intervalos de confianza punto a punto tomando la banda de intervalo inferior y superior como la suma y restando el estadístico respectivamente, esto es:

$$P(\sup |\hat{F}(t) - F(t)| \leq d_{n,\alpha}^*) = 1 - \alpha$$

$$P(F(t) \in [\hat{F}(t) - d_{n,\alpha}^*, \hat{F}(t) + d_{n,\alpha}^*]) = 1 - \alpha$$

Se calcula para los siguiente tiempos específicos o de interes 6,17,67,167,127,267,367,467,567,667,767,900 y cuyos resultado pueden verse en la siguiente tabla y grafica correspondiente, que ilustra la curva de supervivencia es decir el estimador de Kaplan Meier con los intervalos de confianza construidos a partir del bootstrap utilizado el estadístico de aproximación estimado.

Tabla N° 05

<i>time</i>	<i>survival</i>	<i>LimInf_25%*</i>	<i>LimSup_75%*</i>
6	0.9882353	0.8524307	1.1240399
17	0.9294118	0.7936072	1.0652163
67	0.8705882	0.7347837	1.0063928
127	0.8705882	0.7347837	1.0063928
167	0.8705882	0.7347837	1.0063928
267	0.841682	0.7058774	0.9774866
367	0.8054163	0.6696117	0.9412209
467	0.7661277	0.6303231	0.9019323
567	0.7661277	0.6303231	0.9019323
667	0.7661277	0.6303231	0.9019323
767	0.7258052	0.5900006	0.8616098
900	0.7258052	0.5900006	0.8616098

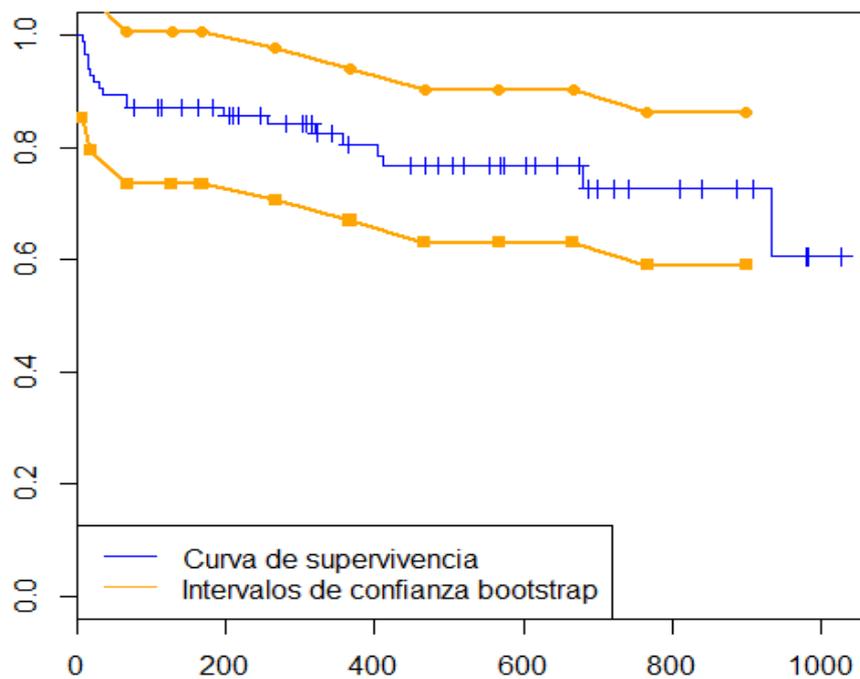


Gráfico 14: Curva de Supervivencia y sus Intervalos de Confianza Bootstrap.

### 3.5. MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE DE COX

En este apartado se tiene la finalidad de estimar el efecto de las variables de estudio sobre los tiempos de supervivencia de los pacientes sometidos a remplazo valvular aórtico catéter, en la sección anterior se realizó un análisis exploratorio de la situación de supervivencia de los pacientes; en esta sección se pretende llegar a estimar un modelo que permita explicar la supervivencia de los pacientes sometidos a remplazo valvular a partir de una serie de covariables que se tomaron al paciente en el área de cardiología del Hospital Universitario, así también uno de los objetivos de nuestro estudio es determinar el efecto de la variable *bnpp* mediante su transformación logarítmica *lnbnpp* como nuevo biomarcador para lo cual:

Se procederá de la siguiente manera, inicialmente se procederá con la obtención del mejor conjunto de covariables o variables explicativas a partir de un modelo de regresión múltiple de Cox que contenga todas las covariables con que se cuenta, exceptuando la inclusión de la covariable *lnbnpp*, con intenciones de incluir posteriormente al mejor modelo obtenido para realizar comparaciones con su inclusión, el método utilizado para la elección de un modelo adecuado, será mediante el criterio del estadístico AIC, haremos uso de índices de comparaciones como de concordancia, Hazard Ratio, AUCs, uso de las curvas ROC para visualizar el comportamiento de la clasificación que realiza nuestro modelo adecuado obtenido frente al modelo con la inclusión de la covariable *lnbnpp*, así también obtendremos el intervalo de confianza bootstrap para la curva ROC.

Todo el procedimiento descrito se realizará utilizando funciones, herramientas, librerías adecuadas del programa estadístico libre *R* versión 2.14.

Tabla N° 06: Modelos de regresión múltiple de Cox con los estadísticos de evaluación y selección para obtener el modelos de regresión múltiple de Cox adecuado.

Modelo	Variable excluido	Concordance	Rsquare	Likelihood ratio test		Wald test		Score (logrank) test		AIC
				Est.	p-val.	Est.	p-val.	Est.	p-val.	
M0	No	0.788	0.26	25.63	0.108	21.43	0.258	25.19	0.12	162.71
M1	Si	0.732	0.173	16.16	0.04	12.84	0.118	14.27	0.075	152.18
M2	Si	0.692	0.135	12.31	0.016	9.88	0.043	11.39	0.023	148.03
M3	+lbnpp	0.73	0.166	15.41	0.008	12.17	0.033	13.81	0.017	146.93
M4	-	0.689	0.045	3.92	0.048	4.4	0.036	4.54	0.033	150.42
M5	-	0.698	0.087	7.75	0.005	7.47	0.006	7.53	0.006	146.59

Donde a priori se genera un modelo de regresión múltiple de Cox que contiene todas las covariables obtenidas en la base de datos entre variables continuas y de variables de tipo factor, la que denominamos como modelo *M0* que a continuación se muestra:

$$M0 = \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus} == 1) \sim \text{edad} + \text{peso} + \text{talla} + \text{imc} + \text{euroscore} + \text{nyha} + \text{hta} + \text{dm} + \text{dlp} + \text{eac} + \text{icppre} + \text{irc} + \text{epoc} + \text{crea} + \text{mdrd} + \text{hb} + \text{fe}, \text{data} = \text{taviimp})$$

Los detalles de este modelo se muestran en la tabla N° 06, así, el test de Likelihood ratio (RV) confirma que el modelo no es explicativo, también el test de Wald y el logrank y se obtiene un AIC igual a 162.71. A continuación haremos un análisis exhaustivo de las covariables que se consideraron en el modelo *M0* según conceptos de la medicina, podemos observar que se tiene:

**Índice de masa Corporal (*imc*):** esta en función de talla y peso.

**Sistema Europeo de Evaluación de Riesgo Cardíaco Operativo (*euroscore*):** esta en función de edad (*edad*), sexo (*sexo*), bronquitis crónica (*epoc*), niveles de creatinina (*crea*) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (*fe*).

**Diabetes mellitus (*dm*):** tiene un vínculo y/o relación fuerte con la presencia o no de dislipemia (*dlp*).

**Grado de insuficiencia cardíaca por la New York Heart Association (*nyha*):** mide lo mismo que la covariable insuficiencia cardíaca previa del paciente (*icppre*)

**Tasa de filtrado glomerular(*mdrd*):** mide lo mismo que insuficiencia renal crónica (*irc*),

Bajo esta clasificación e identificación de las relaciones de las covariables, a continuación se creará un modelo de regresión múltiple de Cox excluyendo las covariables que están incluidos en otras ó que explican lo mismo que otras según las relaciones encontradas y descritas anteriormente, por lo que no serán incluidos en el modelo siguiente por razones de no crear problemas de colinealidad. Siendo el modelo *M1* como:

$M1 = \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus} == 1) \sim \text{imc} + \text{euroscore} + \text{nyha} + \text{hta} + \text{dm} + \text{eac} + \text{mdrd} + \text{hb}, \text{data} = \text{taviimp})$

Los detalles de este modelo se muestran en la tabla N° 06, así, El test de Likelihood ratio (RV) confirma que el modelo es explicativo pero muy al límite, sin embargo el test de Wald y el logrank indican que el modelo no es explicativo y se obtiene un AIC igual a 152.18 lo cual se observa que mejora al modelo inicial *M0*, además podemos observar que las variables *hb*, *mdrd*, *hta* y *eac* no resultan ser significativos para el modelo *M1*.

A continuación procederá a la elección del modelo adecuado que contenga covariables significativas y un AIC menor, para ello haremos uso de la función *stepAIC* de la librería *MASS* en *R*, aplicando esta función al modelo *M1* nos sugiere el siguiente modelo *M2*:

$M2 = \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus} == 1) \sim \text{euroscore} + \text{factor}(\text{nyha}) + \text{factor}(\text{dm}), \text{data} = \text{taviimp})$

Este modelo según la tabla N° 06, el test de Likelihood ratio (RV) confirma que el modelo es explicativo, también el test de Wald y el logrank lo confirma esta afirmación y se obtiene un AIC igual a 148.03 que resulta ser menor respecto a los

modelos anteriores, además presenta como covariables (*euroscore*, *nyha* y *dm*) que resultan ser significativas al 5% de nivel de significación es decir que aportan al modelo de regresión múltiple de Cox *M2*.

A continuación se construye un modelo de regresión múltiple de Cox incluyendo la covariable *lbnpp* al modelo *M2*, que la denotamos como modelo *M3*:

$$M3 = \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus} == 1) \sim \text{euroscore} + \text{factor}(\text{nyha}) + \text{factor}(\text{dm}) + \text{lbnpp}, \text{data} = \text{taviimp})$$

Este modelo según la tabla N° 06 indica que según el test de Likelihood ratio (RV) confirma que el modelo es explicativo, también el test de Wald y el logrank lo confirma esta afirmación y se logra obtener un AIC igual a 146.93, y también sus covariables son significativas pero al 10% de pero sin embargo la presencia de la variable *dm* resulta ser significativa a un 5%, por lo que podríamos afirmar que la inclusión de la variable *lbnpp* parece ser importante para el modelo, nos da buenos indicios que sea un nuevo biomarcador pero para afirmar con certeza esta afirmación continuaremos el estudio con los siguientes análisis.

Bajo las intenciones de lo lograr el objetivo de este apartado construiremos los modelos siguientes *M4* y *M5* que únicamente dependen de una covariable *euroscore* y *lbnpp* respectivamente que vendrían a ser:

$$M4 = \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus} == 1) \sim \text{euroscore}, \text{data} = \text{taviimp})$$
$$M5 = \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus} == 1) \sim \text{lbnpp}, \text{data} = \text{taviimp})$$

Podemos apreciar en la tabla N° 06 que el modelo *M4* según el test de Likelihood ratio test (RV) confirma que el modelo es explicativo pero en el límite por que el p valor es 0.048 bastante próxima a 0.05, pero el test de Wald y el logrank lo confirma que el modelo es explicativo y la variable *euroscore* es significativo y un AIC igual a 150.42. Mientras que el modelo *M5* según los tres test respectivos resulta ser un

modelo explicativo y la variable *lbnpp* resulta ser muy significativo y obteniendo un AIC igual a 146.59 que es bastante próximo al modelo *M2* que obtuvimos como mejor modelo.

### ANÁLISIS DE MODELOS *M2*

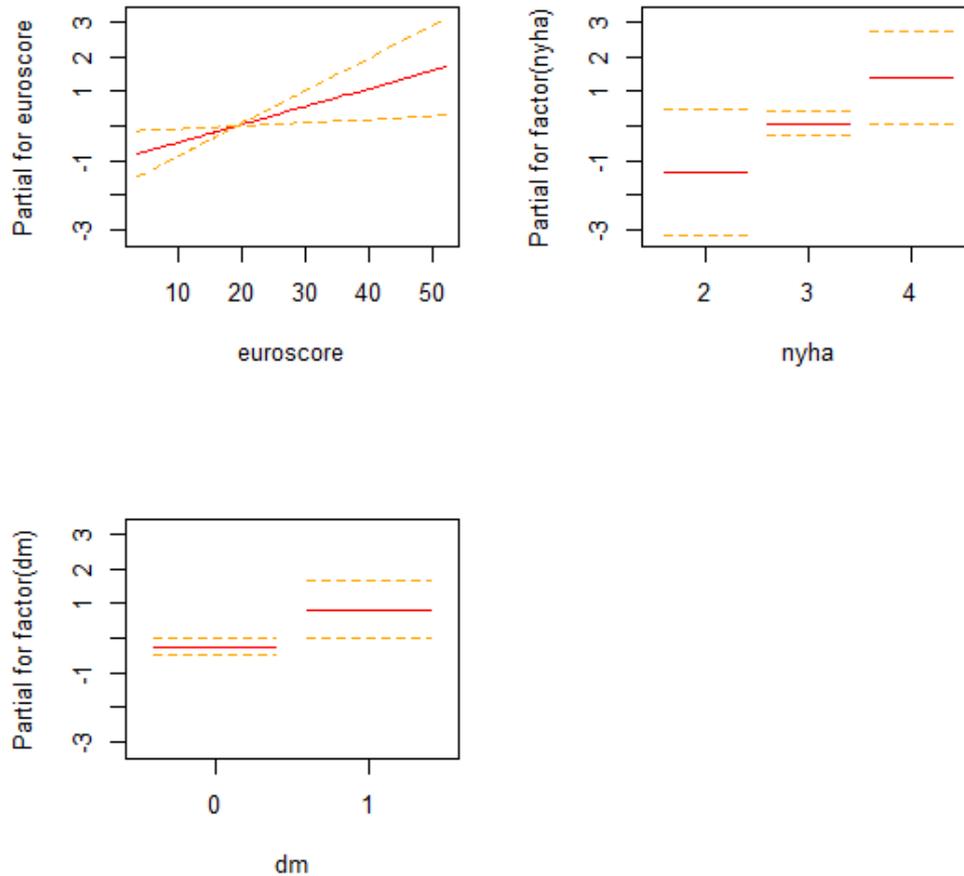


Grafico 15: Efectos Parciales de la covariables del modelo *M2*

En el gráfico podemos apreciar los efectos parciales de las variables explicativas o covariables con sus bandas de confianza puntuales al 95% para el modelo *M2* obtenido.

Para realizar la prueba de hipótesis de proporcionalidad de riesgos de regresión Cox *M2* se utilizó la función *cox.zph* de la librería *survival* y podemos apreciar a continuación:

Tabla N° 07:			
	rho	chisq	p
euroscore	0.225	0.789	0.374
factor (nyha)3	-0.243	0.908	0.341
factor (nyha)4	0.102	0.152	0.697
factor(dm)1	0.247	1.340	0.247
GLOBAL	NA	5.228	<b>0.265</b>

Hay evidencia estadística de proporcionalidad de los riesgos.

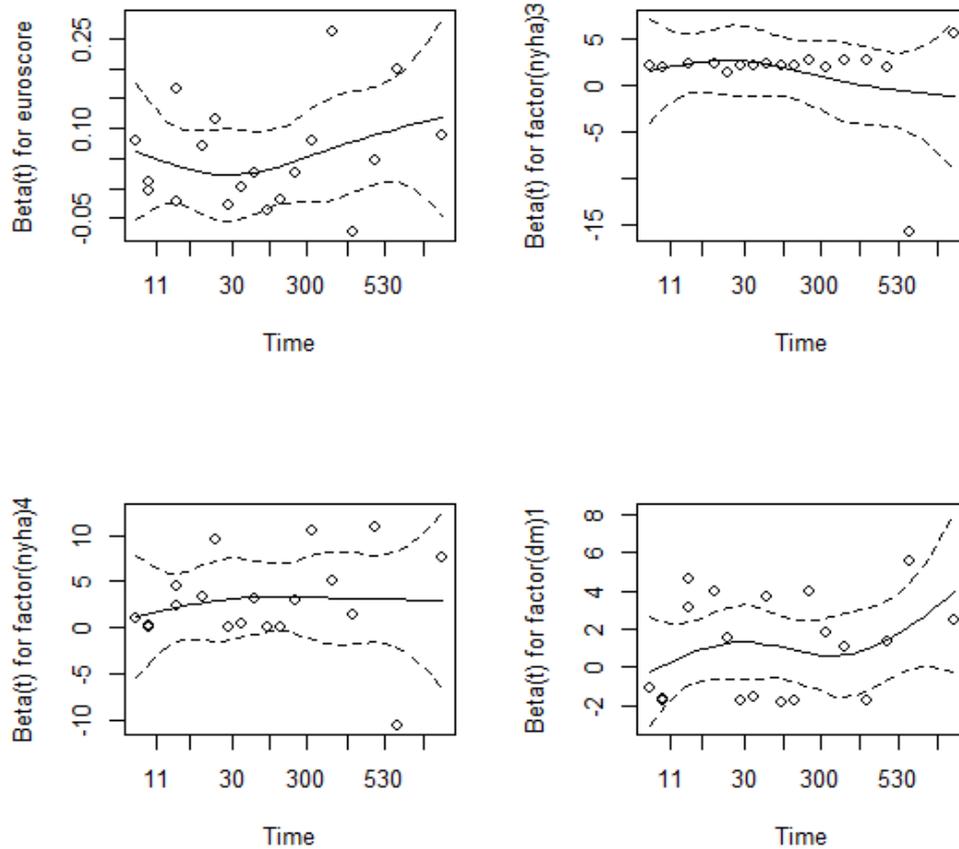


Gráfico 16: Residuos de Schoenfeld Tipificados para el modelo  $M_2$

Los gráficos no muestran la existencia de tendencia, por tanto, los riesgos son proporcionales, además se puede apreciar a una impresión visual que a lo largo del tiempo se mantienen constantes los riesgos proporcionales respecto a cada covariable.

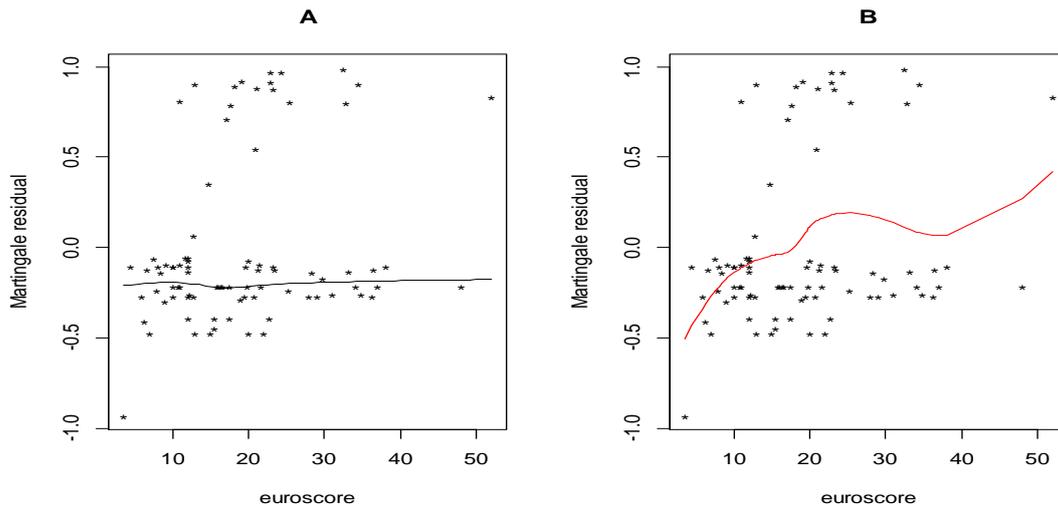


Gráfico 17: Gráfico de los residuos de martingale para *euroscore*

Estos gráfico de los residuos de martingale, son utilizados para verificar la forma funcional de un predictor continuo, en este caso del predictor *euroscore*, en el gráfico A se muestra el efecto lineal de la variable, en el gráfico B se incluye una línea no paramétrica el cual relativamente sugiere un efecto lineal como tal se observa.

Como parte del diagnostico de los datos pintamos los siguientes gráficos con los residuos como se muestran en el siguiente gráfico.

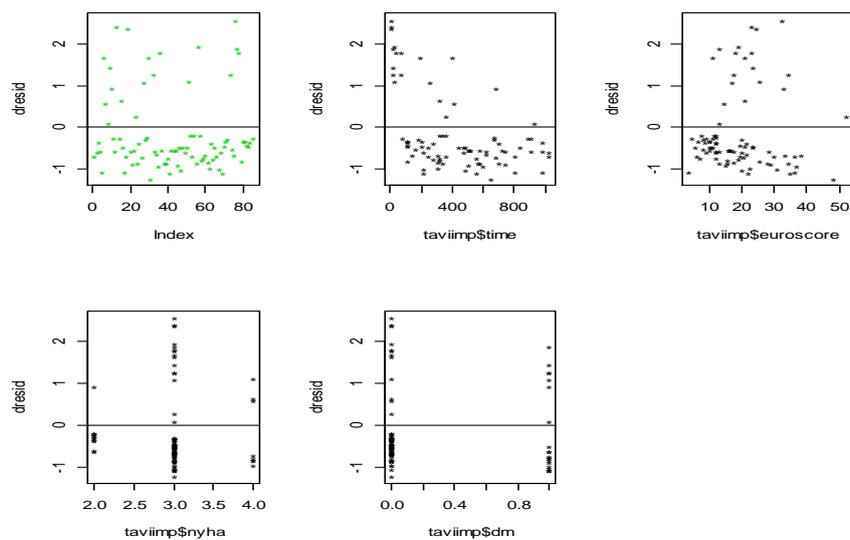


Gráfico 18: Análisis de Residuos del Modelo M2

Podemos apreciar que los residuos son distribuidos simétricamente en torno a cero para el tiempo y para las covariables que consideramos en el modelo.

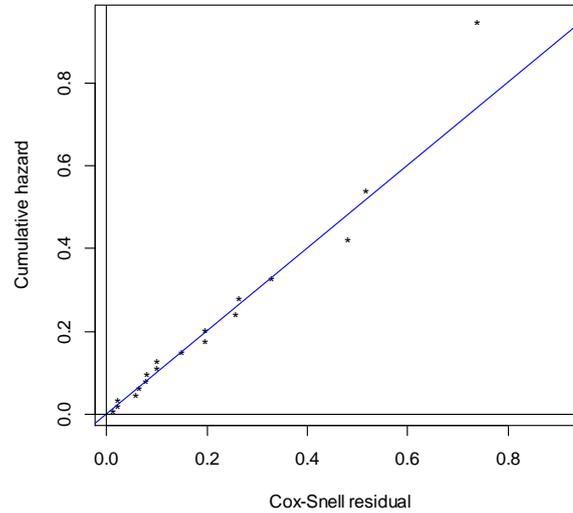


Gráfico 19: Diagnóstico del Modelo *M2*

Como se puede apreciar los residuos recaen en la línea recta aproximadamente la mayoría, excepto el últimos, pero en general podemos indicar que el diagnostico modelo esta bien y/o adecuado.

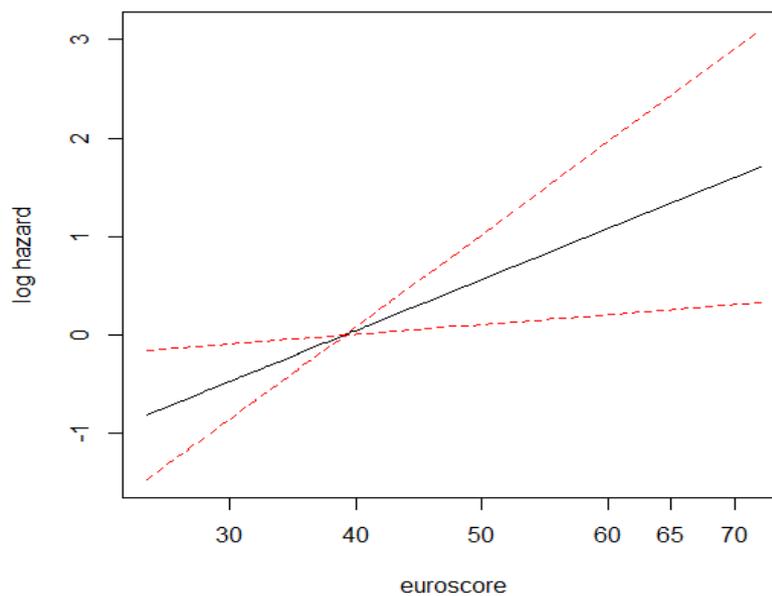


Gráfico N° 20: Predicciones de las variables del modelo *M2*

Podemos apreciar en este gráfico la predicción de las covariables *euroscore*, con sus respectivas bandas de confianza con un 5% de nivel de significación, los que se asemejan al que se obtuvo en los efectos de la variable. Se muestra la predicción para valores de *euroscore* altos entre 52.1 a 75 con sus respectivas bandas de confianza.

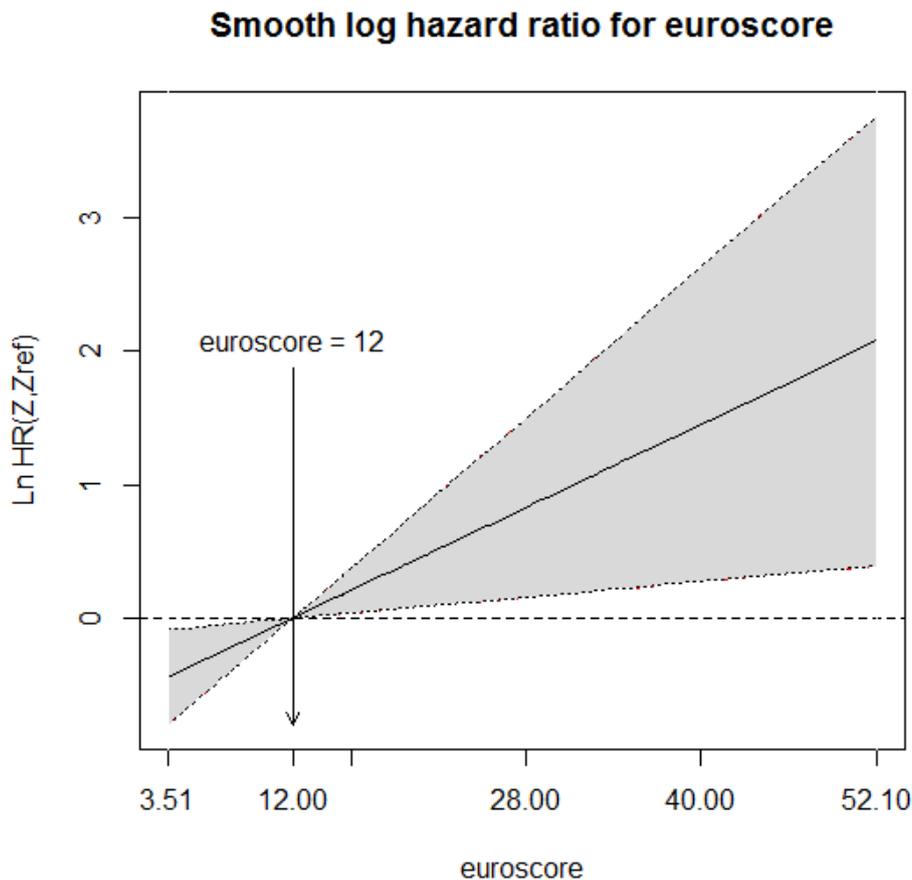


Gráfico 21: Smooth Log Hazard ratio

Suavizamiento del logaritmo de la razón o tasa de riesgo con 95% de banda de confianza para *euroscore* toma como valor de referencia 12; esto es que a valore mayores a 12 en *euroscore* la razón/tasa de riesgo de muerte aumenta de los pacientes, así también pacientes con Grado de insuficiencia cardíaca (*nyha*) mayor a III y que tengan diabetes mellitus (*dm*) aumentan la razón/tasa de riesgo de que muera el paciente que es sometido al remplazo valvular aórtico catéter.

**ANÁLISIS DE MODELOS M3**

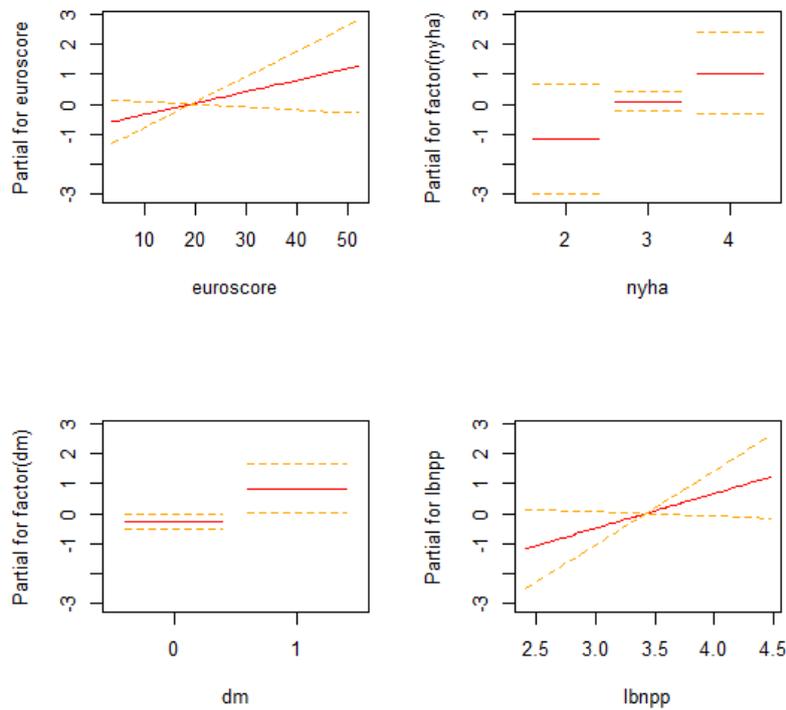


Gráfico 22: Efectos Parciales de las covariables del modelo M2

En el gráfico podemos apreciar los efectos parciales de las variables explicativas o covariables con sus bandas de confianza puntuales al 95% para el modelo M3 donde se incluyo la covariable transformada de *bnpp* como *lbnpp*.

Para realizar la prueba de hipótesis de proporcionalidad de riesgos de regresión Cox M3 se utilizo la función *cox.zph* de la librería *survival* y cuyos resultados se muestra en:

Tabla N° 08:

	rho	chisq	p
euroscore	0.328	1.867	0.172
factor (nyha)3	-0.207	0.670	0.413
factor (nyha)4	0.162	0.394	0.530
factor(dm)	0.241	1.203	0.273
lbnnp	-0.207	1.023	0.312
GLOBAL	NA	6.403	<b>0.269</b>

Hay evidencia estadística de proporcionalidad de los riesgos.

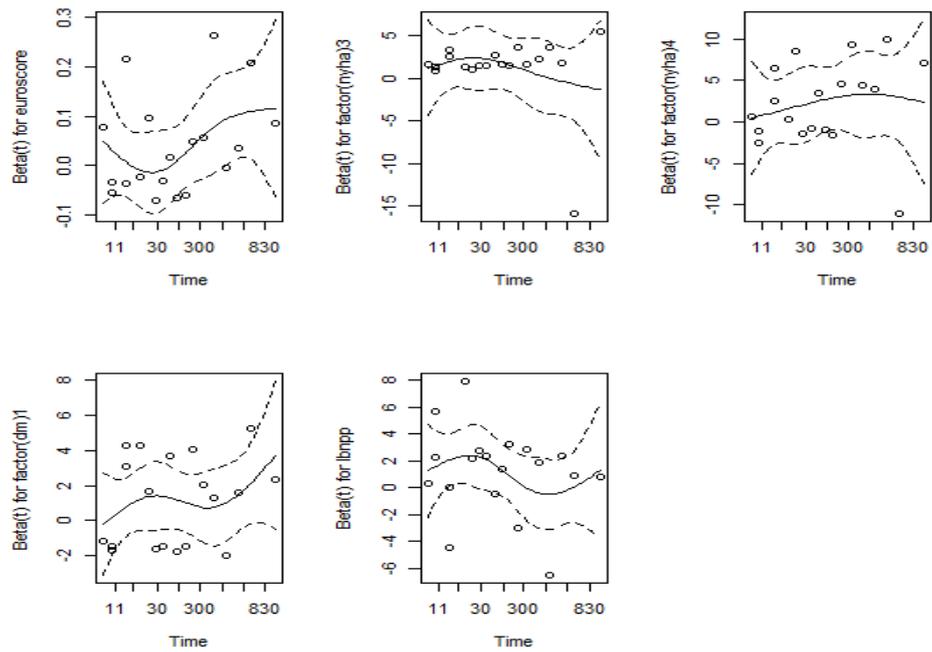


Gráfico 23: Residuos de Schoenfeld Tipificados para  $M3$

Los gráficos no muestran la existencia de tendencia, por tanto, de riesgos los riesgos son proporcionales, además se puede apreciar a una impresión visual que a lo largo del tiempo se mantienen constantes los riesgos proporcionales respecto a cada covariable incluido nuestra covariable de interés *lbhpp*.

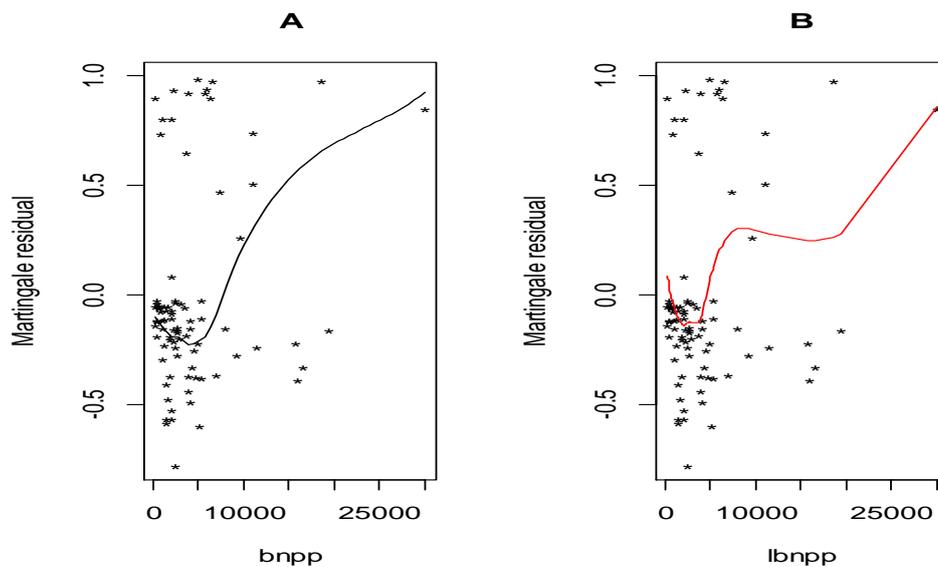


Gráfico 24: Grafico de los residuos de martingale

Estos gráfico de los residuos de martingale, son utilizados para verificar la forma funcional de un predictor continuo, en este caso del predictor *bnpp*, en el gráfico A se muestra el efecto de *bnpp* que no tiende a ser lineal, en el gráfico B se incluye una línea no paramétrica el cual relativamente sugiere un efecto logarítmico (más que lineal) de *bnpp*, luego una transformación logarítmica de *bnpp* es adecuada a la hora de introducir el regresor en el modelo tal como se viene analizando el modelo M3 se introdujo la variable transformada.

Como parte del diagnostico de los datos pintamos los siguientes gráficos con los residuos como se muestran en el siguiente grafico.

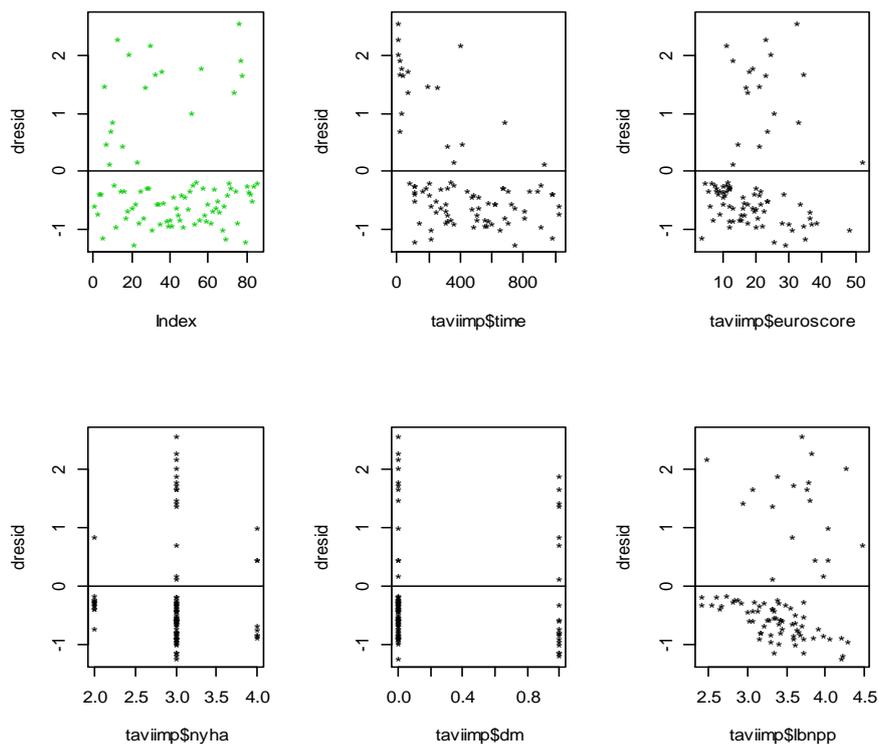


Grafico N° 25: Análisis de Residuos del Modelo M3

Podemos apreciar que los residuos son distribuidos simétricamente en torno a cero para el tiempo y para las covariables que consideramos en el modelo M3.

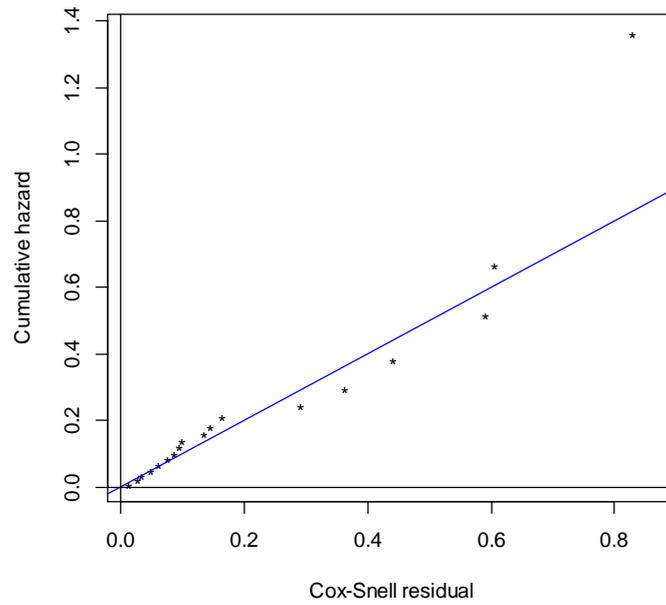


Gráfico 26: Plot de Cox-Snell residuales para el Diagnóstico del Modelo M3

Como se puede apreciar los residuos recaen en la línea recta la mayoría, excepto dos de los últimos, pero en general podemos indicar que el diagnostico modelo esta bien.

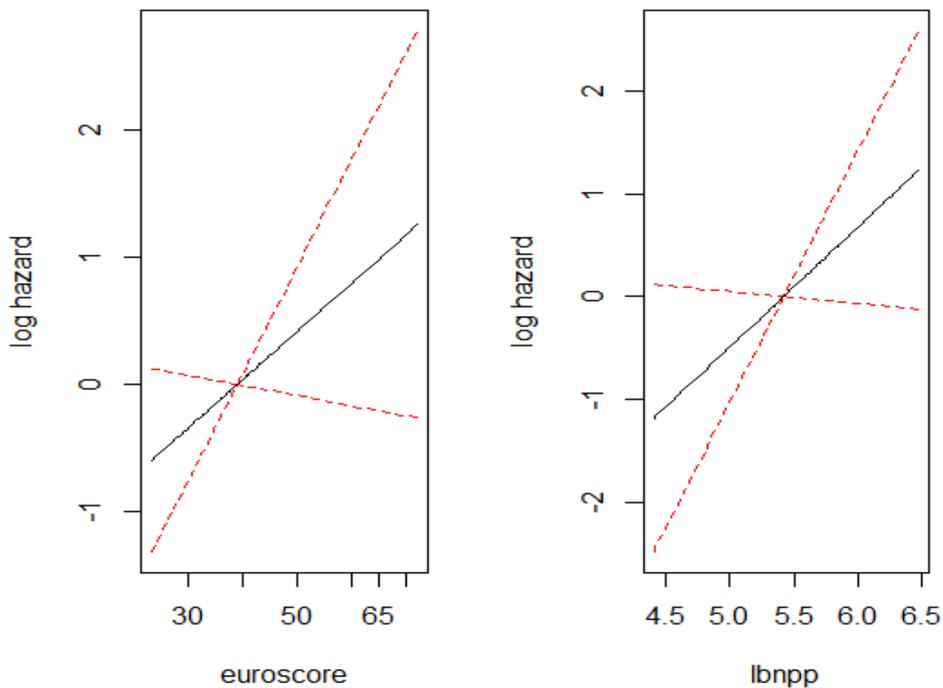


Gráfico N° 27: Predicciones de las variables del modelo M3

Podemos apreciar en este gráfico la predicción de las covariables *euroscore* y *lnbnp* con sus respectivas bandas de confianza con un 5% de nivel de significación, los que se asemejan al que se obtuvo en los efectos de la variable. Se muestra la predicción para valores de *euroscore* altos entre 52.1 a 75, así también para *lnbnp* para valores entre 4.5 a 6.5, ambos con sus respectivas bandas de confianza.

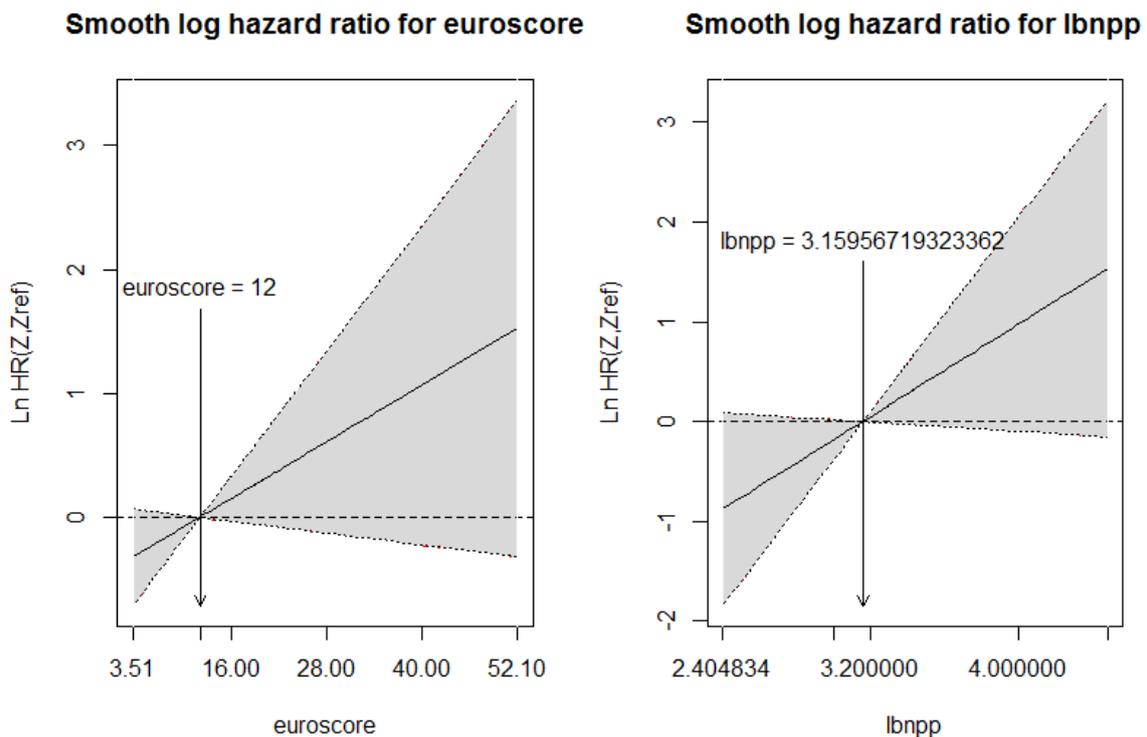


Gráfico 28: Smooth Log Hazard ratio para el modelo M3

Suavizamiento del logaritmo de la razón o tasa de riesgo con 95% de banda de confianza, para valores de *euroscore* mayores del valor de referencia 12 la razón/tasa de riesgo de muerte aumenta en los pacientes, así también pacientes con Grado de insuficiencia cardíaca (*nyha*) mayor a III y que tengan diabetes mellitus (*dm*) aumentan la razón/tasa de riesgo de que muera el paciente que es sometido al remplazo valvular aórtico catéter. Además indicar que a valores mayores de  $lnbnp = 3.1596$  esto es equivalente a decir que para valores mayores  $bnp = anti.log_{10}(3.1596) = 1444$  también aumenta la razón/tasa de riesgo de que muera el paciente.

Realizado el análisis de los modelos *M2* y *M3*, podemos afirmar que la inclusión de Niveles Plasmáticos de pro-peptido atrial natriurético tipo B *bnpp* con su transformación logarítmica al modelo *M2* mejora el modelo y resulta ser significativo por tanto son antecedentes para poder confirmar que podría ser un nuevo biomarcador pronostico, pero para ello a continuación se procederá a realizar una análisis y comparación específicos haciendo uso de índices de concordancia, AUCs, Hazard Ratio así también curvas ROC para poder visualizar con mas claridad su efecto en el modelo.

**Comparación de c índices de concordancia entre dos marcadores.**

Para realizar la comparación de índices de concordancia utilizamos la función *cindex.comp* de la librería *survcomp*, esta función compara dos índices de concordancia, calcula a partir de los mismos datos mediante el uso de la función *concordance.index*. La prueba estadística es una prueba de la t de Student para muestras dependientes.

Tabla N° 09

<i>c.index_(M2)</i>	<i>c.index_(M3)</i>	<i>c.index_(M4)</i>	<i>c.index_(M5)</i>	<i>p.valor</i>
0.692	0.733	-	-	0.016
-	0.733	0.689	-	0.132
-	0.733	-	0.698	0.231
-	-	0.689	0.698	0.437
0.692	-	-	0.698	0.536

Comparando el índice de concordancia del modelo *M3* con la inclusión de la covariable *bnpp*, con el índice de concordancia del modelo *M2* resulta ser significativo es decir que  $c.index_(M3) > c.index_(M2)$ , pero sin embargo comparado con el índice de concordancia para el modelo *M4* - *c.index\_(M4)* y *M5* - *c.index\_(M5)* nos resulta no significativo. Pero comparando el índice de concordancia *M5* (modelo que contiene únicamente *bnpp*) con el del modelo *M4* (modelo que contiene únicamente *euroscore*) y *M1* no resultan ser significativos.

### Función para comparar dos IAUCs a través del Tiempo-Dependiente de las Curvas ROC.

Para realizar la comparación de los IAUCs de dos áreas integradas bajo la curva (IAUC) a través de los resultados en función del tiempo de las curvas ROC en algunos puntos en el tiempo, se utilizara la función de *iauc.comp* de la librería *survcomp*, la prueba estadística es un test de Wilcoxon para muestras dependientes.

Tabla N° 11

<i>IAUC1(M2)</i>	<i>IAUC2(M3)</i>	<i>IAUC3(M4)</i>	<i>IAUC4(M5)</i>	<i>p. valor</i>
0.7	0.74	-	-	0.000
-	0.74	0.686	-	0.019
-	0.74	-	0.71	0.006
-	-	0.686	0.709	0.093

Obtenemos un *p – valor* es significativo de la prueba de Wilcoxon de suma de rangos comparando el IAUC2 del modelo M2 respecto al IAUC1 del modelo M1 y al IAUC4 del modelo M5. Pero podemos obtener un *p – valor* no significativo cuando se compara IAUC2 del modelo M2 con el IAUC3 del modelo M4 así también la comparación del *iauc4* del modelo M5 con el respecto a los IAUC3 del modelo M4.

### Función para comparar dos IBSCs.

Utilizaremos la función *ibsc.comp* de la librería *survcomp* compara dos anotaciones integradas Briers (IBSC) a través de la estimación de las puntuaciones de Brier (BSC) en algunos puntos en el tiempo. La prueba estadística es un test de Wilcoxon para muestras dependientes.

En nuestro caso se obtiene:

Tabla N° 12

<i>IBSC1(M2)</i>	<i>IBSC2(M3)</i>	<i>IBSC4(M4)</i>	<i>IBSC3(M5)</i>	<i>p. valor</i>
-	-	0.167	0.158	0.000
0.119	0.123	-	-	0.000
-	0.123	-	0.158	0.000
-	0.123	0.167	-	0.000

Por consiguiente podemos indicar que la comparación de los IBSCs de la variable *lnbnp* respecto a *euroscore* es significativa, es decir, el IBSC *lnbnp* es mayor el de *euroscore*. Así también la comparación de IBSCs del modelo M3 respecto al IBSCs del modelo M2 y los modelo con covariables únicas de *euroscore* y *lnbnp* respectivamente resultan ser significativas, es decir IBSCs del modelo M3 es mayos respecto a los demás modelos.

**Función para calcular dependencia de las curvas ROC en el tiempo.**

La función que utilizamos es *tdrocc* para calcular la dependencia de las curvas ROC en el tiempo para las covariables *lnbnp* y *euroscore* para diferentes tiempos (30, 90, 180, 365 días), el que puede visualizarse en la siguiente gráfica:

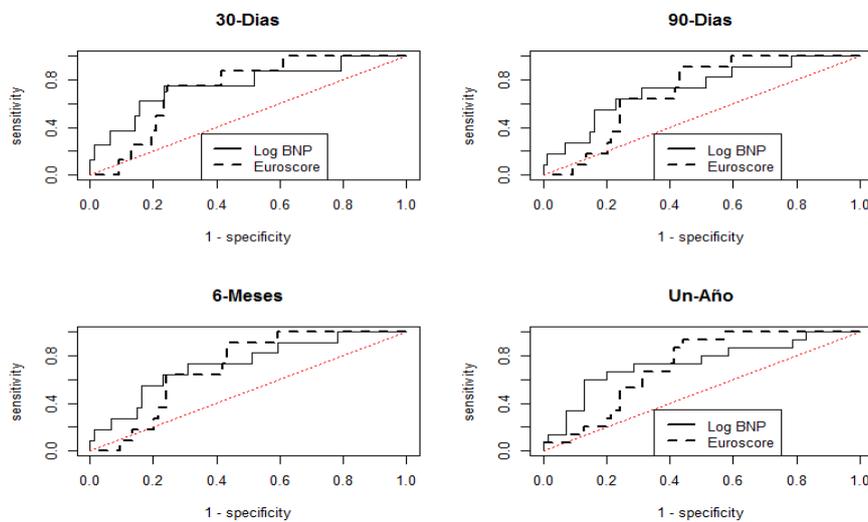


Gráfico 29: Curvas ROC para diferentes tiempos de *bnpp* y *euroscore*

Se puede apreciar el análisis de las Curvas ROC de las covariables *lnbnp* y *euroscore* para predecir la mortalidad en los diferentes tiempos considerados.

### 3.6. ANÁLISIS DE CURVAS ROC

Para ello consideraremos los siguientes modelos de regresión múltiple de Cox de interés.

```
fit0 <- coxph(Surv(time, exitus)~ euroscore + factor(nyha) + factor(dm), taviimp)
fit1 <- coxph(Surv(time, exitus)~ euroscore + factor(nyha) + factor(dm) + lbnpp, taviimp)
fit2 <- coxph(Surv(time, exitus)~ euroscore, taviimp)
fit3 <- coxph(Surv(time, exitus)~ lbnpp, taviimp)
```

A continuación extraemos los predictores lineales de cada modelo y adjuntamos nuestra base de datos *taviimp*.

```
taviimp$eta0 <- fit0$linear.predictors
taviimp$eta1 <- fit1$linear.predictors
taviimp$eta2 <- fit2$linear.predictors
taviimp$eta3 <- fit3$linear.predictors
```

Utilizando la función *survivalROC* la librería *survivalROC* hallamos los AUC de los modelos considerado, resumido en la siguiente tabla:

Tabla N° 13

AUC del modelos <i>fit0</i>	AUC del modelos <i>fit1</i>	AUC del modelos <i>fit2</i>	AUC del modelos <i>fit3</i>
0.738	<b>0.838</b>	0.771	0.751

Podemos obtener que el área bajo la curva ROC en el tiempo (AUC) para el modelo *M3* resulte ser mayor respecto a los demás modelos. Podemos apreciar que el modelo *M3* es el modelo *M2* en el que se añadió la variable *lbnpp* y resulta ser mejor, lo que nos estaría confirmando que la covariable *bnpp* aporta significativamente por lo que podríamos afirmar que es un biomarcador pronóstico, puesto que mejora la capacidad de discriminación del test de clasificación de pacientes que murieron y no murieron.

También podemos apreciar lo mucho que aporta y explica cuando únicamente consideramos el modelo de regresión de Cox *M5* con covariable *lbnpp*, es otro de los motivos que nos estaría permitiendo encaminarnos a confirmar que *bnpp* juega un rol importante en el un modelo de regresión de pronóstico de Cox.

A continuación mostramos las diferentes curvas ROC de los modelos considerados:

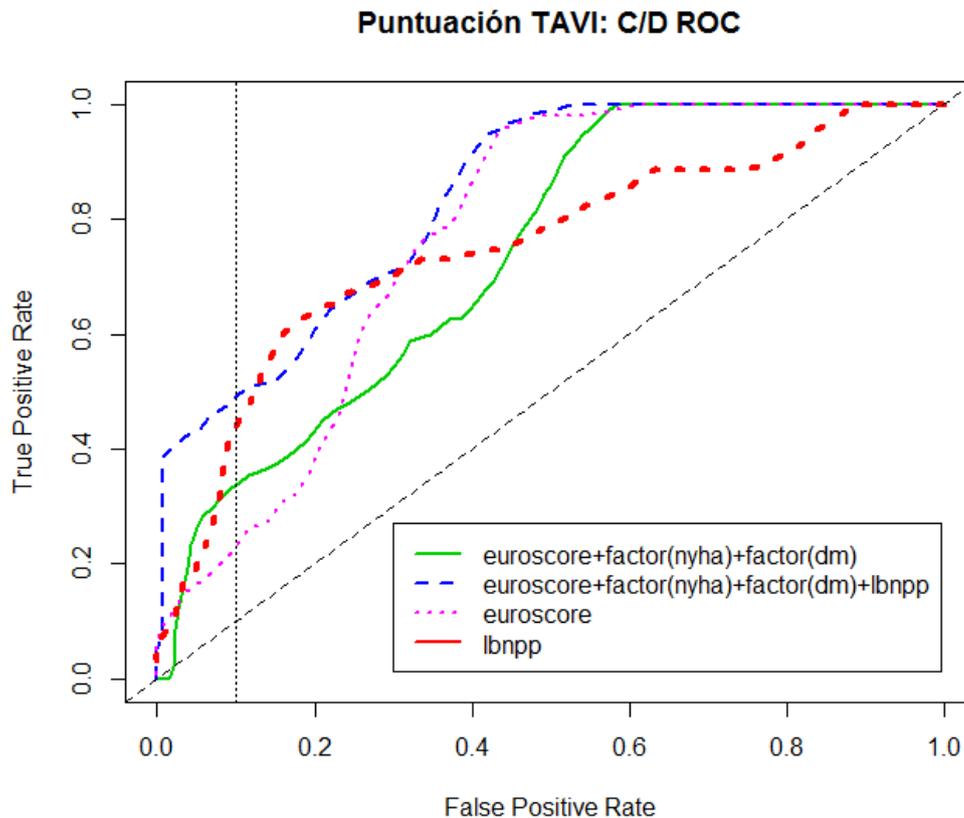


Gráfico 30: Curvas ROC para los diferentes modelos.

Se puede visualizar que el modelo *M3* que tiene como covariables *euroscore*, *nyha*, *dm* y *lbnpp* resulta tener la curva ROC que tiene un comportamiento mejor de clasificación que se mantiene frente a los demás, en especial marca diferencia notoria a la curva ROC del modelo *M2* que contiene como covariables *euroscore*, *nyha* y *dm*.

Por otra parte podemos ver el comportamiento de las curvas ROC para los modelos *M4* (*euroscore*) vemos que al inicio no clasifica tan bien pero después mejora, sin embargo el modelo *M5* (*lbnpp*) al inicio clasifica bien pero después es deficiente.

En general la curva ROC del modelo *M3* tiene un mejor comportamiento de clasificación frente a las curvas de los modelos *M2*, *M4* y *M5* considerados en el estudio.

La sensibilidad es definida como la fracción de los verdaderos positivos (VP)

La especificidad como la fracción de los verdaderos Negativo (VN)

### 3.7. BOOTSTRAP PARA REGRESIÓN MÚLTIPLE DE COX Y CURVAS ROC

En este apartado construiremos una banda de confianza bootstrap para la curva ROC para el modelo  $M3 = fit = coxph(Surv(time, exitus == 1) \sim euroscore + factor(nyha) + factor(dm) + lbnpp, data = taviimp)$ , que resultó como mejor modelo con la inclusión de la covariable *lbnpp*, para ello plantemos y describamos el procedimiento seguido para su obtención como sigue:

- 1) Se crea una función de interpolación en R
- 2) Construir la distribución empírica  $F_n^{ROC}$  y la muestra  $\{(T_1, \delta_1, X_{1j}), \dots, (T_n, \delta_n, X_{nj})\}, j = 1, \dots, p$ , esto es  $T$  es la variable "time" en nuestro caso,  $\delta_i$  es la variable "exitus" que vendría a ser la concomitante si hay censura y  $X_{ij}$  son las covariables del modelo.
- 3) Generar las muestras  $\{(T_1^*, \delta_1^*, X_{1j}^*), \dots, (T_n^*, \delta_n^*, X_{nj}^*)\}$  bootstrap. Esto es tanto como decir que  $P((T^*, \delta^*, X_{ij}^*) = (T_i, \delta_i, X_{ij})) = \frac{1}{n}, para i = 1, \dots, n.$   
 Para esto se implementa en R un bucle que nos permita arrojar las muestras bootstraps.  
 Al mismo tiempo en este bucle se calcula la regresión múltiple de Cox el cual también se genera 1000 veces.
- 4) Finalmente se obtiene los intervalos de confianza para la curva ROC, para ello se elabora un bucle que permite definir las banda de intervalo inferior y superior, también se pinta el la curva ROC correspondiente al modelo de interés, esto es:

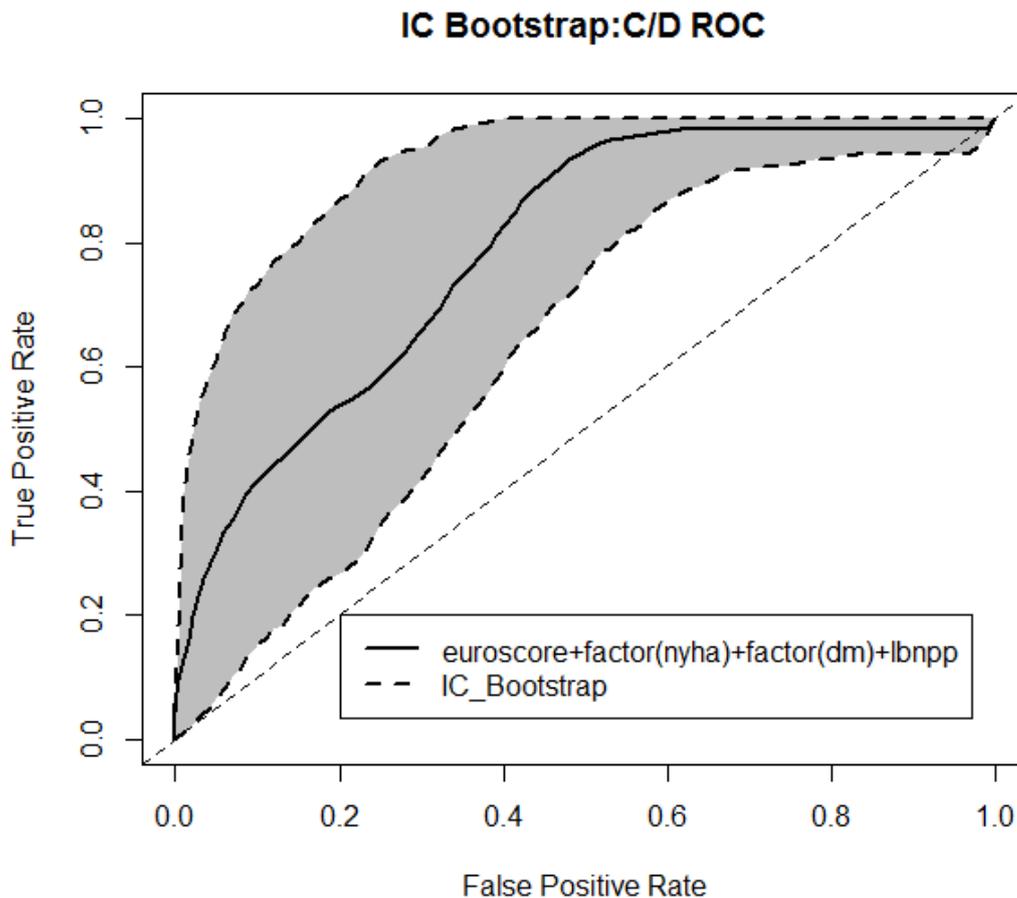


Gráfico 31: Curva ROC para el modelo que tiene como covariables a *nyha*, *dm* y *lbnpp* con su respectivo Intervalo de Confianza Bootstrap.

### 3.8. MEJORANDO EL MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE DE COX OBTENIDO CON LA INCLUSIÓN DE P-SPLINES

Teniendo en consideración que el modelo *M3* resultó ser el mejor modelo según el análisis desarrollado en el apartado anterior, el objetivo de este apartado es mejorar este modelo utilizando los suavizadores p-splines considerando que las covariables *euroscore* y *lbnpp* no se ajusta adecuadamente a una recta por lo que un ajuste no paramétrico podría dar la posibilidad de mejorar la explicación y predicciones del modelo a construir con la inclusión de estos suavizadores.

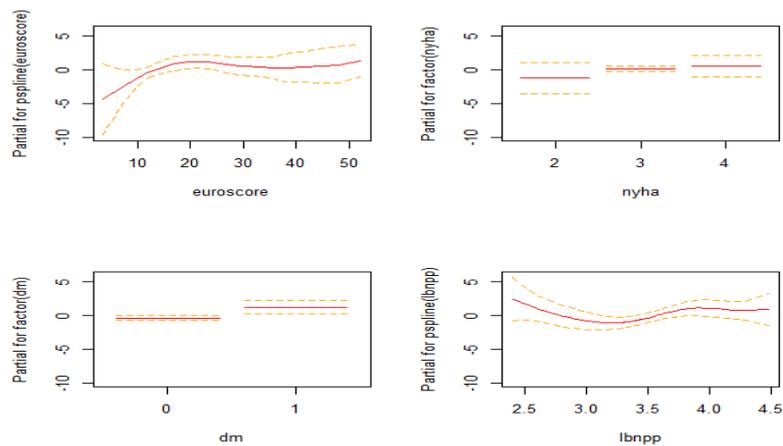
Para esto se con efectos de comparar este comportamiento presentamos los dos modelos a comparar.

$M3 <- \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus}) \sim \text{euroscore} + \text{factor}(\text{nyha}) + \text{factor}(\text{dm}) + \text{lbnp}, \text{data} = \text{taviimp})$

$M3PS <- \text{coxph}(\text{Surv}(\text{time}, \text{exitus}) \sim \text{pspline}(\text{euroscore}) + \text{factor}(\text{nyha}) + \text{factor}(\text{dm}) + \text{pspline}(\text{lbnp}), \text{data} = \text{taviimp})$

A continuación realizamos un breve análisis del modelo *M3PS*:

El test Likelihood ratio (RV) y test Wald confirma que el modelo es explicativo y que la presencia de tener diabetes aporta al modelo, se obtiene un AIC igual a 143.08 que mejora el AIC del modelo *M3*. Los efectos parciales y sus bandas de confianza puntuales al 95% de las covariables se muestran bastante buenos a continuación:



**Gráfico 32:** Efectos Parciales de las Covariables con p-spline.

Hay evidencia estadísticas de proporcionalidad de los riesgos por que se obtiene un  $p - \text{valor} = 0.996$ , los gráficos nos muestran la existencia de tendencia, además se puede apreciar a un impresión visual que a lo largo del tiempo se mantienen constante los riesgos proporcionales respecto a cada covariable.

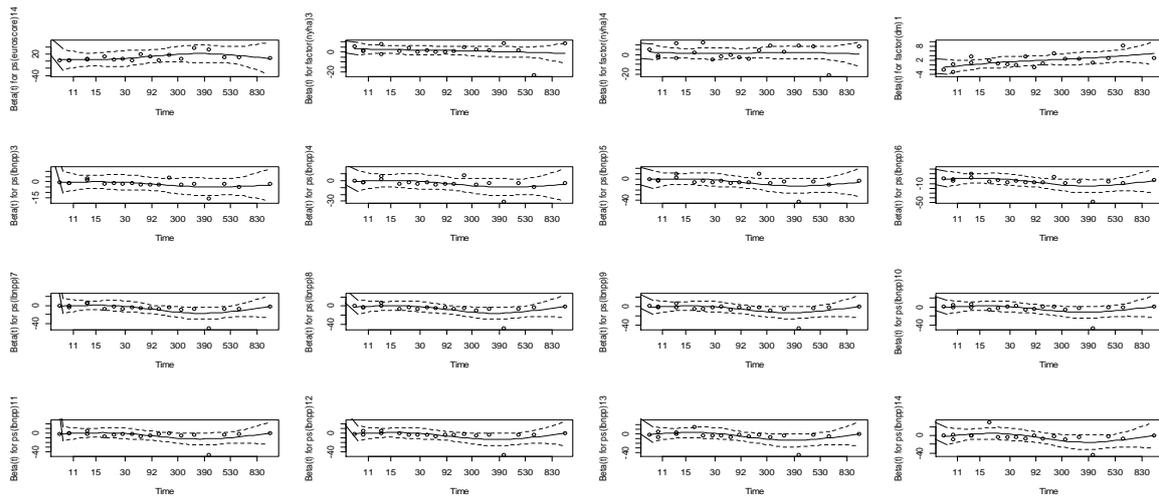


Gráfico 33: Riesgos proporcionales a respecto a cada covariable del modelo.

Realizamos un diagnóstico de los datos mediante el gráfico de residuos que se muestran en el siguiente gráfico, nos muestra que va bien en general por que se centra en torno la línea en cero trazada para cada caso:

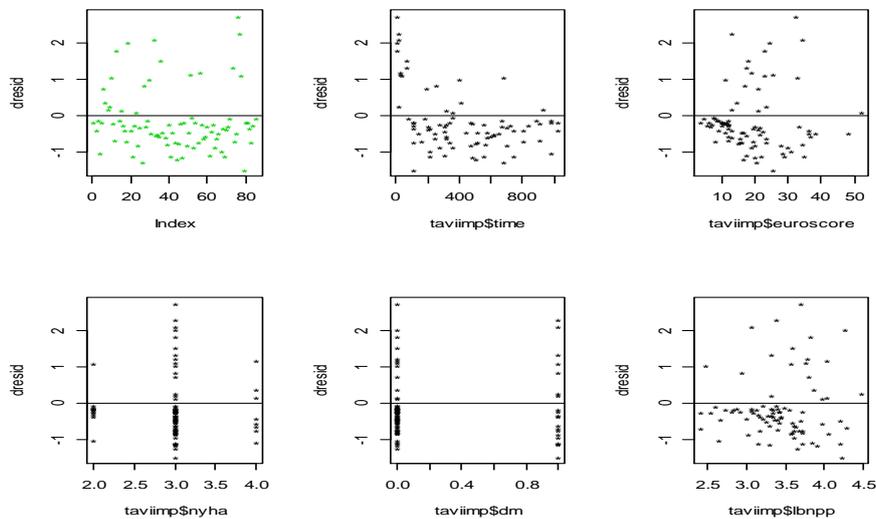


Gráfico 34: Plot de Residuos

Para la verificación de modelo se pinta los residuos se Cox-Snell, que por lo uqe se aprecia se ajustan a la línea trazada.

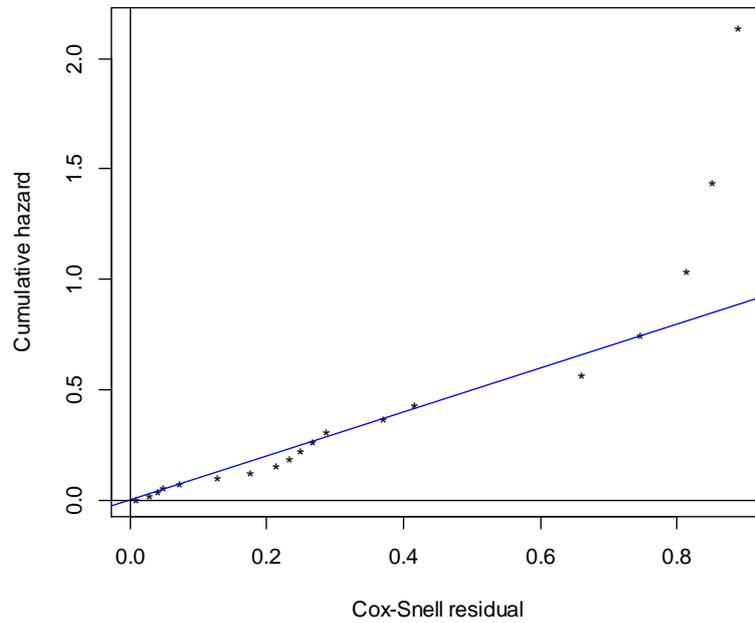


Gráfico 35: Plot de Residuos de Cox - Snell

Así también realiza las predicciones correspondientes con bandas de confianza al 95%.

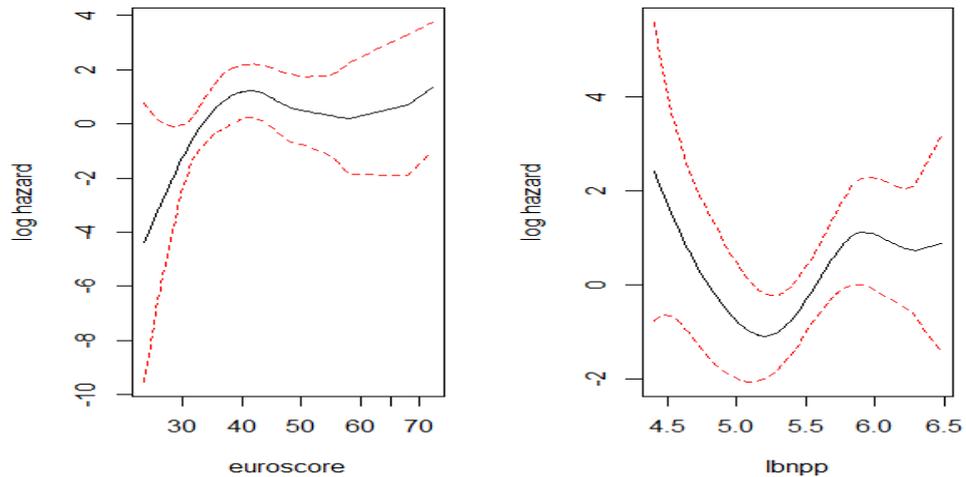


Gráfico 36: Predicciones de la variables *lbnpp* y *euroscore* con sus bandas de confianza.

Podemos apreciar que los valores de referencia de aumento de la tasa de proporción de muerte resulta ser los mismos para cada variable que las que encontraron en el modelo *M3*.

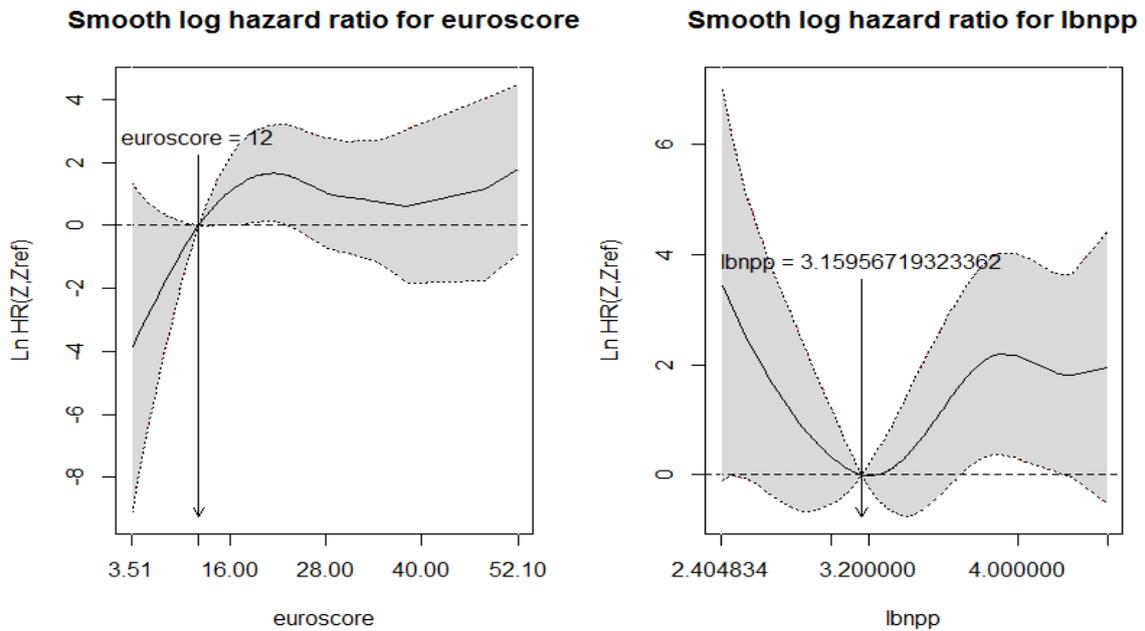


Gráfico 37: Smooth log hazard ratio para las variables de interés.

### Comparación mediante la Curva ROC

Se puede apreciar que los AUCs de ambos modelos son:

Tabla N°

	( <i>M3PS</i> )	( <i>M3</i> )	<i>p</i> – valor
AUC	0.888	0.838	
<i>c</i> – index	0.828	0.733	0.001

El mayor AUC es del modelo *M3PS* respecto al del modelo *M3* esto nos indica que el uso de los suavizadores p-splines mejoran el modelo.

También la comparación de índices de concordancia (*c* – index) del modelo *M3PS* con *M3* resulta ser significativo esto corrobora que el modelo *M3PS* supera la modelo *M3*.

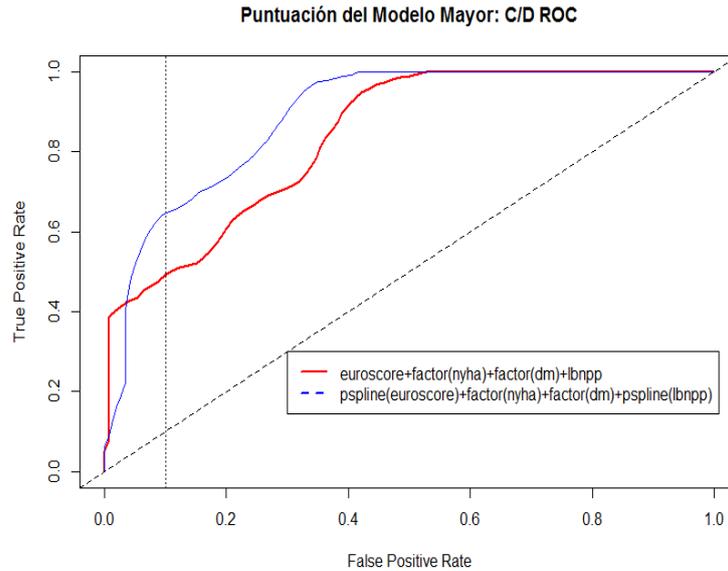


Gráfico 38: Curvas ROC de los dos modelos de interés a comparar.

Se puede apreciar notoriamente como supera la curva ROC del modelo *M3PS* a la curva ROC del modelo *M3*.

A continuación pintamos también el modelo *M3PS* con su respectiva banda de confianza bootstrap y se puede apreciar claramente la mejora del modelo con inclusión de los suavizadores p-splines.

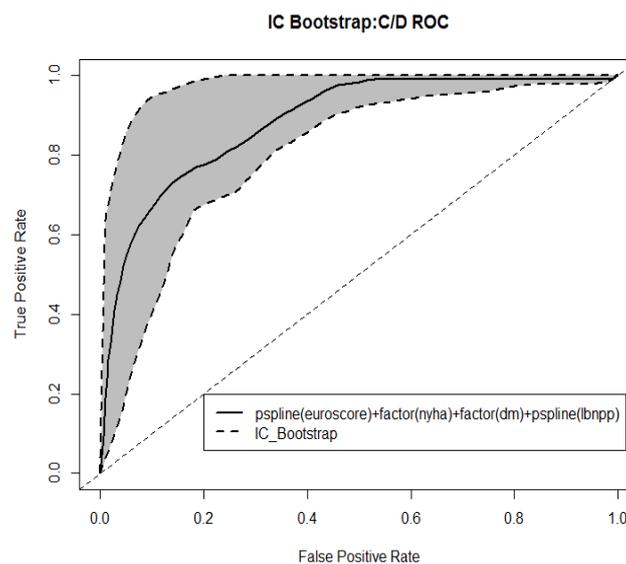


Gráfico 39: Curva ROC del modelo con p-spline y su banda de confianza bootstrap

## 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que, en un grupo homogéneo y representativo de los pacientes sometidos a TAVI, los niveles en plasma pro-BNP de 24 horas antes del procedimiento es de valor pronóstico similar pero superior en comparación con el *euroscore* para la predicción de la mortalidad a medio – largo plazo.

También se ha mostrado que el Pro-BNP (*lbnpp*) es un predictor independiente de muerte cuando se incluye en el modelo (*M2*), mientras que no ocurre con el *euroscore* (LES); cuando se añade Pro-BNP (*lbnpp*) a LES (*euroscore*), insuficiencia cardiaca (*nyha*) y diabetes mellitus (*dm*), se logra mejorar el valor predictivo de mortalidad

Estos datos podrían tener implicaciones clínicas en cuanto a la elección de estrategias de tratamiento en los pacientes sometidos a TAVI, así como la simplificación de los marcadores pronósticos de evaluación en este grupo de pacientes.

Una nueva población de pacientes se está convirtiendo, con comorbilidades severa y múltiples y de muy alto riesgo de complicaciones con el remplazo valvular aórtico convencional. Actualmente, TAVI es una opción terapéutica para estos pacientes [3].

Hemos encontrado que los niveles plasmáticos elevados de pro-BNPP es un discriminador útil de los supervivientes de los no sobrevivientes a lo largo del plazo de seguimiento después de TAVI. De hecho, en nuestra cohorte de pro-BNP nivel fue el único antes del procedimiento de medida asociado con una mayor mortalidad. En contraste, los valores LES no eran un predictor útil de mortalidad, ya sea a corto o largo plazo. Además, la adición de LES de pro-BNP en un análisis de la curva ROC no mejoró el valor predictivo de pro-BNP.

Nuestros hallazgos podrían tener importantes implicaciones en el manejo clínico de estos pacientes antes de la intervención. En concreto, se recomienda optimizar y ajustar el tratamiento a fin de mejorar el estado hemodinámico, lo que reduce los niveles de pro-BNPP y la mejora de riesgo peri-procedimiento y largo plazo después de TAVI.

Un nuevo marcador de riesgos específicos para TAVI es necesario, para fines de evaluar la mortalidad y los resultados con mayor precisión. Con un número suficiente de pacientes sometidos a TAVI debemos ser capaces de determinar y validar las variables que afectan tanto la mortalidad como resultado. A continuación, seremos capaces de desarrollar un sistema de valoración del riesgo nuevo para estos pacientes. Debido a su valor predictivo tanto de la mortalidad a corto y largo plazo, parece probable que los niveles de Péptidos Natiurético formarán una parte importante de un sistema de puntuación y clasificación.

También indicar que con el uso de los suavizadores en este caso p-splines, se mejora la explicación y clasificación de los pacientes como se muestra mediante la curva ROC; esto es debido a que los efectos de las covariables del modelo de este estudio no siguen una relación lineal, pues se ajusta mejor con una aproximación no paramétrica.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43.
- [2]. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
- [3]. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1-8.
- [4]. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
- [5]. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE (letter to editor). *European Heart J*, 2033;24:1-2.
- [6]. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30:74–80.
- [7]. Rodes-Cabau J, Webb J, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feondel CM et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1080-1090.
- [8]. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain

- natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2008;16;52(12):997-1003.
- [9]. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2004;94:740-745.
- [10]. Geber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Surron TM et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptoms onset in aortic stenosis. *Circulation* 2033;107:1884-1890.
- [11]. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, Klersy C, Rossi MG, Pasotti E, et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2008 Sep 15;102:749-54.
- [12]. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1782-6.
- [13]. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.
- [14]. López-Otero D, Muñoz-García AJ, Avanzas P, Lozano I, Alonso-Briales JH, Souto-Castro P et al. Axillary approach for transcatheter aortic valve implantation: optimization of the endovascular treatment for the aortic valve stenosis. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:121-6.
- [15]. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005;61:92-105.
- [16]. Haibe-Kains, C. Desmedt, C. Sotiriou and G. Bontempi (2008) A comparative study of survival models for breast cancer prognostication based on microarray data: does a single gene beat them all? *Bioinformatics* 24(19):2200-2208.

- [17]. Coeytaux RM, Williams JW, Gray NR, Wang A. A percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: state of the evidence. *Ann Intern Med.* 2010 153:314-324.
- [18]. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2014;129:2302-2308.
- [19]. Giocoechea, Aitor (2002). "Imputación basada en árboles de clasificación". *Eustat*.
- [20]. Roderick J. A. Little & Donald B. Rubin S, *Statistical analysis with missing data*, second edition 2002,
- [21]. Molenberghs, Geert, Geert, Verbeke, *Models for discrete longitudinal data*, Springer Series in Statistics 2005.
- [22]. Nicholas T. Longford, *Missing Data and Small – Area Estimation.- modern analytical equipment for the Survey Statistician*. Springer 2005
- [23]. S. Van Buuren, H. C. Boshuizen and d. L. Knook, Multiple Imputation of Missing Blood Pressure Covariates in Survival Analysis, *STATISTICS IN MEDICINE* 18, 681-694 (1999)
- [24]. Ewout W. Steyerberg, *Clinical Prediction Models, Statistics for Biology and Health*, Springer, (2009)
- [25]. Cox, D.R. y Oakes, D. (1984). *Analysis of Survival Data*. Chapman & Hall.
- [26]. Akritas, M. G. (1986). Bootstrapping the Kaplan—Meier estimator. *J. Amer. Statist. Assoc.* 81, 1032—1038.
- [27]. Cao, R., Cuevas, A. y González-Manteiga, W. (1993). A comparative study of several smoothing methods in density estimation. *Comp. Statist. Data Anal.* 17, 153—176.
- [28]. Breslow, N. y Crowley, J. (1974). A large sample study of the life table and product limit estimates under random censorship. *Ann. Statist.* 2, 437—453.